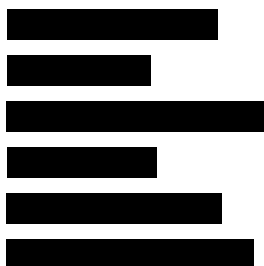


**ANALIZA EKONOMICZNA UKIERUNKOWANA
NA UZASADNIENIE CENY**

**PONATYNIB (ICLUSIG®) W LECZENIU DOROSŁYCH
PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ SZPIKOWĄ,
U KTÓRYCH WYSTĘPUJE OPORNOŚĆ NA LECZENIE
INNymi INHIBITORAMI KINAZY TYROZYNOWEJ
LUB ZASTOSOWANIE INNEGO NIŻ PONATYNIB
INHIBITORA KINAZY TYROZYNOWEJ
NIE JEST WŁAŚCIWE Z POWODÓW KLINICZNYCH**

Wersja 1.0



[REDAKTOWANE]

Projekt zakończono: 8 grudnia 2015

Analizę uzupełniono w odpowiedzi na pismo znak PLR.4600.185.2016.11.BR: 23 czerwca 2016. Uzupełnienia dokonano w rozdziałach 14.2.2.2, 14.2.2.4, 14.2.2.5, 14.2.2.6, 14.2.2.7, 14.2.3.2, 14.2.3.4, 14.2.3.5, 14.2.3.6, 14.4 oraz 14.5.2.

Kierownik projektu: [REDAKTOWANE]

Autorzy (Uzasadnienie ceny): [REDAKTOWANE]

Autorzy CUA przedstawionego w aneksie: [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE]

Kontrola jakości (uzasadnienie ceny):

Korekta językowa: [REDAKTOWANE]

Kontrola merytoryczna: [REDAKTOWANE]

Kontrola jakości (CUA przedstawione w aneksie):

Korekta językowa: [REDAKTOWANE]

Korekta obliczeń: [REDAKTOWANE]

Kontrola merytoryczna: [REDAKTOWANE]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Angelini Pharma Polska Sp. z o.o.

Podleśna 83
05-552 Łazy

Zamawiającego reprezentowali:

Agnieszka Miąsek, Dariusz Wilkowski

SPIS TREŚCI

PROJEKT ZAKOŃCZONO: 8 GRUDNIA 2015	2
ANALIZĘ UZUPEŁNIONO W ODPOWIEDZI NA PISMO ZNAK PLR.4600.185.2016.11.BR: 23 MAJA 2016. UZUPEŁNIENIA DOKONANO W ROZDZIAŁACH	2
KONTROLA JAKOŚCI (UZASADNIENIE CENY):	2
KOREKTA JĘZYKOWA: [REDAKCYJNA]	2
KONTROLA JAKOŚCI (CUA PRZEDSTAWIONE W ANEKSIE):	2
KOREKTA JĘZYKOWA: [REDAKCYJNA]	2
ANGELINI PHARMA POLSKA SP. Z O.O.	2
PODLEŚNA 83	2
SPIS TREŚCI	3
INDEKS SKRÓTÓW	6
1. CEL I ZAKRES ANALIZY	10
2. INTERWENCJA	12
2.1. Status leku sierocego.....	15
3. EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA PONATYNIBU WZGLĘDEM BSC	17
3.1. Skuteczność kliniczna ponatinibu	18
3.1.1. Faza przewlekła	18
3.1.2. Faza akceleracji	21
3.1.3. Faza blastyczna	23
3.2. Bezpieczeństwo ponatinibu	25
3.2.1. AE ogółem	25
3.2.2. Poszczególne rodzaje AE	26
3.2.3. Okluzyjne AE	29
3.3. Skuteczność kliniczna alloSCT	31
3.3.1. Faza przewlekła	31
3.4. Bezpieczeństwo alloSCT	33
4. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ DLA PONATYNIBU W POLSCE	35

5. OCENA RYZYKA PROJEKTU I NIEPEWNOŚCI OSZACOWAŃ	37
5.1. Ryzyko związane z liczebnością populacji leczonej PONA oraz dawkowaniem leku w rzeczywistej praktyce klinicznej	37
5.2. Ryzyko związane z efektywnością kliniczną PONA.....	39
6. OCENA INNOWACYJNOŚCI PONATYNIBU	41
7. PROPOZYCJA CENY PONATYNIBU I UZASADNIENIE CENY.....	42
7.1. Cena ponatinibu w Polsce i innych krajach europejskich	43
7.2. Aktywność biznesowa i R&D producenta	45
8. DYSKUSJA	49
9. WNIOSKI KOŃCOWE	51
10. SPIS TABEL	53
11. SPIS RYSUNKÓW	59
12. SPIS WYKRESÓW	60
13. BIBLIOGRAFIA	62
14. ANEKS	68
14.1. Metodyka.....	68
14.1.1. Technika analityczna.....	68
████████████████████	69
14.1.3. Perspektywa analizy	74
14.1.4. Horyzont czasowy analizy.....	74
14.1.5. Efekty zdrowotne.....	74
14.1.6. Koszty	76
████████████████████	76
14.1.8. Dyskontowanie.....	76
14.1.9. Korekta połowy cyklu	77
14.1.10. Próg opłacalności.....	77
14.1.11. Analiza wrażliwości	77
14.2. Dane źródłowe	79
14.2.1. Charakterystyka populacji	79
14.2.2. Efektywność interwencji – model CP	80
14.2.3. Efektywność interwencji – model AP/BP.....	96
14.2.4. Śmiertelność naturalna	106

14.2.5.	Występowanie zdarzeń niepożądanych	107
14.2.6.	Użyteczności stanów zdrowia	109
14.2.7.	Koszty	113
14.3.	Charakterystyka modelu	173
14.3.1.	Założenia	173
14.3.2.	Zasada działania	174
14.4.	Wyniki.....	174
14.4.1.	CP	174
14.4.2.	AP	184
14.4.3.	BP	191
14.5.	Analiza wrażliwości	198
14.5.1.	Jednokierunkowa analiza wrażliwości dla zakresów parametrów uwzględnionych w modelu	198
14.5.2.	Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	203
14.6.	Walidacja.....	221
14.7.	Ograniczenia analizy ekonomicznej.....	222
14.8.	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	224
14.9.	Strategie wyszukiwania.....	226
14.9.1.	Analizy ekonomiczne	226
14.9.2.	Użyteczności.....	228
14.9.3.	Rozkład pacjentów z nawrotem CML po SCT leczonych TKI z rozróżnieniem na fazę i uzyskanie CCyR.....	233
14.9.4.	Czas wolny od progresji u pacjentów w CP	233
14.9.5.	Czas wolny od progresji i przeżycie całkowite pacjentów w AP/BP, u których nie może być wykonany przeszczep	234
14.9.6.	Czas wolny od nawrotu u pacjentów leczonych alloSCT w CP	235
14.9.7.	Przeżycie całkowite pacjentów w AP i BP, którzy uzyskali remisję i zostali poddani alloSCT	235
14.9.8.	Efektywność BSC.....	236
14.9.9.	Monitorowanie po przeszczepie.....	237
14.10.	Szablon ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów.....	238
14.11.	Parametry modelu	245
14.12.	Odnalezione analizy ekonomiczne	254

INDEKS SKRÓTÓW

2G TKI	Inhibitor kinazy tyrozynowej drugiej generacji (<i>2nd generation tyrosine kinase inhibitor</i>)
alloSCT	Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>)
AE	Zdarzenie niepożądane (<i>adverse events</i>)
AML	Ostra białaczka szpikowa (<i>acute myeloid leukemia</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BMT	Przeszczep szpiku kostny (<i>bone marrow transplantation</i>)
BSC	Najlepsze leczenie podtrzymujące (<i>best supportive care</i>)
CCyR	Całkowita odpowiedź cytogenetyczna (<i>complete cytogenetic response</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHMP	Komisja Europejska ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (Committee for Medicinal Products for Human Use)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CHR	Całkowita odpowiedź hematologiczna (<i>complete haematological response</i>)
CML	Przewlekła białaczka szpikowa (<i>Chronic Myeloid Leukemia</i>)
CML-CP	Przewlekła białaczka szpikowa w fazie przewlekłej (<i>Chronic Myeloid Leukemia – Chronic Phase</i>)
CML-AP	Przewlekła białaczka szpikowa w fazie akceleracji (<i>Chronic Myeloid Leukemia – Accelerated Phase</i>)
CML-BP	Przewlekła białaczka szpikowa w fazie kryzy blastycznej (<i>Chronic Myelogenous Leukemia – Blast Phase</i>)
CMR	Całkowita odpowiedź molekularna (<i>complete molecular response</i>)

DAZA	Dazatynib
EBM	Medycyna oparta na dowodach naukowych (<i>evidence-based medicine</i>)
EFPIA	Europejska Federacja Przemysłu Farmaceutycznego (<i>European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQoL 5D</i>)
FDA	Agencja rejestracyjna Stanów Zjednoczonych Ameryki (<i>Food and Drug Administration</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
GVHD	Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (<i>graft-versus-host disease</i>)
HLA	Ludzkie antygeny leukocytarne (<i>Human leukocyte antigens</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental cost-utility ratio</i>)
IFN	Interferon
IMA	Imatynib
JGP	Jednorodne grupy pacjentów
MaHR	Większa odpowiedź hematologiczna (<i>major haematological response</i>)
MCyR	Większa odpowiedź cytogenetyczna (<i>major cytogenetic response</i>)
MMR	Większa odpowiedź molekularna (<i>major molecular response</i>)
MUD	Niespokrewniony dawca (<i>matched unrelated donor</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCI CTCAE	Wspólnych kryteriów oceny działań niepożądanych Narodowego Instytutu Raka (<i>The National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)

NILO	Nilotinib
OS	Przeżycie całkowite (<i>overall survival</i>)
PBSCT	Przeszczepienie komórek macierzystych z krwi obwodowej (<i>peripheral blood stem cell transplantation</i>)
PCyR	Częściowa odpowiedź cytogenetyczna (<i>partial cytogenetic response</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>progression free survival</i>)
Ph+ ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna z obecnością chromosomu Filadelfia (<i>Philadelphia Positive Acute Lymphoblastic Leukemia</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PL	Program lekowy
PONA	Ponatinib
PS	Przegląd systematyczna
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (<i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
PVA	Porozumienie cenowo-wolumenowe (<i>price volume agreement</i>)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (<i>quality adjusted life years</i>)
R&D	Badania i rozwój (<i>Research and Development</i>)
RDI	Względna intensywność dawki (<i>relative dose intensity</i>)
ROI	Zwrot z inwestycji (<i>Return on Investments</i>)
RFS	Czas wolny od nawrotu (<i>relapse free survival</i>)
RSS	Porozumienie podziału ryzyka (<i>risk sharing scheme</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>serious adverse events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>standard deviation</i>)

SE	Błąd standardowy (<i>standard error</i>)
SG	Loteria – metoda oceny użyteczności (<i>standard gamble</i>)
SSE	Suma kwadratów błędów (<i>sum of square errors</i>)
TKI	Inhibitory kinazy tyrozynowej (<i>tyrosine kinase inhibitors</i>)
TTO	Metoda handlowania czasem (<i>time trade-off</i>)
UE	Unia Europejska
VBP	Wycena w oparciu o wartość produktu (<i>value based pricing</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

1. CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem opracowania jest przedstawienie i omówienie podstawowych czynników wpływających na cenę produktu leczniczego Iclusig (ponatinib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (ang. *chronic myeloid leukemia*, CML), u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej (ang. *tyrosine kinase inhibitors*, TKI) lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych.

Należy podkreślić, że zastosowanie ponatinibu (PONA) dotyczy wskazań ultrazadkich (nawet traktowanych łącznie), a więc podejście utylitarne do podejmowania decyzji refundacyjnej i wymaganie klasycznej analizy ekonomicznej jest nieuzasadnione. W przypadku leku ze statusem „*orphan*” należy oczekiwać, że wielkość sprzedaży nie będzie wysoka ze względu na niewielką liczebnie populację docelową. Technologie sieroce zwykle nie mają szans na konkurowanie z technologiami stosowanymi w chorobach powszechnych przy uwzględnieniu współczynników kosztów użyteczności. Zasadniczym wydaje się w tym przypadku przedłożenie uzasadnienia ceny preparatu. W analizie ekonomicznej szczególne znaczenie mają rozważania w zakresie implikacji statusu leku sierociego jako pierwszej technologii o udowodnionej efektywności klinicznej w rozważanej populacji chorych. Instytucje dokonujące oceny wartościującej raportu przygotowanego dla ponatinibu powinny brać pod uwagę racjonalne argumenty i dane przedstawiane w uzasadnieniu ceny bez względu na stosunek koszt/korzyść, który w przypadku leku sierociego ma ograniczone znaczenie.

W Polsce nie zostały wprowadzone instrumenty polityki zdrowotnej w obszarze chorób rzadkich i leków sierocych. Ustawa refundacyjna nie przewiduje żadnych odrębnych regulacji czy ścieżek refundacyjnych dla leków stosowanych w chorobach rzadkich. Należy jednak podkreślić, że Parlamentarny Zespół ds. Chorób Rzadkich i Parlamentarny Zespół ds. Onkologii we wspólnym stanowisku [1] w sprawie kryterium wysokości kosztu uzyskania QALY, zarekomendowały Ministrowi Zdrowia oraz podległym mu organom i zespołom doradczym (AOTMiT, Rada Przejrzystości i Komisja Ekonomiczna), aby do czasu nowelizacji ustawy refundacyjnej we wszystkich przypadkach toczących się i przyszłych procesów administracyjnych o objęciu leków refundacją, wydając decyzję administracyjną o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, które na podstawie odrębnych przepisów oznaczone zostały, jako **sierocy produkt leczniczy dla konkretnego wskazania medycznego lub przeznaczone są do terapii konkretnych wskazań onkologicznych w schyłkowej fazie życia, nie uwzględniały kryterium dotyczącego wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. Rekomendowane odstępianie od stosowania w/w kryterium dotyczy dotychczas nierefundowanej w Polsce technologii**

medycznej, w sprawie której złożony został pierwszy wniosek o objęcie refundacją, w danym wskazaniu medycznym, którego zachorowalność nie przekracza więcej niż 1 przypadek na 50 tysięcy mieszkańców lub którym dotknięte jest nie więcej niż 700 osób w kraju.

W ramach uzasadnienia ceny przedstawiono m.in.:

- szczegółową charakterystykę interwencji,
- ocenę efektywności klinicznej interwencji względem komparatorów,
- oszacowanie liczebności populacji docelowej dla wnioskowanej technologii medycznej (ponatinib w rozpatrywanym wskazaniu refundacyjnym) w Polsce,
- ocenę ryzyka projektu, w tym niepewność oszacowań i prezentowanych wyników,
- ocenę innowacyjności terapeutycznej ponatinibu stosowanego w rozpatrywanej populacji docelowej,
- propozycję ceny leku oraz informacje o cenach w innych krajach.

Przyjęto, że terapia ponatinibem finansowana będzie przez NFZ w ramach programu lekowego (PL): *Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C 92.1) ponatinibem.*

2. INTERWENCJA

Ponatinib (Iclusig) 15 mg tabletki powlekane [2]

Grupa farmakoterapeutyczna: lek przeciwnowotworowy, inhibitor kinaz białkowych

ATC: L01XE24

Rejestracja

Data pierwszej rejestracji (EMA): 1 lipca 2013 roku

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: UE/1/13/839/001, EUE/1/13/839/002, EUE/1/13/839/005

Refundacja

Ponatinib (Iclusig) nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych w Polsce.

Mechanizm działania

Ponatinib jest silnym inhibitorem kinazy tyrozynowej BCR-ABL, która stymuluje komórki białaczkowe do niekontrolowanych podziałów. Ponatinib hamuje aktywność kinazy tyrozynowej ABL oraz mutacji T315I ABL z wartością IC_{50} wynoszącą, odpowiednio, 0,4 i 2,0 nM.

Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Iclusig jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z:

- fazą przewlekłą, fazą akceleracji lub fazą przełomu blastycznego przewlekłej białaczki szpikowej (CML) z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem lub nilotynibem i dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I;
- ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia (ang. *Philadelphia Positive Acute Lymphoblastic Leukemia*, Ph+ ALL) z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem i dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I.

Dawkowanie i sposób podania

Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu pacjentów z białaczką. Podczas leczenia można stosować wspomaganie układu krwiotwórczego przez przetaczanie płytek krwi i hematopoetycznych czynników wzrostu, jeśli będzie to wskazane klinicznie.

Przed rozpoczęciem leczenia ponatinibem należy ocenić stan układu krążenia pacjenta, wraz z wywiadem i badaniem przedmiotowym, i podjąć czynne działania w celu ograniczenia czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Podczas leczenia ponatinibem należy w dalszym ciągu monitorować stan układu krążenia i odpowiednio dostosowywać leczenie zachowawcze i podtrzymujące w przypadku stanów zwiększających ryzyko sercowo-naczyniowe.

Zalecana dawka początkowa wynosi 45 mg ponatinibu raz na dobę. Dostępne są tabletki powlekane 45 mg umożliwiające podawanie standardowej dawki 45 mg. Leczenie należy kontynuować do stwierdzenia u pacjenta oznak progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.

Pacjenci powinni być obserwowani w celu wykrycia odpowiedzi na leczenie zgodnie ze standardowymi wytycznymi klinicznymi.

Należy rozważyć przerwanie leczenia ponatinibem w razie nieosiągnięcia pełnej odpowiedzi hematologicznej w ciągu 3 miesięcy (90 dni).

Ryzyko zdarzeń związanych z niedrożnością naczyń jest najprawdopodobniej zależne od dawki. Nie ma wystarczających danych umożliwiających wydanie oficjalnych zaleceń co do zmniejszenia dawki (przy braku zdarzeń niepożądanych) u pacjentów z fazą przewlekłą (CP) CML, którzy osiągnęli większą odpowiedź cytogenetyczną. W razie rozważania zmniejszenia dawki, w indywidualnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka należy wziąć pod uwagę następujące czynniki: ryzyko ze strony układu krążenia, działania niepożądane leczenia ponatinibem, czas do odpowiedzi cytogenetycznej oraz zawartości transkryptów BCR-ABL. W razie zmniejszania dawki zaleca się dokładne monitorowanie odpowiedzi.

U pacjentów, u których działania niepożądane ustąpiły lub zmniejszyło się ich nasilenie, można rozważyć wznowienie podawania produktu Iclusig i stopniowe zwiększenie dawki do dawki dobowej podawanej przed wystąpieniem danego działania niepożądanego, jeśli jest to uzasadnione klinicznie.

Przeciwwskazania

Preparat Iclusig jest przeciwwskazany u pacjentów, u których występuje nadwrażliwość na substancję czynną ponatinib lub na którąkolwiek wymienioną substancję pomocniczą:

- rdzeń tabletki;

- laktoza jednowodna;
- celuloza mikrokrystaliczna;
- karboksymetyloskrobia sodowa;
- krzemionka koloidalna bezwodna;
- stearynian magnezu;
- otoczka tabletki;
- talk;
- makrogol 4000;
- alkohol poliwinylowy;
- dwutlenek tytanu.

Działania niepożądane

Do działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) zaliczamy: zakażenia i zarażenia pasożytnicze górnych dróg oddechowych, niedokrwistość, trombocytopenię, neutropenię, zmniejszenie apetytu, bezsenność, ból i zawroty głowy, nadciśnienie tętnicze, duszność, kaszel, ból jamy brzusznej, biegunkę, wymioty, zaparcia, nudności, zwiększenie stężenia lipazy, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, wysypkę, suchość skóry, ból kości, stawów i mięśni, kurcze mięśni, ból kończyn i pleców, zmęczenie, astenię, obrzęk obwodowy, gorączkę i ból.

Działania niepożądane występujące często ($\geq 1/100$ - $< 1/10$) to: zapalenie płuc, posocznica, zapalenie mieszków włosowych, pancytopenia, gorączka neutropeniczna, leukopenia, odwodnienie, zatrzymanie płynów, hipokalcemia, hiperurykemia, hiperglikemia, hipofosfatemia, hipertriglicerydemia, hipokaliemia, zmniejszenie masy ciała, zdarzenie naczyniowo-mózgowe, udar niedokrwienno mózgu, neuropatia obwodowa, ospałość, migrena, hiperestezja, hipestezja, parastezja, przemijający napad niedokrwienno, nieostre widzenie, suchość oka, obrzęk okołoczołowy, obrzęk powiek, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolność serca, choroba niedokrwienno serca, dusznica bolesna, wysięk osierdziowy, migotanie przedsionków, zmniejszenie frakcji wyrzutowej, choroba zarostowa tętnic obwodowych, niedokrwienie obwodowe, stenoza tętnic obwodowych, chromanie przestankowe, zakrzepica żył głębokich, uderzenia gorąca (niekiedy z zaczerwienieniem skóry), zatorowość płucna, wysięk opłucnowy, krwawienie z nosa, dysfonia i nadciśnienie płucne.

Inne działania niepożądane

Wśród innych działań niepożądanych wymienia się:

- mielosupresję,
- niedrożność naczyń,
- zastoinową niewydolność serca,

- zapalenie trzustki i aktywność lipazy w surowicy,
- zaburzenia czynności wątroby,
- krwotok.

Mielosupresja

Stosowanie produktu Iclusig wiąże się z ciężką małopłytkowością, neutropenią i niedokrwistością (stopień 3 lub 4 wg kryteriów NCI CTCAE [ang. The National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events], wspólnych kryteriów oceny działań niepożądanych Narodowego Instytutu Raka]). Częstość występowania tych działań jest większa u pacjentów z fazą akceleracji CML (AP-CML) lub fazą przełomu blastycznego CML (BP-CML)/Ph+ ALL niż z fazą przewlekłą CML (CP-CML). Pełną morfologię krwi należy oznaczać co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące, a następnie co miesiąc lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Mielosupresja była generalnie odwracalna i zwykle ustępowała po okresowym odstawieniu produktu Iclusig lub zmniejszeniu jego dawki.

Niedrożność naczyń

U pacjentów leczonych produktem Iclusig występowały przypadki zakrzepicy i niedrożności tętniczej i żylniej, w tym przypadków zawału mięśnia sercowego zakończonych zgonem, udaru, stenozy dużych naczyń tętniczych w mózgu, ciężkiej choroby tętnic obwodowych i konieczności pilnych zabiegów rewaskularyzacyjnych. Zdarzenia takie występowały u pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego i bez takich czynników, w tym u pacjentów w wieku 50 lat i młodszych. Zdarzenia niepożądane w postaci niedrożności naczyń występowały częściej u starszych pacjentów oraz u pacjentów z niedokrwieniem, nadciśnieniem, cukrzycą lub hiperlipidemią w wywiadzie. Ryzyko zdarzeń związanych z niedrożnością naczyń jest najprawdopodobniej zależne od dawki.

2.1. Status leku sierocego

Preparat Iclusig uzyskał decyzją Komisji Europejskiej status leku sierocego dnia 2 lutego 2010 roku (oznaczenie UE/3/09/716) na podstawie spełnienia poniższych kryteriów EMA:

- technologia jest przeznaczona do leczenia choroby zagrażającej życiu;
- technologia stosowana jest w chorobie rzadkiej, czyli takiej, której częstość występowania nie przekracza 5 przypadków na 10 000 osób w populacji;
- technologia ma małe szanse na generowanie zysków pokrywających bądź przewyższających koszty poniesione na prowadzenie badań nad rozwojem leku (niewielka populacja docelowa).

[3]

Należy również zwrócić uwagę na fakt, że łączna liczba pacjentów kwalifikujących się do terapii ponatinibem wynosi 100 z czego zakłada się, że w pierwszym roku obowiązywania PL liczba osób

leczonych wyniesie 75, w związku z czym wskazanie do zastosowania ponatinibu uznać można za ultrarządkie. [4]

3. EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA PONATYNIBU WZGLĘDEM BSC

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego (PS). W ramach analizy klinicznej oceniano prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w odniesieniu do parametrów:

- hematologicznych - w stopniu całkowitym (ang. *complete haematological response*, CHR) oraz większym (ang. *major haematological response*, MaHR),
- cytogenetycznych – w stopniu większym (ang. *major cytogenetic response*, MCyR) oraz całkowitym (ang. *complete cytogenetic response*, CCyR),
- molekularnych – w stopniu większym (ang. *major molecular response*, MMR) oraz całkowitym (ang. *complete molecular response* CMR), a także
- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS),
- przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*, PFS).

Oceniono również profil bezpieczeństwa poszczególnych opcji.

Spośród włączonych do PS prac, dwie dotyczyły PONA, 5 dotyczyło alloSCT. Nie odnaleziono natomiast żadnego badania oceniającego skuteczność BSC, tj.: hydroksymocznika u pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię TKI. Kryteria kwalifikacji badań włączonych obejmowały pacjentów nieskutecznie leczonych lub z nietolerancją terapii TKI, a także chorych z obecnością mutacji T315I. Z uwagi na brak miarodajnych badań oceniających skuteczność alloSCT u pacjentów z niepowodzeniem/nietolerancją ≥ 2 linii TKI zdecydowano się uwzględnić także badania w populacji mieszanej, obejmujące co najmniej połowę pacjentów leczonych uprzednio za pomocą dwóch leków z grupy TKI. Odnalezione badania miały zróżnicowaną wiarygodność w skali NICE (3 do 7 na 8 możliwych). **Najwyższą wiarygodność uzyskały prace dotyczące ponatinibu, które poza prospektywnym kierunkiem obserwacji, charakteryzowały się stosunkowo dużą liczebnością.**

Ze względu na rozbieżności w okresach obserwacji odnalezionych publikacji wykonanie wiarygodnego porównania wyników dla PONA względem komparatorów było ograniczone. W analizie klinicznej przygotowano zestawienie odnalezionych wyników dla analizowanej technologii oraz komparatora jednak ma ono charakter w dużej mierze poglądowy i ma na celu wykazanie ogólnego efektu działania obu interwencji, przy czym wnioskowanie na ich podstawie o różnicach pomiędzy PONA i alloSCT obarczone jest dużą niepewnością.

Z uwagi na to, iż ponatinib jest pierwszą technologią lekową o udowodnionej efektywności klinicznej w populacji dorosłych pacjentów z CML, u których występuje oporność na leczenie innymi TKI lub zastosowanie innego niż ponatinib TKI nie jest właściwe z powodów klinicznych, obliczenie

parametrów wskazujących na siłę badanej interwencji nie było możliwe. Należy jednak zauważyć, iż uzyskane wyniki wskazują na skuteczność leczenia z zastosowaniem PONA w analizowanej populacji chorych, zwłaszcza w odniesieniu do uzyskanej odpowiedzi na leczenie.

Jakość wyników uzyskanych na podstawie wszystkich włączonych badań oceniono jako niską. Kluczowymi przyczynami obniżenia oceny jakości wyników z analizowanych badań były ograniczenia w ich metodyce.

Należy jednak zauważyć, iż w analizowanej populacji nie odnaleziono dowodów naukowych o wyższej jakości, dlatego też przyjęto, iż wykorzystano najlepsze dostępne dane. Przeprowadzenie RCT w ocenianej populacji chorych wiąże się z dylematami etycznymi wynikającymi z potrzeby wyważenia korzyści i ryzyka chorych z grupy kontrolnej.

Wnioskowanie w zakresie efektywności klinicznej ponatinibu przeprowadzono w oparciu o wyniki badania PACE (publikacja *Cortes 2013* oraz raport z badania, przekazany przez Zamawiającego) – wieloośrodkowej, międzynarodowej, jednoramiennej próby klinicznej II fazy, przeprowadzanej w sposób prospektywny na 417 pacjentach z CML. W ramach badania zaprezentowano wyniki oddzielnie dla populacji ogólnej (z uwzględnieniem faz choroby: BP, AP, CP), dla pacjentów po niepowodzeniu DAZA i NILO oraz dla pacjentów z obecnością mutacji T315I. W ramach PS odnaleziono również badanie *Cortes 2012*. Jest to prospektywne badanie I fazy, którego celem było ustalenie optymalnego dawkowania ponatinibu.

Szczegółowe wyniki dla efektywności klinicznej PONA zostały zaprezentowane w analizie klinicznej. [5]

3.1. Skuteczność kliniczna ponatinibu

W badaniu PACE zaprezentowano wyniki dla ogółu leczonych w poszczególnych fazach (odpowieź na leczenie, przeżycie całkowite, czas trwania terapii ponatinibem), a także rezultaty uzyskane w kohortach pacjentów z opornością/nietolerancją na leczenie innymi lekami z grupy TKI oraz chorych z obecnością mutacji T315I (odpowiezi na leczenie). Dodatkowo dla odpowiedzi na leczenie przedstawiono również wyniki w podgrupach, wydzielonych ze względu na liczbę stosowanych wcześniej TKI, w poszczególnych kohortach.

3.1.1. Faza przewlekła

W fazie przewlekłej było 267 pacjentów biorących udział w badaniu PACE. Większość z nich (76%) stanowili chorzy z opornością lub nietolerancją leczenia, z kolei u pozostałych (24%) stwierdzono obecność mutacji T315I.

3.1.1.1. Odpowiedź na leczenie

Wyniki dotyczące odsetka pacjentów (z uwzględnieniem populacji ogólnej, populacji z nietolerancją/opornością na inne leki z grupy TKI (R/I) oraz populacji z mutacją T315I), u których wystąpiła odpowiedź na leczenie w fazie przewlekłej zaprezentowano na Rysunek 1 i w Tabela 1.

W populacji ogólnej, dla niemal wszystkich ocenianych punktów końcowych (poza CHR) najlepsze wyniki uzyskano w podgrupie pacjentów z obecnością mutacji T315I (Rysunek 1), jednakże wyniki przeprowadzonej *post hoc* analizy wieloczynnikowej wykazały, iż wyższa dawka leku oraz młodszy wiek niezależnie, w istotny statystycznie sposób zwiększały prawdopodobieństwo uzyskania MCyR (odpowiednio $p < 0,0001$ oraz $p = 0,046$). Z kolei obecność mutacji T315I nie stanowiła istotnego czynnika prognostycznego uzyskania odpowiedzi na leczenie ($p > 0,2$) w analizie wieloczynnikowej, po dostosowaniu do innych czynników zaburzających.

Rysunek 1.
Odsetek pacjentów odpowiedzią na leczenie w badaniu PACE – pacjenci w fazie przewlekłej CML

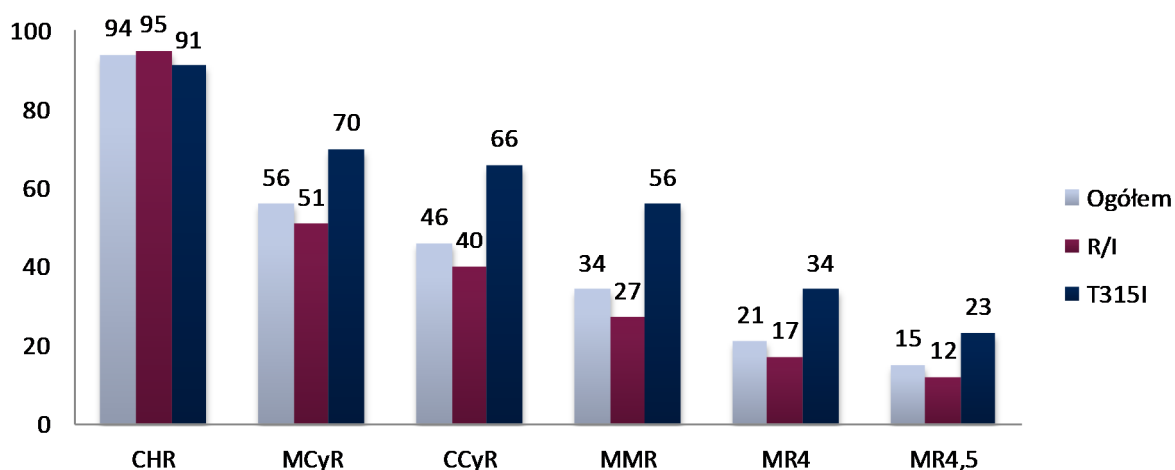


Tabela 1.
Odpowiedź na leczenie ponatinibem u pacjentów w fazie przewlekłej CML w badaniu PACE [n/N] (%)

Rodzaj odpowiedzi	PK	n/N (%)		
		Populacja ogólna	Pacjenci R/I	Mutacja T315I
Hematologiczna	CHR	250/267 (94)	192/203 (95)	58/64 (91)
	MCyRa	149/267 (56)	104/203 (51)	45/64 (70)
Cytogenetyczna	CCyR	123/267 (46)	81/203 (40)	42/64 (66)
	PCyR	25/267 (9)	22/203 (11)	3/64 (5)
	dowolna	180/267 (67)	128/203 (63)	52/64 (81)
Molekularna	MMR	91/267 (34)	55/203 (27)	36/64 (56)
	MR4.0	56/267 (21)	34/203 (17)	22/64 (34)
	MR4.5	39/267 (15)	24/203 (12)	15/64 (23)

a) Oznaczone wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 12 mies.; pozostałe wyniki dotyczą mediany okresu obserwacji wynoszącej 15 mies.

Pacjenci z nietolerancją/opornością na inne leki z grupy TKI

Spośród pacjentów z opornością lub nietolerancją na inne TKI, MCyR uzyskany przynajmniej raz w ciągu 12 miesięcy leczenia raportowano u 51% pacjentów. U znacznej większości z nich (40% pacjentów) zdiagnozowano CCyR. Mediana czasu do uzyskania MCyR wynosiła 2,8 miesiąca (zakres: 1,8 – 11,3 mies). W medianie okresu obserwacji wynoszącej 15 mies, odpowiedź CHR uzyskało 95% chorych, a MMR raportowano u 27% pacjentów. Odpowiedź molekularną w stopniu MR4.0 oraz MR4.5 stwierdzono, odpowiednio u 17% i 12% pacjentów.

Pacjenci z obecnością mutacji T315I

Spośród pacjentów z mutacją T315I, MCyR uzyskany przynajmniej raz w ciągu 12 miesięcy leczenia raportowano u 70% pacjentów, a u większości z nich (66%) zdiagnozowano CCyR. Mediana czasu do uzyskania MCyR wynosiła 2,8 miesiąca (zakres: 1,6 – 10,9 mies). W medianie okresu obserwacji wynoszącej 15 mies., odpowiedź CHR uzyskało 91% chorych, MMR 56%, MR4.0 34%, zaś MR4.5 23% pacjentów.

3.1.1.2. Przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby

Po 12-miesiącach terapii prawdopodobieństwo **przeżycia całkowitego** wynosiło 94%. **Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)** zdefiniowano, jako czas od przyjęcia pierwszej dawki leku do zgonu lub progresji choroby rozumianej szeroko jako transformacja do fazy AP lub BP, utrata CHR lub MCyR, wzrost poziomu WBC u pacjentów bez CHR lub znaczny udział blastów we krwi obwodowej lub szpiku. Prawdopodobieństwo PFS po 12 miesiącach terapii wynosiło 80%. Wyniki analizy śródkresowej z 34,2 miesięczną medianą okresu obserwacji wskazują, iż po 3 latach terapii OS oraz PFS wynosiły odpowiednio 82% oraz 61%. (Tabela 2).

Tabela 2.
Przeżycie całkowite i wolne od progresji choroby u pacjentów w fazie przewlekłej w badaniu PACE

Punkt końcowy	Horyzont czasowy	Prawdopodobieństwo
OS	roczny	94% ^a
	2-letni	86% ^b
	3-letni	82% ^c
PFS	roczny	80% ^a
	2-letni	67% ^b
	3-letni	61% ^c

Estymator Kaplana-Meiera. a) Dane dla mediany okresu obserwacji 15 mies. b) dla mediany okresu obserwacji 27,9 mies.; c) D dla mediany okresu obserwacji 34,2 mies.

3.1.1.3. Czas trwania terapii

Dane na temat czasu trwania terapii oraz przerwania terapii odnoszą się do okresu obserwacji o medianie wynoszącej 27,9 mies. W tym czasie mediana **czasu trwania terapii** ponatinibem u pacjentów w fazie przewlekłej CML wynosiła 865,5 dnia (zakres: 3 – 1194 dni). Łącznie w tym okresie terapię ponatinibem zakończyło 134 pacjentów (50%), z czego przerwanie leczenia u 25 chorych (9%) spowodowane było progresją choroby, u 7 (3%) zgonem, u 46 (17%) wystąpieniem AE, u 14 (5%) brakiem skuteczności, u 26 (10%) wycofaniem zgody, u 6 (2%) decyzją lekarza, u 1 pacjenta stwierdzono *noncompliance*, zaś u 9 (3%) przyczyny były inne.

3.1.2. Faza akceleracji

W fazie akceleracji było 83 pacjentów biorących udział w badaniu PACE. Większość z nich (78%) stanowili chorzy z opornością lub nietolerancją leczenia, z kolei u pozostałych (22%) stwierdzono obecność mutacji T315I.

3.1.2.1. Odpowiedź na leczenie

Wyniki dotyczące odsetka pacjentów (z uwzględnieniem populacji ogólnej, populacji z nietolerancją/opornością na inne leki z grupy TKI (R/I) oraz populacji z mutacją T315I), u których wystąpiła odpowiedź na leczenie w fazie akceleracji zaprezentowano na Rysunek 2 i w Tabela 3.

Rysunek 2.
Odsetek pacjentów odpowiedzią na leczenie w badaniu PACE – pacjenci w fazie akceleracji CML

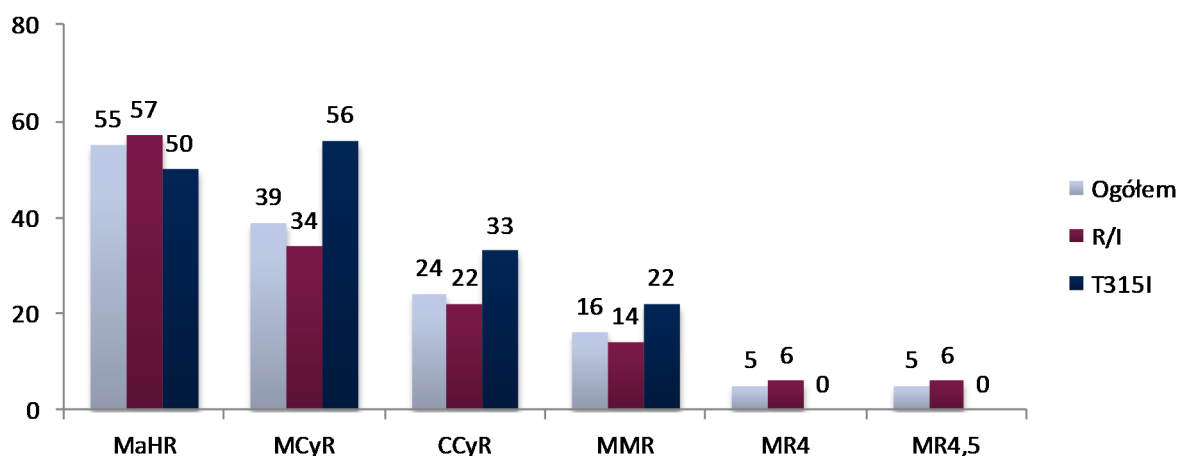


Tabela 3.
Odpowiedź na leczenie ponatinibem u pacjentów w fazie akceleracji CML w badaniu PACE

Rodzaj odpowiedzi	Punkt końcowy	N/n (%)		
		Populacja ogólna	Pacjenci R/I	Mutacja T315I
Hematologiczna	MaHR ^a	46/83 (55)	37/65 (57)	9/18 (50)
	MCyR	32/83 (39)	22/65 (34)	10/18 (56)
Cytogenetyczna	CCyR	20/83 (24)	14/65 (22)	6/18 (33)
	PCyR	12/83 (14)	8/65 (12)	4/18 (22)
	dowolna	46/83 (55)	34/65 (52)	12/18 (67)
Molekularna	MMR	13/83 (16)	9/65 (14)	4/18 (22)
	MR4.0	4/83 (5)	4/65 (6)	0/18 (0)
	MR4.5	4/83 (5)	4/65 (6)	0/18 (0)

a) wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 6 mies.; pozostałe wyniki dotyczą mediany okresu obserwacji 15 mies.

W populacji ogólnej, podobnie jak w przypadku pacjentów w fazie przewlekłej, również u chorych z CML-AP najlepsze wyniki dla odpowiedzi MCyR, CCyR oraz MMR uzyskano w podgrupie pacjentów w mutacją T315I (Rysunek 2).

Pacjenci z nietolerancją/opornością na inne leki z grupy TKI

Spośród pacjentów z opornością lub nietolerancją na inne TKI, MaHR uzyskany przynajmniej raz do 6. miesiąca terapii osiągnęło 57% pacjentów. Mediana czasu do osiągnięcia MaHR wynosiła 0,7 miesiąca (zakres: 0,4–3,7 mies.). W medianie okresu obserwacji wynoszącej 15 mies. MCyR uzyskało 34% chorych, z czego u większości (22% pacjentów) zdiagnozowano całkowitą remisję cytogenetyczną (CCyR). MMR raportowano u 14% pacjentów, zaś odpowiedzi molekularne w stopniu zarówno MR4.0, jak i MR4.5 u 6% leczonych (Tabela 3).

Pacjenci z obecnością mutacji T315I

W grupie pacjentów z mutacją T315I, MaHR uzyskany przynajmniej raz do 6. miesiąca terapii osiągnęło 50% pacjentów. Mediana czasu do osiągnięcia MaHR wynosiła 0,6 miesiąca (zakres: 0,5-5,8 mies.). W medianie okresu obserwacji wynoszącej 15 mies. MCyR uzyskało 56% chorych, z czego u większości (33% leczonych) stwierdzono CCyR. MMR raportowano u 22% pacjentów, natomiast żaden z leczonych nie osiągnął odpowiedzi molekularnych w stopniu MR4.0 oraz MR4.5 (Tabela 3).

3.1.2.2. Przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby

Po 12 miesiącach terapii prawdopodobieństwo **przeżycie całkowitego** oraz **przeżycia wolnego od progresji choroby** wynosiło odpowiednio 84% oraz 55%.

3.1.2.3. Czas trwania terapii

Dane na temat czasu trwania terapii oraz przerywania terapii odnoszą się do okresu obserwacji o medianie wynoszącej 27,9 mies. W tym czasie mediana czasu trwania terapii ponatinibem u pacjentów w fazie akceleracji wynosiła 590 dni (zakres: 16–1202 dni). Łącznie w tym okresie terapię ponatinibem przerwało 52 pacjentów (63%), z czego przerywanie leczenia u 22 chorych (27%) spowodowane było progresją choroby, u 2 (2%) zgonem, u 9 (11%) wystąpieniem AE, u 6 (7%) brakiem skuteczności, u 3 (4%) decyzją lekarza, u 1 wycofaniem zgody (1%), u 9 (11%) przyczyny były inne.

3.1.3. Faza blastyczna

W fazie kryzy blastycznej było 62 spośród leczonych w badaniu PACE. Większość z nich (61%) stanowili chorzy z opornością lub nietolerancją leczenia, z kolei u pozostałych (39%) stwierdzono obecność mutacji T315I.

3.1.3.1. Odpowiedź na leczenie

Wyniki dotyczące odsetka pacjentów (z uwzględnieniem populacji ogólnej, populacji z nietolerancją/opornością na inne leki z grupy TKI (R/I) oraz populacji z mutacją T315I), u których wystąpiła odpowiedź na leczenie w fazie kryzy blastycznej zaprezentowano na Rysunek 3 i w Tabela 4.

Rysunek 3.
Odsetek pacjentów odpowiedzią na leczenie w badaniu PACE – pacjenci w fazie kryzy blastycznej CML

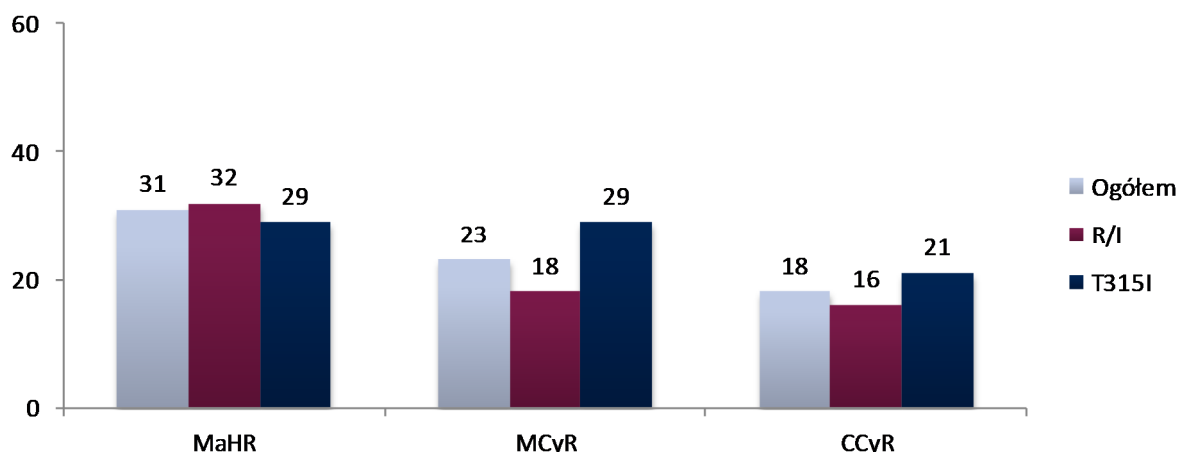


Tabela 4.
Odpowiedź na leczenie ponatinibem u pacjentów w fazie kryzy blastycznej CML w badaniu PACE

Rodzaj odpowiedzi	Punkt końcowy	n/N (%)		
		Populacja ogólna	Pacjenci R/I	Mutacja T315I
Hematologiczna	MaHR ^a	19/62 (31)	12/38 (32)	7/24 (29)
	MCyR	14/62 (23)	7/38 (18)	7/24 (29)
Cytogenetyczna	CCyR	11/62 (18)	6/38 (16)	5/24 (21)
	PCyR	3/62 (5)	1/38 (3)	2/24 (8)
Molekularna	MMR	bd	bd	bd

a) wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 6 mies.; pozostałe wyniki dotyczą mediany okresu obserwacji 15 mies.

W populacji ogólnej, podobnie jak w przypadku CML-CP oraz CML-AP w fazie kryzy blastycznej najwyższe odsetki odpowiedzi cytogenetycznej obserwowano w podgrupie chorych z obecnością mutacji T315I (Rysunek 3).

Pacjenci z nietolerancją/opornością na inne leki z grupy TKI

Spośród pacjentów z opornością lub nietolerancją na inne TKI, MaHR uzyskany przynajmniej raz do 6. mies. terapii osiągnęło 32% pacjentów. Mediana czasu do osiągnięcia MaHR raportowana była łącznie dla pacjentów z opornością lub nietolerancją na inne TKI z CML-BP oraz Ph+ ALL i wynosiła 0,9 miesiąca (zakres: 0,5–5,5 mies.). Odpowiedź MCyR uzyskało 18% chorych, z czego u większości (16% leczonych) stwierdzono całkowitą remisję cytogenetyczną (Tabela 4).

Pacjenci z obecnością mutacji T315I

Wśród pacjentów z mutacją T315I, MaHR uzyskany przynajmniej raz do 6. mies. terapii osiągnęło 29% pacjentów. Mediana czasu do osiągnięcia MaHR raportowana była łącznie dla pacjentów z mutacją T315I z CML-BP oraz Ph+ ALL i wynosiła 0,8 miesiąca (zakres: 0,4–1,9 mies.). Odpowiedź MCyR uzyskało 29% pacjentów, z czego u większości (21% leczonych) stwierdzono całkowitą remisję cytogenetyczną (Tabela 4).

3.1.3.2. Przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby

Po 12 miesiącach terapii prawdopodobieństwo **przeżycie całkowitego** oraz **przeżycia wolnego od progresji choroby** wynosiło odpowiednio 29% oraz 19%.

3.1.3.3. Czas trwania terapii

Dane na temat czasu trwania terapii oraz przerwania terapii odnoszą się do okresu obserwacji o medianie wynoszącej 27,9 mies., przy czym wyniki dla fazy CML-BP raportowano łącznie z danymi odnoszącymi się do pacjentów z Ph+ ALL. **Mediana czasu trwania terapii** ponatinibem

u 94 pacjentów w fazie kryzy blastycznej CML oraz chorych z Ph+ ALL wynosiła 85,5 dnia (zakres: 1-1070 dni). Łącznie w tym okresie terapię ponatinibem przerwało 89 pacjentów (95%), z czego przerwanie leczenia u 48 chorych (51%) spowodowane było progresją choroby, u 11 (12%) zgonem, u 13 (14%) wystąpieniem AE, u 4 (4%) brakiem skuteczności, u 2 (2%) decyzją lekarza, u 4 (4%) wycofaniem zgody u 7 (7%) przyczyny były inne.

3.2. Bezpieczeństwo ponatinibu

Wyniki dotyczące ryzyka wystąpienia **zdarzeń niepożądanych ogółem** dostępne były wyłącznie w raporcie do badania, w którym zaprezentowano wyniki dla okresu obserwacji o medianie wynoszącej 27,9 mies. (zakres 2 dni do 39,5 mies.), w trakcie którego obserwacją objęto łącznie 659 pacjento-lat terapii ponatinibem. Wyniki przedstawiono dla populacji łącznej (N = 449), a także w podziale na poszczególne fazy choroby, przy czym dane dla CML-BP raportowano łącznie z wynikami dla Ph+ ALL.

Wyniki dotyczące **poszczególnych rodzajów AE** związanych z leczeniem dostępne były natomiast w publikacji głównej do badania, odnoszącej się do okresu obserwacji o medianie wynoszącej 15 mies. (zakres: <1 dnia do 25 mies.). W sposób odrębny raportowano szczegółowe wyniki dla każdej z faz CML.

3.2.1. AE ogółem

Wystąpienie przynajmniej jednego AE ogółem raportowano u niemal wszystkich pacjentów leczonych ponatinibem (99,8%), przy czym u 93% były to AE związane z leczeniem, zaś zdarzenia o ciężkim nasileniu wystąpiły u 62% leczonych. U 80% chorych działania niepożądane prowadziły do redukcji dawki, opóźnienia przyjęcia kolejnej dawki leku lub przerwania terapii, przy czym całkowite zaprzestanie terapii ponatinibem na skutek wystąpienia AE dotyczyło 15% leczonych, u pozostałych była ona natomiast kontynuowana (Tabela 5).

Tabela 5.
Działania niepożądane ogółem u pacjentów leczonych ponatinibem w badaniu PACE

Punkt końcowy	n/N (%)			
	Ogółem	CML-CP	CML-AP	CML-BP / Ph+ ALL
AE ogółem				
AE ogółem	448/449 (99,8)	266/267 (99,6)	83/83 (100,0)	94/94 (100,0)
AE związane z leczeniem	419/449 (93,3)	261/267 (97,8)	79/83 (95,2)	74/94 (78,7)
SAE ogółem	277/449 (61,7)	145/267 (50,3)	53/83 (63,9)	78/94 (83,0)
SAE związane z leczeniem	137/449 (30,5)	83/267 (31,1)	28/83 (33,7)	25/94 (26,6)

Punkt końcowy	n/N (%)			
	Ogółem	CML-CP	CML-AP	CML-BP / Ph+ ALL
AE prowadzące do opóźnienia przyjęcia dawki, redukcji dawki lub przerwania leczenia	361/449 (80,4)	231/267 (86,5)	69/83 (83,1)	59/94 (62,8)
AE prowadzący do przerwania terapii	68/449 (15,1)	46/267 (17,2)	9/83 (10,8)	13/94 (13,8)
AE zw. z leczeniem prowadzący do przerwania terapii	37/449 (8,2)	28/267 (10,5)	6/83 (7,2)	3/94 (3,2)

3.2.2. Poszczególne rodzaje AE

W Tabeli 6 zaprezentowano ryzyko zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem dla: populacji łącznej, pacjentów w CP, AP i BP CML.

Tabela 6.
AE związane z leczeniem z podziałem na zdarzenia występujące u pacjentów z CML w badaniu PACE [n/N (%)]

Punkt końcowy	Populacja łączna		CP		AP		BP	
	Ogółem	Stopień ≥3.	Ogółem	Stopień ≥3.	Ogółem	Stopień ≥3.	Ogółem	Stopień ≥3.
Niehematologiczne AE								
Wysypka (w tym rumieniowata i grudkowata)	147/417 (35,2)	15/417 (3,5)	107/270 (39,6)	10/270 (3,7)	25/85 (29,4)	3/85 (3,5)	15/62 (24,1)	2/62 (3,2)
Sucha skóra	135/417 (32,3)	7/417 (1,6)	104/270 (38,5)	5/270 (1,8)	21/85 (24,7)	1/85 (1,1)	10/62 (16,1)	1/62 (1,6)
Ból brzucha	95/417 (22,7)	21/417 (5,9)	74/270 (27,4)	20/270 (7,4)	15/85 (17,6)	4/85 (4,7)	6/62 (9,6)	1/62 (1,6)
Ból głowy	80/417 (19,1)	6/417 (1,4)	63/270 (23,3)	5/270 (2,8)	10/85 (11,7)	0/85 (0)	7/62 (11,2)	1/62 (1,6)
Wzrost poziomu lipazy	77/417 (18,4)	45/417 (10,7)	57/270 (21,1)	27/270 (10,0)	12/85 (14,1)	11/85 (12,9)	8/62 (12,9)	7/62 (11,2)
Zmęczenie	75/417 (17,9)	7/417 (1,6)	51/270 (18,9)	4/270 (1,5)	17/85 (20,0)	1/85 (1,1)	7/62 (11,2)	2/62 (3,2)
Zaparcie	67/417 (16,0)	4/417 (<1)	53/270 (19,6)	3/270 (1,1)	11/85 (12,9)	1/85 (1,1)	3/62 (4,8)	0/62 (0)
Ból mięśni	69/417 (16,5)	3/417 (<1)	46/270 (17,0)	3/270 (1,1)	16/85 (18,8)	0/85 (0)	7/62 (11,2)	0/62 (0)
Ból stawów	69/417 (16,5)	7/417 (1,6)	45/270 (16,6)	6/270 (2,2)	16/85 (18,8)	1/85 (1,1)	8/62 (12,9)	0/62 (0)
Nudności	59/417 (14,1)	1/417 (<1)	38/270 (14,1)	1/270 (<1)	9/85 (10,5)	0/85 (0)	12/62 (19,3)	0/62 (0)
↑ poziom aminotransferazy alaninowej	46/417 (11,0)	13/417 (3,1)	31/270 (11,5)	9/270 (3,3)	10/85 (11,7)	2/85 (2,3)	5/62 (8,0)	2/62 (3,2)
Zapalenie trzustki	29/417 (6,9)	24/417 (5,7)	19/270 (7,0)	17/270 (6,2)	7/85 (8,2)	5/85 (5,8)	3/62 (4,8)	2/62 (3,2)
Nadciśnienie	32/417 (7,6)	10/417 (2,3)	25/270 (9,3)	6/270 (2,2)	6/85 (7,0)	3/85 (3,5)	1/62 (1,6)	1/62 (1,6)
↑ poziom aminotransferazy asparaginianowej	36/417 (8,6)	9/417 (2,1)	24/270 (8,9)	5/270 (1,9)	8/85 (9,4)	3/85 (3,5)	4/62 (6,4)	1/62 (1,6)
↑ poziom amylazy we krwi	25/417 (5,9)	9/417 (2,1)	16/270 (5,9)	4/270 (1,5)	6/85 (7,0)	3/85 (3,5)	3/62 (4,8)	2/62 (3,2)

Punkt końcowy	Populacja łączna		CP		AP		BP	
	Ogółem	Stopień ≥3.	Ogółem	Stopień ≥3.	Ogółem	Stopień ≥3.	Ogółem	Stopień ≥3.
↑ poziom γ-glutamylotransferazy	20/417 (4,7)	7/417 (1,6)	11/270 (4,1)	4/270 (1,5)	7/85 (8,2)	2/85 (2,3)	2/62 (3,2)	1/62 (1,6)
Duszności	23/417 (5,5)	5/417 (1,1)	13/270 (4,8)	4/270 (1,5)	6/85 (7,0)	0/85 (0)	4/62 (6,4)	1/62 (1,6)
Niewydolność serca	6/417 (1,4)	5/417 (1,1)	3/270 (1,1)	2/270 (<1)	1/85 (1,1)	1/85 (1,1)	2/62 (3,2)	2/62 (3,2)
Hematologiczne AE								
Trombocytopenia	164/417 (39,3)	130/417 (31,1)	111/270 (41,1)	86/270 (31,8)	36/85 (42,3)	28/85 (32,9)	17/62 (27,4)	16/62 (25,8)
Neutropenia	80/417 (19,1)	71/417 (17,0)	44/270 (16,2)	38/270 (14,0)	22/85 (25,8)	22/85 (25,8)	14/62 (22,5)	11/62 (17,7)
Anemia	55/417 (13,1)	36/417 (8,6)	27/270 (10,0)	15/270 (5,5)	14/85 (16,4)	8/85 (9,4)	14/62 (22,5)	13/62 (20,9)
Leukopenia	18/417 (4,3)	12/417 (2,8)	11/270 (4,1)	7/270 (2,6)	7/85 (8,2)	5/85 (5,8)	0/62 (0)	0/62 (0)
Pancytopenia	8/417 (1,9)	7/417 (1,6)	2/270 (<1)	2/270 (<1)	3/85 (3,5)	2/85 (2,4)	3/62 (4,8)	3/62 (4,8)
Gorączka neutropeniczna	5/417 (1,1)	5/417 (1,1)	1/270 (<1)	1/270 (<1)	2/85 (2,4)	2/85 (2,4)	2/62 (3,2)	2/62 (3,2)

W tabeli przedstawiono AE występujące u ≥10% leczonych oraz AE w stopniu ≥3. występujące u ≥ 1% leczonych.

3.2.3. Okluzyjne AE

Mając na uwadze, iż ostrzeżenie dotyczące stosowania ponatinibu wskazują na możliwość wystąpienia niedrożności naczyń, w niniejszym rozdziale przeprowadzono szczegółową analizę ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Przedstawione wyniki dotyczą mediany okresu obserwacji wynoszącej 27,9 mies.

W trakcie trwania terapii w populacji ogólnej chorych na CML zdarzenia związane z niedrożnością naczyniową ogółem raportowano u 23% pacjentów, zaś 16% miało charakter ciężki, a 10% epizodów zostało uznanych za związane z leczeniem. Zdarzenia sercowo-naczyniowe obserwowano u 9,6% pacjentów i najczęściej należały do nich dławica piersiowa (4,2%), zawał serca (3,6%) oraz choroba niedokrwienna serca (2,4%). U 7,3% chorych stwierdzono zdarzenia związane z naczyniami mózgu, z których najczęściej raportowanymi były udar krwotoczny (2,0%), zawał mózgu (1,1%) oraz przemijający atak niedokrwienny (1,1%). Niedrożność tętnic obwodowych opisano u 6,9%, zaś zdarzenia żyłne dotyczyły 5,1% (Tabela 7).

Z uwagi na fakt, iż czas przyjmowania ponatinibu u pacjentów z CML w fazie blastycznej był krótszy niż u pacjentów w fazie przewlekłej lub akceleracji, przy prezentowaniu częstości występowania naczyniowych zdarzeń okluzyjnych w poszczególnych fazach choroby uwzględniono także łączną ekspozycję na lek, która wynosiła 480,8 lat w fazie przewlekłej, 133,8 lat w AP oraz 31,8 lat w fazie BP. Częstość większości zdarzeń na 100 pacjento-lat była najwyższa u chorych w fazie BP, natomiast u pacjentów w fazie CP oraz AP była zbliżona. Wyjątek stanowiły zdarzenia mózgowo najczęściej obserwowane u chorych w fazie CP, a najrzadziej u chorych w BP oraz zdarzenia sercowe obserwowane z podobną częstością w fazie AP i BP. Częstość występowania naczyniowych zdarzeń okluzyjnych u pacjentów w fazie CP oraz AP wynosiła odpowiednio 13,9 oraz 14,2 na 100 pacjento-lat, natomiast u chorych w fazie BP sięgała 31,4 na 100 pacjento-lat. Pozostałymi, najczęściej występującymi zdarzeniami były tętnicze epizody zakrzepowe z częstością 12,7 w fazach CP i AP oraz 18,8 w BP, a także zdarzenia sercowe z częstością 5,6 w CP oraz 9,0 i 9,6 w AP i BP. Większość zdarzeń okluzyjnych miała charakter ciężki (Tabela 8).

Tabela 7.
Naczyniowe zdarzenia okluzyjne występujące u pacjentów z CML oraz Ph+ ALL w badaniu PACE

Punkt końcowy	Zdarzenia ogółem n/N (%)		Zdarzenia związane z leczeniem n/N (%)	
	AE	SAE	AE	SAE
Naczyniowe zdarzenia okluzyjne (tętnicze i żyłne)				
Ogółem	101/449 (23)	72/449 (16)	45/449 (10)	33/449 (7)
Zdarzenia sercowo-naczyniowe				
Ogółem	43/449 (9,6)	29/449 (6,5)	16/449 (4)	14/449 (3)
Dławica piersiowa	19/449 (4,2)	6/449 (1,3)	4/449 (0,9)	2/449 (0,4)
Ostry zawał mięśnia sercowego / zawał mięśnia sercowego	16/449 (3,6)	16/449 (3,6)	7/449 (1,6)	7/449 (1,6)
Choroba niedokrwienna serca	11/449 (2,4)	9/449 (2,0)	4/449 (0,9)	4/449 (0,9)

Punkt końcowy	Zdarzenia ogółem n/N (%)		Zdarzenia związane z leczeniem n/N (%)	
	AE	SAE	AE	SAE
Ostre zespoły wieńcowe	3/449 (0,7)	3/449 (0,7)	2/449 (0,4)	2/449 (0,4)
Zwężenie tętnicy wieńcowej	3/449 (0,7)	2/449 (0,4)	0/449 (0)	0/449 (0)
Dyskomfort w klatce piersiowej	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)	1/449 (0,2)	1/449 (0,2)
Kardiomiopatia niedokrwienna	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)	1/449 (0,2)	1/449 (0,2)
Niedokrwienie mięśnia sercowego	2/449 (0,4)	0/449 (0)	1/449 (0,2)	0/449 (0)
Zdarzenia związane z naczyniami mózgu				
Ogółem	33/449 (7,3)	23/449 (5,1)	14/449 (3,1)	12/449 (2,7)
Udar mózgu	9/449 (2,0)	9/449 (2,0)	4/449 (0,9)	4/449 (0,9)
Zawał mózgu	5/449 (1,1)	4/449 (0,9)	4/449 (0,9)	4/449 (0,9)
Przemijający atak niedokrwienny	5/449 (1,1)	4/449 (0,9)	1/449 (0,2)	1/449 (0,2)
Zwężenie tętnic szyjnych	4/449 (0,9)	3/449 (0,7)	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)
Niedokrwienie mózgu	3/449 (0,7)	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)	0/449 (0)
Afazja	2/449 (0,4)	0/449 (0)	0/449 (0)	0/449 (0)
Zwężenie tętnicy mózgowej	2/449 (0,4)	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)	1/449 (0,2)
Zdarzenia związane z tętnicami obwodowymi				
Ogółem	31/449 (6,9)	19/449 (4,2)	15/449 (3)	6/449 (1)
Okluzyjna choroba tętnic obwodowych	12/449 (2,7)	7/449 (1,6)	7/449 (1,6)	4/449 (0,9)
Chromanie przestankowe	9/449 (2,0)	1/449 (0,2)	6/449 (1,3)	0/449 (0)
Zwężenie tętnicy obwodowej	6/449 (1,3)	3/449 (0,7)	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)
Niedokrwienie naczyń obwodowych	5/449 (1,1)	4/449 (0,9)	1/449 (0,2)	1/449 (0,2)
Martwica kończyn	3/449 (0,7)	1/449 (0,2)	1/449 (0,2)	0/449 (0)
Zaburzenia naczyń obwodowych	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)	1/449 (0,2)	0/449 (0)
Zawał śledziony	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)	1/449 (0,2)	0/449 (0)
Zdarzenia żyłne				
Ogółem	23/449 (5,1)	14/449 (3,1)	8/449 (1,8)	5/449 (1,1)
Zakrzepica żył głębokich	10/449 (2,2)	5/449 (1,1)	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)
Zator płucny	6/449 (1,3)	5/449 (1,1)	2/449 (0,4)	2/449 (0,4)
Zakrzepowe zapalenie żył powierzchniowych	3/449 (0,7)	1/449 (0,2)	0/449 (0)	0/449 (0)
Zakrzep żył siatkówki	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)

Wyniki dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 27,9 mies.

Tabela 8.
Częstość naczyniowych zdarzeń okluzyjnych na 100 pacjento-lat z podziałem na poszczególne fazy CML

Punkt końcowy	CML-CP	CML-AP	CML-BP
Łączna ekspozycja (lata)	480,8	133,8	31,8

Punkt końcowy		CML-CP	CML-AP	CML-BP
Naczyniowe zdarzenia okluzyjne	Ogółem	13,9	14,2	31,4
	SAE	10,2	9,7	22,0
Tętnicze zdarzenia zakrzepowe	Ogółem	12,7	12,7	18,8
	SAE	9,2	9,0	9,4
Zdarzenia sercowe	Ogółem	5,6	9,0	9,4
	SAE	4,2	5,2	6,3
Zdarzenia związane z naczyniami mózgu	Ogółem	5,6	3,7	0
	SAE	3,7	3,0	0
Zdarzenia związane z naczyniami obwodowymi	Ogółem	4,8	2,2	9,4
	SAE	2,9	1,5	3,1
Żyłne zdarzenia zakrzepowe	Ogółem	2,3	2,2	18,9
	SAE	1,5	0,8	15,7

Wyniki dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 27,9 mies.

3.3. Skuteczność kliniczna alloSCT

3.3.1. Faza przewlekła

3.3.1.1. Odpowiedź na leczenie

W żadnym z badań nie podano precyzyjnej informacji odnośnie tego kiedy oceniano poszczególne odpowiedzi, raportowano tylko dane na temat mediany okresu obserwacji w poszczególnych badaniach, które w każdym przypadku dotyczyły populacji łącznej badania, bez podziału na poszczególne fazy CML. W jednym badaniu (Nicolini 2009) danych na temat mediany okresu obserwacji w ogóle nie raportowano, przedstawiono natomiast informacje na temat mediany okresu interwencji w poszczególnych fazach CML. Badania włączone różniły się pod względem sposobu prezentacji wyników.

Wyniki dla odpowiedzi na leczenie (wyłącznie CCyR oraz odpowiedź molekularna) po alloSCT raportowano w 2 badaniach o łącznej próbie wynoszącej zaledwie 22 pacjentów. Zastosowanie alloSCT u pacjentów w fazie przewlekłej pozwoliło na uzyskanie wysokiego odsetka odpowiedzi na leczenie wynoszącego średnio 95,5% dla **CCyR** oraz 90,9% dla **CMR**. W jednym badaniu (Piekarska 2015, 14 pacjentów) nie podano odsetka pacjentów z odpowiedzią molekularną, określono natomiast medianę czasu do jej uzyskania, która wynosiła 1,1 mies. (Tabela 9).

W badaniach dotyczących alloSCT, parametrem o znaczeniu istotniejszym niż uzyskanie odpowiedzi na leczenie jest **nawrót choroby**, który pozwala określić długookresową skuteczność interwencji. Wyniki dotyczące nawrotów raportowano w czterech badaniach, o łącznej wielkości próby –

53 pacjentów. Wystąpienie nawrotu stwierdzono średnio u 26% chorych, przy czym tylko w jednym podano precyzyjne informacje odnośnie rodzaju nawrotu.¹

Tabela 9.
Odpowiedź na leczenie u pacjentów po alloSCT w fazie przewlekłej CML

Rodzaj odpowiedzi	Punkt końcowy	Breccia 2010	Jabbour 2011	Nair 2015	Nicolini 2011	Piekarska 2015	Średnia ważona (zakres) [%]
Cytogenetyczna	CCyR	6/6 (100)	15/16 (94)	bd	bd	bd	95,5 (94–100)
Molekularna	CMR	6/6 (100)	14/16 (88)	bd	bd	bd	90,9 (88–100)
Nawrót		2/6 (33)	4/16 (25)	5/17 (30)	bd	3/14 (21)	26,4 (21–33)

Mediana okresu obserwacji: 16,5 mies. w badaniu Breccia 2010, 22 mies. w badaniu Jabbour, 2011, 71,9 mies. w badaniu Nair 2015; 26 mies. w badaniu Nicolini 2011; 19 mies. w badaniu Piekarska 2015 (podane mediany we wszystkich przypadkach dotyczą populacji łącznej).

3.3.1.2. Przeżycie całkowite

Dane na temat OS po alloSCT dostępne były we wszystkich badaniach, obejmujących łącznie 83 pacjentów. W badaniu Breccia 2010 podano jedynie informację, że żaden z 6 pacjentów w pierwszej fazie przewlekłej nie zmarł w trakcie okresu obserwacji o medianie 16,5 mies. W pracach Nicolini 2011 oraz Jabbour 2011 estymowane prawdopodobieństwo **przeżycia całkowitego po 2 latach od zabiegu** wynosiło 59% oraz 72%, zaś w badaniu Nair 2015 estymowana wartość OS po 8 latach wynosiła 100%. W badaniu Piekarska 2015 prawdopodobieństwo OS po zabiegu estymowano na 92,9%, nie podano jednakże precyzyjnej informacji odnośnie czasu obserwacji (z wykresu krzywej Kaplana-Meiera można założyć, że było to ok. 60 mies.). Estymowane prawdopodobieństwo **przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń** w 2 letnim okresie obserwacji wynosiło w pracy Jabbour 2011 62%, natomiast w badaniu Nair 2015 oszacowano je na 70% w 8-letnim okresie obserwacji (Tabela 10).

Ograniczeniem przedstawionych wyników dla alloSCT jest fakt, że nie wszyscy leczeni mieścili się w definicji populacji docelowej (część pacjentów z badań Jabbour 2011 oraz Nair 2015 było leczonych za pomocą ≤2 leków z grupy TKI, byli zatem wyjściowo mniej obciążeni).

Tabela 10.
Przeżycie u pacjentów po alloSCT w fazie przewlekłej CML

Punkt końcowy	Breccia 2010 (N = 6)	Jabbour 2011 (N = 16)	Nair 2015 (N = 17)	Nicolini 2011 (N = 33)	Piekarska 2015 (N = 14)	Średnia ważona (zakres) [%]
OS^a	bd	2-letni OS: 72% [49; 96]	8-letni OS: 100%	2-letni OS: 59%	5-letni OS: 92,9%	ND
EFS^a	bd	2-letni EFS: 62% [39; 86]	8-letni EFS: 70%	bd	bd	ND
Mediana OS^b	NO	NO	NO	NO	NO	ND
Zgon^b	0/6 (0)	4/16 (25)	bd	bd	1/14 (7)	13,9 (0–25)

¹ W badaniu Breccia 2010 nawrót stwierdzono u 2 pacjentów, przy czym u jednego z nich był to nawrót hematologiczny, a u drugiego cytogenetyczny.

NO – mediana nieosiągnięta; a) estymator Kaplana-Meiera;

Mediana okresu obserwacji: 16,5 mies. w badaniu Breccia 2010, 22 mies. w badaniu Jabbour, 2011, 71,9 mies. w badaniu Nair 2015; 26 mies. w badaniu Nicolini 2011; 19 mies. w badaniu Piekarska 2015 (podane mediany we wszystkich przypadkach dotyczą populacji łącznej).

3.4. Bezpieczeństwo alloSCT

Badania dotyczące przeszczepów w ramach analizy bezpieczeństwa oceniały śmiertelność związaną z wykonaną procedurą, a także ryzyko wystąpienia choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi” (GvHD).

W dwóch badaniach nieodnotowanego żadnego zgonu związanego z wykonanym przeszczepem (Breccia 2010, Nair 2015), W pozostałych pracach śmiertelność związana z alloSCT wynosiła 7% w medianie okresu obserwacji 19 mies. w publikacji Piekarska 2015, 13% po 2 latach od zabiegu w badaniu Jabbour 2011 oraz 18% po roku od przeszczepu w pracy Nicolini 2011. Przeciętnie, zgony związane z wykonaną procedurą raportowano u 11% chorych (Tabela 11).

W odniesieniu do choroby GvHD tylko w jednym badaniu (Breccia 2010) podano osobne wyniki dla populacji docelowej, w kolejnym badaniu osobne wyniki dla populacji docelowej dotyczyły tylko ostrej GvHD, podczas gdy dane dla przewlekłej GvHD raportowano łącznie dla wszystkich leczonych (Piekarska 2015), natomiast w pozostałych pracach wszystkie wyniki przedstawiono dla ogółu pacjentów, niezależnie od fazy CML, jak i niepowodzenia/nietolerancji wcześniejszej terapii TKI. W badaniu Breccia 2010 choroba GvHD wystąpiła u 3/6 (50%) pacjentów, u jednego z nich miała charakter wyłącznie przewlekły, u pozostałych zarówno ostry jak i przewlekły. W badaniu Piekarska 2015 ostrą GvHD stwierdzono u 1 pacjenta (7%) z fazy CP1, przewlekłą GvHD obserwowano u 43% leczonych spośród wszystkich pacjentów w badaniu. W pozostałych pracach ostrą GvHD odnotowano u 60–72% leczonych, zaś przewlekłą u 45-75% (Tabela 12).

Tabela 11.
Śmiertelność związana z przeszczepem u pacjentów po alloSCT

Punkt końcowy	Breccia 2010 (N = 6)	Jabbour 2011 ^A (N = 47)	Nair 2015 (N = 17)	Nicolini 2011 (N = 33)	Piekarska 2015 (N = 14)
Zgon związany z przeszczepem	Wyniki dla mediany okresu obserwacji 16,5 mies.: 0%	Wyniki dla 24 mies.: 13%	Wyniki dla mediany okresu obserwacji 71,9 mies.: 0%	Wyniki dla 3 mies. 9,1% [4;14,2] Wyniki dla 12 mies.: 18,2% [11,4; 25,1]	Wyniki dla mediany okresu obserwacji 19 mies. 7%

a) w oznaczonym badaniu wyniki raportowano łącznie dla wszystkich pacjentów po alloSCT, niezależnie od fazy CML oraz uprzedniego niepowodzenia/nietolerancji terapii TKI.

Tabela 12.
GvHD u pacjentów po alloSCT

Punkt końcowy	Stopień	Breccia 2010	Jabbour 2011 ^A	Nair 2015 ^A	Nicolini 2011 ^a	Piekarska 2015	Średnia ważona (zakres) [%]
Ostra GvHD	ogółem	2/6 (33)	28/47 (60)	36/51 (71)	43/60 (72)	1/14 (7)	61,8 (7–72)
	1.-2.	1/6 (17)	20/47 (43)	bd	32/60 (53)	bd	46,9 (17–53)
	3.-4.	1/6 (17)	8/47 (17)	bd	11/60 (18)	bd	17,7 (17–18)
Przewlekła	ogółem	3/6 (50)	21/47 (45)	38/51 (75)	24/50 (48)	9/21 (43) ^a	54,3 (43–75)

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych

Punkt końcowy	Stopień	Breccia 2010	Jabbour 2011 ^A	Nair 2015 ^A	Nicolini 2011 ^a	Piekarska 2015	Średnia ważona (zakres) [%]
GvHD	ograniczona	1/6 (17)	12/47 (26)	12/51 (24)	12/50 (24)	bd	24,0 (17–30)
	rozsiana	2/6 (33)	9/47 (19)	26/51 (51)	12/50 (24)	bd	31,8 (19–51)

a) w oznaczonych badaniach wyniki raportowano łącznie dla wszystkich pacjentów po alloSCT, niezależnie od fazy CML oraz uprzedniego niepowodzenia/nietolerancji terapii TKI.

Mediana okresu obserwacji: 16,5 mies. w badaniu Breccia 2010, 22 mies. w badaniu Jabbour, 2011, 71,9 mies. w badaniu Nair 2015; 26 mies. w badaniu Nicolini 2011; 19 mies. w badaniu Piekarska 2015 (podane mediany we wszystkich przypadkach dotyczą populacji łącznej).

4. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ DLA PONATYNIBU W POLSCE

Oszacowanie wielkości populacji docelowej dla PONA, obejmującej w Polsce dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi TKI lub zastosowanie innego niż ponatinib TKI nie jest właściwe z powodów klinicznych, wymaga wielokierunkowego podejścia.

W ramach BIA przeprowadzono wyszukiwanie i analizę danych epidemiologicznych, jednakże uzyskane dane były w ograniczonym stopniu aktualne, niepełne i dotyczyły najczęściej szerokich wskazań, tj. białaczka lub białaczka szpikowa (bez wyróżnienia przewlekłej białaczki szpikowej). W związku z powyższym, w obliczeniach nie wykorzystano bezpośrednio danych z opracowań epidemiologicznych. Odnalezione dane wykorzystano wyłącznie do określenia częstości występowania mutacji T315I.

Finalnie do oszacowania liczebności populacji docelowej w Polsce wykorzystano:

- dane NFZ z komunikatów DGL – odnoszące się do wartości refundacji poszczególnych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2011 roku do czerwca 2015 roku;
- wyniki badania ankietowego – średnia ważona szacowanych liczebności populacji wskazanych przez 11 ekspertów klinicznych. Należy zaznaczyć, iż eksperci zamieszczały w ankietach rzeczywiste dane liczbowe dotyczące pacjentów leczonych z udziałem poszczególnych opcji terapeutycznych co oznacza, że wiarygodność tych danych należy ocenić na poziomie danych rejestrowych.²

W oszacowaniu wielkości populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia ponatinibem przyjęto dwa kierunki:

1. oszacowanie na podstawie prognoz ekspertów na temat liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia ponatinibem w Polsce,
2. oszacowanie na podstawie danych z ośrodków eksperckich skompilowanych z danymi NFZ.

Uzyskane wyniki zaprezentowano w Tabeli 13. Szczegółowe obliczenia populacji docelowej dla PONA zamieszczono w BIA. [4]

² Wybrane pytania zawarte w ankietach, a także skumulowane odpowiedzi zostały przedstawione w BIA.

Tabela 13.
Liczba pacjentów z CML kwalifikujących się do leczenia PONA na podstawie przyjętych kierunków BIA

	Kierunek 1	Kierunek 2
Populacja docelowa	97	102

Na podstawie danych zamieszczonych w Tabeli 13 określono **średnią** liczbę pacjentów, którzy będą stosowali ponatinib w ramach proponowanego programu lekowego (100 pacjentów).

W ramach BIA założono, że w pierwszym roku obowiązywania PL liczba osób leczonych wyniesie 75 (75%). Przy uwzględnieniu efektywności klinicznej PONA, określono, że w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego do wnioskowanego PL włączonych będzie 100 (2018 r.) oraz 111 (2019 r.) pacjentów. Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami, już w drugim roku obowiązywania PL 100% populacji docelowej zostanie poddanej terapii PONA (osiągnięcie plateau na rynku). (Tabela 14).

Tabela 14.
Łączna liczba pacjentów leczonych PONA w 1 i 2 roku obowiązywania PL

	1 rok	2 rok	3 rok
Populacja	75	100	111

5. OCENA RYZYKA PROJEKTU I NIEPEWNOŚCI OSZACOWAŃ

Skłonność do podjęcia przez regulatora pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii z zastosowaniem ponatinibu w leczeniu pacjentów z CML koreluje z rodzajami i zakresem ryzyka wynikającego z niepewności oszacowań dla kluczowych parametrów z raportu HTA oraz innych czynników ryzyka.

5.1. Ryzyko związane z liczebnością populacji leczonej PONA oraz dawkowaniem leku w rzeczywistej praktyce klinicznej

Główne ryzyko w przypadku objęcia ponatinibu finansowaniem ze środków publicznych związane jest z nieutrzymaniem dyscypliny finansowej przez regulatora. Wynika ono z niepewności oszacowań liczebności populacji leczonej z zastosowaniem ponatinibu w kolejnych latach. Ryzyko to zostało zredukowane poprzez opracowanie precyzyjnych kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do wnioskowanego programu lekowego (Tabela 15) oraz przeprowadzenie **wielokierunkowej analizy** dla oszacowania wielkości populacji docelowej (BIA). Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet, prognozowana liczba pacjentów leczonych ponatinibem w ramach programu lekowego w latach 2017-2019 wyniesie kolejno 75, 100 i 112 osób. Nieprzewidziany wzrost liczby leczonych pacjentów powyżej szacowanych wartości skutkowałby wzrostem wydatków ze środków publicznych.

Tabela 15.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów do wnioskowanego programu lekowego

Program lekowy: Leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Przewlekła białaczka szpikowa (PBSz) z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+); 2. Wiek powyżej 18. roku życia; 3. Stan ogólny 0-2 według WHO; 4. Świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej, akceleracji lub kryzy blastycznej, u których występuje oporność na leczenie innymi IKT lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pojawienie się objawów nadwrażliwości na ponatinib; 2. Utrzymywanie się działań niepożądanych powyżej 2 stopnia wg. WHO pomimo czasowej przerwy w podawaniu leku i zmniejszenia dawki – zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego; 3. Stan sprawności 3-4 według WHO; 4. Brak skuteczności leku po 3 miesiącach stosowania leku: <ul style="list-style-type: none"> - brak remisji hematologicznej, - brak remisji cytogenetycznej minimalnej (odsetek komórek Ph(+) w szpiku >95%); 5. Brak częściowej remisji cytogenetycznej (odsetek komórek Ph(+) w szpiku >35%) po 6 miesiącach lub BCR-ABL >10% [IS]^a (MR1); 6. Znalezienie dawcy szpiku i podjęcie decyzji o wykonaniu zabiegu przeszczepienia szpiku u danego świadczeniobiorcy; 7. Progresa choroby w trakcie stosowania leku wyrażająca się utratą odpowiedzi hematologicznej, utratą dotychczasowej odpowiedzi cytogenetycznej, pojawieniem się nowych aberracji chromosomalnych w klonie białaczkowym Filadelfia (Ph+) lub nowych mutacji ABL.

a) Badania wykonywane wyłącznie w laboratoriach, które uzyskały certyfikat standaryzacji oznaczania genu BCR/ABL wydawany przez Sekcję Hematologii Molekularnej Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka

W przypadku rozpatrywanej technologii lekowej niepewności oszacowań liczebności populacji leczonej PONA została dodatkowo zminimalizowana poprzez przeprowadzenie badania ankietowego na dużej grupie ekspertów klinicznych (11 ekspertów). Należy podkreślić, że eksperci zamieszczali w ankietach rzeczywiste dane liczbowe dotyczące pacjentów leczonych z udziałem poszczególnych opcji terapeutycznych co oznacza, że wiarygodność tych danych należy ocenić na poziomie danych rejestrowych.

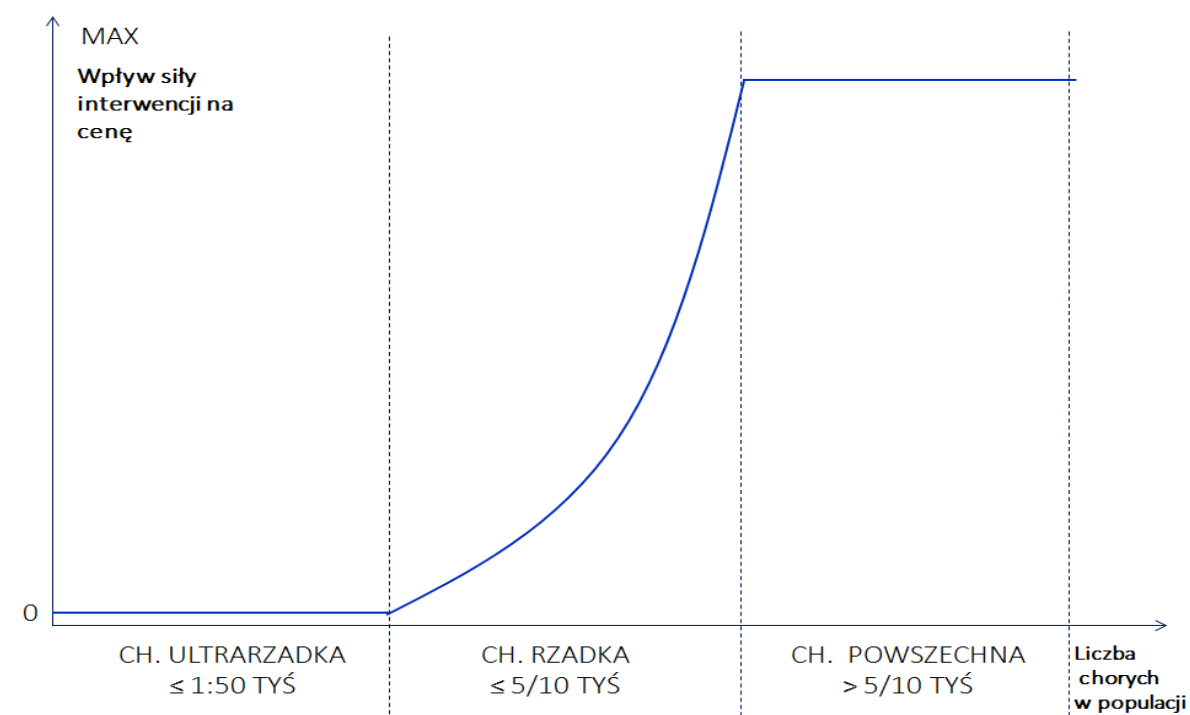
Istotną zmienną generującą ryzyko w przypadku rozpatrywanej interwencji jest również dawkowanie leku w rzeczywistej praktyce klinicznej. Zalecana dawka początkowa ponatinibu w fazie przewlekłej, akceleracji lub kryzy blastycznej wynosi 45 mg raz na dobę. U pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej częściową odpowiedź cytogenetyczną można zredukować dawkę PONA aż do osiągnięcia docelowo 15 mg/dobę. W przypadku wystąpienia toksyczności niehematologicznej lub hematologicznej może być konieczne zaprzestanie podawania ponatinibu przez pewien czas lub zmniejszenie podawanej dawki, zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL.

5.2. Ryzyko związane z efektywnością kliniczną PONA

Siła interwencji

Z uwagi na metodykę analizowanych badań, obliczenie parametrów wskazujących na siłę badanej interwencji nie było możliwe. Należy jednak podkreślić, że w przypadku leków sierocych siła interwencji zwykle nie koreluje z ceną. Im większa liczba chorych, tym większy wpływ siły interwencji na cenę. Wpływ siły interwencji na cenę leków stosowanych w chorobach powszechnych, rzadkich i ultraradkich zaprezentowano na Rysunek 4.

Rysunek 4.
Wpływ siły interwencji na cenę leków stosowanych w chorobach powszechnych, rzadkich i ultra rzadkich



Wyniki w zakresie efektywności klinicznej PONA

Należy podkreślić, iż wyniki analizy klinicznej wskazują na skuteczność leczenia z zastosowaniem PONA w analizowanej populacji chorych, zwłaszcza w odniesieniu do uzyskanej odpowiedzi na leczenie.

Zgodnie z podejściem FDA, obiektywną odpowiedzią na leczenie uznaje się za bezpośrednią miarę aktywności przeciwnowotworowej i zaleca wykorzystanie jej jako punktu końcowego w ocenie leków przeciwnowotworowych opartych na badaniach jednoramiennych. [6]

W analizie klinicznej przygotowano zestawienie odnalezionych wyników dla analizowanej technologii oraz komparatora jednak ma ono charakter w dużej mierze poglądowy i ma na celu wykazanie

ogólnego efektu działania obu interwencji, przy czym wnioskowanie na ich podstawie o różnicach pomiędzy PONA i BSC obarczone jest dużą niepewnością.

Metodyka badania PACE stanowi czynnik obniżający wiarygodność uzyskanych wyników w zakresie efektywności klinicznej PONA. Należy jednak podkreślić, że projektowanie badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną leków stosowanych w chorobach rzadkich i ultraradkich przysparza wielu trudności. Przyjęta metodologia powinna z jednej strony pozwalać na uzyskanie wiarygodnych wyników w zakresie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leku, z drugiej strony powinna uwzględniać kwestie etyczne. W przypadku dostępności terapii o udowodnionej efektywności klinicznej w danym wskazaniu, nieetyczne i niezgodne z zasadami EBM (ang. *evidence-based medicine*, medycyna oparta na dowodach naukowych) jest projektowanie badania randomizowanego, w ramach którego pacjenci w ramieniu kontrolnym będą otrzymywać placebo lub BSC. Obecnie, obserwuje się ogólnoeuropejski trend odchodzenia od wymogu prowadzenia badań randomizowanych w przypadku pierwszej technologii o udowodnionej skuteczności w danym wskazaniu. W konsekwencji, dopuszcza się do obrotu produkty lecznicze (w ramach programu *early access*) posiadające niższej jakości dowody w zakresie efektywności klinicznej.

Mając powyższe na względzie, należy zauważyć, że ponatinib, który jest jedyną technologią medyczną o udowodnionej efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu, otrzymał rejestrację w oparciu o wyniki badania jednoramiennego, II fazy. Pomimo ograniczonych dowodów klinicznych, dostępne wyniki wskazują na przewagę korzyści terapeutycznych nad ryzykiem związanym ze stosowaniem leku. Rejestracja przez FDA została przyznana w grudniu 2012 r. w ramach przyspieszonej procedury rejestracji, który wymaga od producenta przeprowadzenia dodatkowych badań w celu potwierdzenia efektywności klinicznej leku. Rejestracja przez EMA została przyznana w lipcu 2013 r. w ramach programu wczesnego dostępu do leków innowacyjnych (programy *early access*), przy czym uznano, że jest to lek podlegający procedurze dodatkowego monitorowania. Produkt leczniczy Iclusig uzyskał rejestrację z uwagi na wyjątkowo obiecujące wyniki dostępnych badań klinicznych. Decyzja CHMP o przyspieszonym trybie oceny oraz wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dotyczy w szczególności leków innowacyjnych, których stosowanie uważa się za leżące w interesie zdrowia publicznego. Innowacyjność terapeutyczna ponatinibu związana jest z potwierdzoną skutecznością kliniczną leku u pacjentów z mutacją T315I. Iclusig stosowany jest u pacjentów w schyłkowej fazie życia (ang. *end-of-life treatment*), u których wyczerpały się inne możliwości leczenia farmakologicznego. Należy zatem podkreślić, że wdrożenie skutecznego leczenia (terapii PONA) na tym etapie choroby daje chorym realną szansę na poprawę stanu zdrowia.

W kontekście postulowanych zmian w Dyrektywie Przejrzystości (art. 13) należy mieć również na uwadze, że krajowe agencje HTA nie mogą kwestionować efektywności klinicznej leków dopuszczonych do obrotu decyzją EMA w procedurze centralnej rejestracji. [7]

6. OCENA INNOWACYJNOŚCI PONATYNIBU

Jednym z elementów stanowiących uzasadnienie ceny dla technologii medycznych stosowanych we wskazaniach rzadkich/ultrazadkich jest innowacyjność. Pod pojęciem innowacji przyjmuje się praktyczne zastosowanie nowej wiedzy lub technologii, lub też wykorzystanie dotychczasowej wiedzy w nowy, korzystny sposób. Innowacyjność z perspektywy procesu to:

- innowacyjność produkcji – wdrożenie nowego sposobu wytwarzania substancji,
- innowacyjność technologiczna – stworzenie produktu charakteryzującego się lepszymi właściwościami lub poprawa jakościowa istniejącego produktu. [8]

W praktyce, z perspektywy producenta innowacyjnością nazywana jest każda nowa technologia, która pozwala na uzyskanie patentu. Innowacyjność może być związana z:

- wprowadzeniem nowej cząsteczki chemicznej,
- wprowadzeniem nowego wskazania terapeutycznego dla istniejącego leku,
- opracowaniem nowej drogi podania lub sposobu dawkowania leku. [8]

Ważnym elementem ustalania i uzasadniania cen technologii medycznych jest innowacyjność terapeutyczna – ocena wartości dodanej, w odniesieniu do efektywności określonej technologii terapeutycznej w stosunku do obecnie stosowanych standardów w danym wskazaniu. Ocena innowacyjności terapeutycznej wymaga analizy skuteczności i profilu bezpieczeństwa nowej terapii w stosunku do najbardziej efektywnej terapii, uznawanej jak dotąd za standard leczenia. Nową technologię określa się mianem innowacyjności terapeutycznej, gdy:

- w danym wskazaniu nie ma technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej;
- nowa technologia jest o wiele bardziej skuteczna od stosowanego dotąd standardu. [8]

W odniesieniu do analizowanej interwencji można mówić o innowacyjności terapeutycznej z uwagi na fakt, iż ponatinib (Iclusig) jest pierwszą i obecnie jedyną technologią o udowodnionej efektywności klinicznej w populacji pacjentów z mutacją T315I oraz w populacji pacjentów niekwalifikujących się do terapii z zastosowaniem innych TKI (po niepowodzeniu 3 TKI lub z przeciwwskazaniami do zastosowania DAZA lub NILO). Rozpatrywana populacja docelowa chorych jest obecnie leczona w Polsce z udziałem BSC. Finansowanie ponatinibu ze środków publicznych nie tylko poszerza wachlarz terapeutyczny w rozpatrywanej populacji pacjentów, ale przede wszystkim daje rozpatrywanej grupie chorych realną szansę na poprawę stanu zdrowia.

7. PROPOZYCJA CENY PONATYNIBU I UZASADNIENIE CENY

Ocena ekonomiczna, w tym ocena zasadności finansowania ze środków publicznych leków stosowanych w chorobach rzadkich i ultraradkich powinna stanowić tylko jeden z elementów procesu decyzyjnego. [8]

Wyznaczone w analizie ekonomicznej wartości współczynników inkrementalnych kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności dla leków stosowanych w chorobach rzadkich nie dostarczają w tym przypadku informacji pozwalających podjąć decyzję dotyczącą finansowania danej technologii lekowej ze środków publicznych. Cena większości leków sierocych jest funkcją liczby leczonych chorych stąd, w przypadku technologii stosowanych w chorobach rzadkich i ultraradkich w procesie podejmowania decyzji refundacyjnych kluczowe znaczenie mają argumenty przedstawione w uzasadnieniu ceny. [8]

Obecnie w Polsce, u pacjentów z CML, u których występuje oporność na leczenie innymi TKI lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora TKI nie jest właściwe z powodów klinicznych, stosuje się BSC. W ramach wnioskowanego programu lekowego, w takim przypadku w populacji docelowej stosowany będzie ponatinib. W Polsce w roku 2015 było leczonych z zastosowaniem TKI ok. 2 300 pacjentów z CML. Liczebność pacjentów z mutacją szacować należy na około 40, zaś liczebność populacji pacjentów po niepowodzeniu DAZA i NILO na około 100 pacjentów. Szacuje się, że w momencie utworzenia PL dla PONA około 100 chorych przejdzie z terapii BSC na terapię inhibitorem TKI III generacji.

Ze względu na fakt, że wielkość populacji docelowej sytuuje taki stan kliniczny jako chorobę rzadką (ultraradką), należy oczekiwać, że wielkość sprzedaży nie będzie wysoka. W związku z powyższym cena nowej technologii lekowej powinna zostać ustalona na poziomie umożliwiającym uzyskanie zwrotu z inwestycji poniesionej w fazie badawczo-rozwojowej (ang. *return on investment*, ROI). [8]

Metodą ustalania ceny produktu leczniczego przy uwzględnieniu jego wartości klinicznej i terapeutycznej jest *value based pricing* (VBP), czyli wycena w oparciu o wartość produktu. VBP odpowiada na pytanie czy dodatkowe korzyści wynikające z zastosowania danego produktu farmaceutycznego warte są dodatkowych kosztów ponoszonych na technologię innowacyjną w porównaniu do opcjonalnych sposobów postępowania. [8]

Istotna jest przy tym ocena wartości klinicznej z miarami rozrzutu i innymi czynnikami wpływającymi na niepewność oszacowań (skuteczność, bezpieczeństwo, jakość życia itd.), ale również wartość postrzegana przez lekarzy, pacjentów i decydentów, która w dużej mierze koresponduje z wartością kliniczną, ale zależy też od specyfiki sytuacji klinicznej (rodzaj wskazania, możliwości terapeutyczne, zainteresowanie środowiska lub społeczeństwa problemem zdrowotnym itd.). [8]

Kluczowymi elementami VBP jest wybór odpowiedniej opcji do porównania oraz określenie wartości produktu (za pomocą odpowiednich mierników). VBP można zastosować w każdej sytuacji, kiedy istnieje komparator, czyli *co najmniej jedna technologia o udowodnionej skuteczności w danym wskazaniu*. W przypadku ustalania ceny dla pierwszej technologii o udowodnionej skuteczności w danym wskazaniu, komparatorem może być leczenie zachowawcze lub dotychczasowa praktyka kliniczna. Dla leków oryginalnych, które można uznać za innowacje (terapeutyczne lub farmakologiczne), komparatorem będzie lek z tej samej grupy terapeutycznej, o ile spełnia zasadę, że w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię medyczną. [8] **Należy podkreślić, że w Polsce ponatinib jest jedyną technologią o udowodnionej skuteczności w rozpatrywanym wskazaniu, gdyż populacja docelowa określona we wniosku refundacyjnym nie kwalifikuje się do terapii innymi TKI.**

Kierunki przyjęte na rzecz uzasadnienia ceny ponatinibu obejmują:

- analizę cen produktu leczniczego Iclusig w wybranych krajach europejskich w odniesieniu do proponowanej ceny w Polsce, przy uwzględnieniu różnego zakresu wskazań refundacyjnych;
- analizę wydatków podmiotu odpowiedzialnego na R&D w kontekście zwrotu kosztów z inwestycji (ROI).

7.1. Cena ponatinibu w Polsce i innych krajach europejskich

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

7.2. Aktywność biznesowa i R&D producenta

Stworzenie innowacyjnego produktu leczniczego wymaga nakładu środków koniecznych do sfinansowania pracy naukowej, wdrożeniowej i produkcyjnej, w długim okresie czasu. Koszty wynikają m.in. z:

- konieczności zatrudnienia naukowców oraz wykwalifikowanych specjalistów, którzy opracowują nową metodę leczenia,
- obowiązku prowadzenia wysokiej jakości badań klinicznych oceniających zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo terapii,
- konieczności prowadzenia sprawozdawczości,
- prowadzenia rejestrów pacjentów poddawanych leczeniu z udziałem ocenianej interwencji.

Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa nowo opracowywanych leków niezbędne są badania kliniczne. Proces rozwoju nowej cząsteczki leku można podzielić na 4 etapy:

[Redacted text block]

Etap I – trwający od 2 do 10 lat, w czasie którego prowadzone są badania podstawowe;

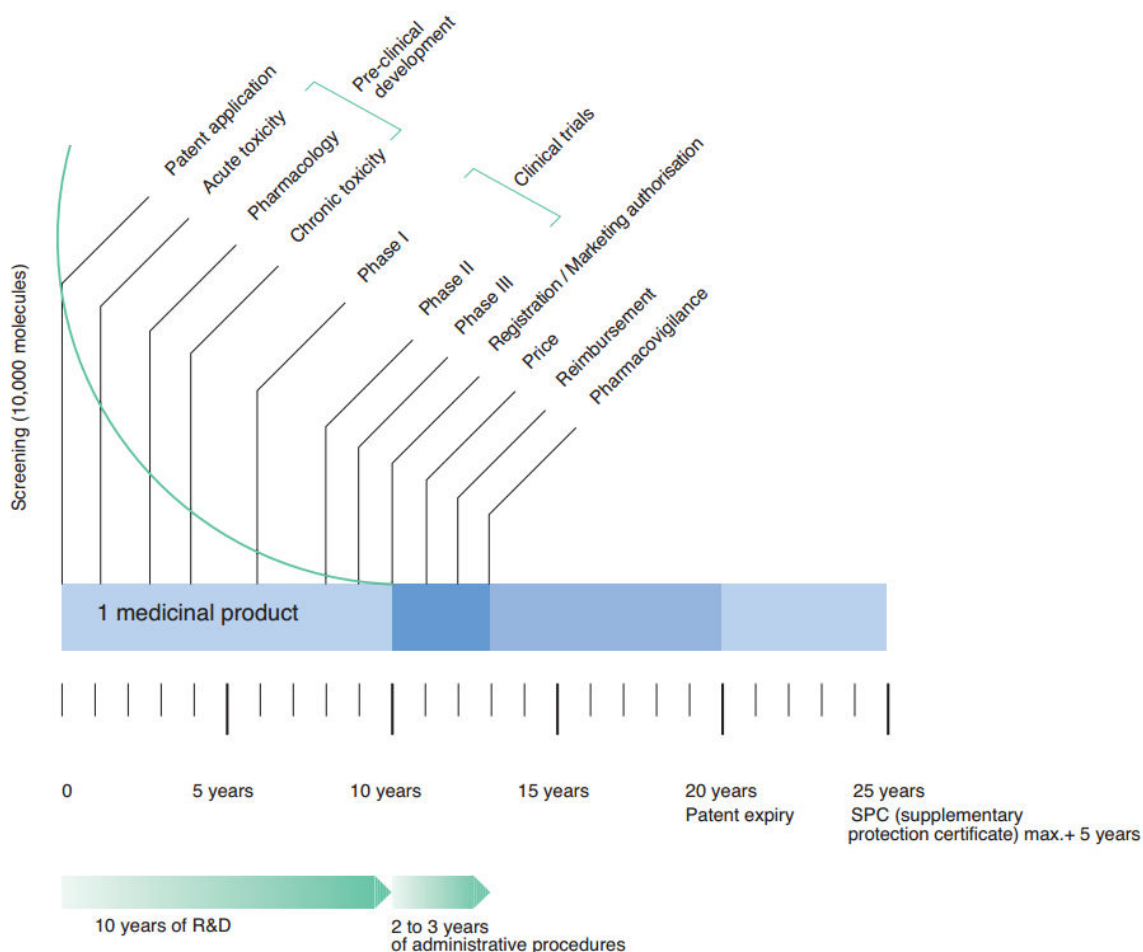
Etap II – trwający 3 do 6 lat, skupia się na wyłonieniu kilkuset spośród tysięcy cząsteczek, które cechują się relatywnie wyższą skutecznością oraz bezpieczeństwem stosowania. W fazie badań przedklinicznych prowadzonych na zwierzętach testowane jest bezpieczeństwo i wpływ na metabolizm oraz przeprowadzane są badania farmakologiczne i ustalana farmakokinetyka leku. Na tej podstawie do kolejnego etapu kwalifikuje się tylko kilka nowych cząsteczek;

Etap III – trwający przeciętnie 6-7 lat, to faza badań klinicznych, podczas której przeprowadzane są badania na pacjentach. Faza pierwsza dotyczy zwykle stosunkowo małej liczby ochotników, z kolei w fazie trzeciej określa się korzyści terapeutyczne danego leku w stosunku do placebo lub istniejącego standardu leczenia na setkach, a nawet tysiącach pacjentów;

Etap IV – może trwać od 2 do 4 i więcej lat. Po uzyskaniu potwierdzenia efektywności klinicznej produktu w badaniach III fazy, przeprowadzane są badania postmarketingowe (badania IV fazy, *surveillance study*) w celu zbadania wartości produktu, w szczególności jego bezpieczeństwa, w warunkach rzeczywistych. [8] Szczegółowy proces rozwoju cząsteczki przedstawiono na Rysunek 5.

Rysunek 5.
Proces rozwoju cząsteczki [10]

PHASES OF THE RESEARCH AND DEVELOPMENT PROCESS



Na każdym z opisanych etapów rozwoju technologii uwzględnia się ocenę wartości produktu dla pacjenta, płatnika i systemu ochrony zdrowia. Zebrane dane przedkliniczne oraz wstępna analiza danych klinicznych umożliwiają zazwyczaj rozpoczęcie procesu ustalania ceny leku. Liczne publikacje uzasadniają wysokie ceny leków, zaliczanych do innowacji terapeutycznych następującymi argumentami:

- opracowanie nowego wysoce skutecznego leku jest złożonym procesem, obciążonym dużym ryzykiem biznesowym. Znaczne nakłady finansowe na badania nad lekami ponoszone są na długo zanim leki pojawią się na rynku i zaczną przynosić dochody;
- wiele nowo wprowadzanych leków charakteryzuje się podobnymi korzyściami dla pacjentów, podobnym profilem działań niepożądanych, wpływem na jakość życia, a opracowanie leku przełomowego jest stosunkowo rzadkie. [8]

Przełomowy lek, będący innowacją terapeutyczną, powinien wypracować zyski na pokrycie kosztów badań nad nowymi technologiami, stanowiąc swoistą nagrodę dla producenta i zachętę do dalszych badań.

Wydatki na badania kliniczne są bezpośrednio związane z budżetami firm farmaceutycznych na badania i rozwój. Według EFPIA (ang. *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*) w 2012 roku koszt związany z opracowaniem nowej biologicznej lub chemicznej cząsteczki wynosił ok. 1,17 mld €. Inwestycje w sektorze farmaceutycznym na R&D w Europie wyniosły w 2012 roku 30 mld €. [10]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8. DYSKUSJA

2 lutego 2010 roku ponatinib uzyskał decyzją Komisji Europejskich status „*orphan drug*” we wskazaniu przewlekła białaczka szpikowa u dorosłych pacjentów z fazą przewlekłą, fazą akceleracji lub fazą przełomu blastycznego, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych.

Leki sieroce to zwyczajowa nazwa produktów leczniczych stosowanych w leczeniu rzadkich, przewlekłych i zagrażających życiu chorób. Leki te zostały nazwane „sierocymi”, gdyż bardzo mała liczba pacjentów, którzy mogliby je stosować, nie stanowi dla firm farmaceutycznych atrakcyjnego inwestycyjnie obszaru. Producentów zniechęca do prowadzenia badań w tym obszarze przede wszystkim niska stopa zwrotu z inwestycji, która charakteryzuje przedsięwzięcia prowadzone dla niewielkiej potencjalnej grupy odbiorców. Wiele chorób rzadkich i ultraradkich było z tego powodu zaniedbywanych w działalności badawczo-rozwojowej przemysłu, w związku z tym medycyna nie miała chorym na te schorzenia wiele do zaoferowania. Sytuacja taka jest odmienna od sytuacji osób z chorobami występującymi powszechnie.

Istotnym jest, aby świadczenia zdrowotne finansowane ze środków publicznych charakteryzowały się zarówno skutecznością, jak i wysoką opłacalnością, czyli umożliwiały uzyskanie najlepszych wyników zdrowotnych przy możliwie najniższych kosztach. Przyjęte w Polsce granice efektywności kosztowej (na podstawie rekomendacji WHO) kształtują się na poziomie 3 x PKB (Produktu Krajowego Brutto) na osobę za 1 QALY. [12] Należy jednak zauważyć, że ponatinib jest technologią stosowaną w wąskiej grupie pacjentów (zarówno w Polsce, jak i w innych krajach europejskich), co nie gwarantuje stopy zwrotu z inwestycji przy niskiej cenie. W przypadku leków stosowanych w chorobach rzadkich i ultraradkich, decyzja refundacyjna powinna być podejmowana w oparciu o tzw. podejście egalitarne. Decyzje cenowe i refundacyjne w odniesieniu do technologii ze statusem „*orphan*” również opierają się na wynikach oceny technologii medycznych. Istotnym jest jednak, że od producentów sierocych produktów leczniczych powinno wymagać się przedłożenia uzasadnienia ceny leku (lub analizy ekonomicznej ukierunkowanej na uzasadnienie ceny) zamiast pełnej porównawczej analizy ekonomicznej. Niewielka liczba pacjentów, którzy mogą potencjalnie stosować technologię sierocą, powinna tu stanowić jeden z głównych argumentów uzasadniających wysoką cenę, która w tym przypadku stanowi niejako „nagrodę” dla podmiotu odpowiedzialnego za podjęcie starań, ryzyka i poniesienie nakładów finansowych w procesie opracowania skutecznej technologii sieroczej.

Na chwilę obecną w Polsce nie ma innych zarejestrowanych opcji terapeutycznych w rozpatrywanym wskazaniu. Leczenie CML w tak zaawansowanym stadium jest bardzo trudne, a niekiedy niemożliwe, dlatego wszelkie nowe sposoby terapii, dające chorym realną szansę na poprawę stanu zdrowia, mają w tym przypadku duże znaczenie.

Zgodnie z przeprowadzonym przeglądem systematycznym oraz argumentami przedstawionymi w niniejszej analizie, ponatinib należy traktować jako innowacyjną pod względem terapeutycznym technologię lekową. Najlepsze dostępne na ten moment dowody naukowe wskazują na przewagę korzyści terapeutycznych nad ryzykiem związanym ze stosowaniem leku.

9. WNIOSKI KOŃCOWE

- Ponatinib jest jedyną technologią lekową, dla której w ramach przeglądu systematycznego odnaleziono dowody naukowe potwierdzające efektywność kliniczną w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej u chorych, u których występuje oporność na leczenie innymi TKI lub zastosowanie innego niż ponatinib TKI nie jest właściwe z powodów klinicznych.
- Uzyskanie przez produkt leczniczy Iclusig statusu „*orphan drug*” pociąga za sobą dalsze, istotne konsekwencje dla podejmowania decyzji refundacyjnych i cenowych w krajach członkowskich UE.
- Podejście utylitarne do podejmowania decyzji refundacyjnej i wymaganie klasycznej analizy ekonomicznej jest nieuzasadnione.
- Zasadniczym w tym przypadku jest przedłożenie uzasadnienia ceny preparatu.
- Populacja docelowa dla ponatinibu w krajach europejskich jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym i obejmuje dorosłych pacjentów z fazą przewlekłą, fazą akceleracji lub fazą przełomu blastycznego przewlekłej białaczki szpikowej (CML) z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem lub nilotynibem i dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I.
- Populacja docelowa, dla której wnioskuje się o objęcie produktu leczniczego Iclusig refundacją w Polsce jest węższa niż w innych krajach europejskich. Obejmuje dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi TKI lub zastosowanie innego niż ponatinib TKI nie jest właściwe z powodów klinicznych.
- Prognozowana liczba pacjentów leczonych ponatinibem w ramach programu lekowego w latach 2017-2019 wyniesie kolejno 75, 100 i 112 osób.
- Główne ryzyko po stronie regulatora w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej związane jest z nieutrzymaniem dyscypliny finansowej, wynikającej z niepewności oszacowań populacji leczonej z zastosowaniem ponatinibu w kolejnych latach.
- Należy zaznaczyć, że przyjęto konserwatywne założenia na rzecz oszacowania wielkości populacji docelowej kwalifikującej się do terapii ponatinibem w ramach proponowanego programu lekowego. Należy przypuszczać, że populacje pacjentów z mutacją T315I oraz po niepowodzeniu 3 TKI w pewnym zakresie stanowią zbiór wspólny, tym samym populacja docelowa będzie mniejsza od prognozowanej.
- Zgodnie z uwarunkowaniami prawnymi w Polsce, zasadne wydaje się wnioskowanie o cenę liniową.
- Niewielka liczba pacjentów, którzy mogą potencjalnie stosować produkt leczniczy Iclusig w Polsce, jest głównym argumentem uzasadniającym wysoką cenę, która w tym przypadku zapewni zwrot z inwestycji podmiotu odpowiedzialnego.

- Rozpatrywana populacja docelowa chorych jest obecnie leczona w Polsce z udziałem BSC. Finansowanie ponatinibu ze środków publicznych daje rozpatrywanej grupie chorych realną szansę na poprawę ich stanu zdrowia.

10. SPIS TABEL

Tabela 1.	Odpowiedź na leczenie ponatinibem u pacjentów w fazie przewlekłej CML w badaniu PACE [n/N] (%)	19
Tabela 2.	Przeżycie całkowite i wolne od progresji choroby u pacjentów w fazie przewlekłej w badaniu PACE	20
Tabela 3.	Odpowiedź na leczenie ponatinibem u pacjentów w fazie akceleracji CML w badaniu PACE	22
Tabela 4.	Odpowiedź na leczenie ponatinibem u pacjentów w fazie kryzy blastycznej CML w badaniu PACE	24
Tabela 5.	Działania niepożądane ogółem u pacjentów leczonych ponatinibem w badaniu PACE	25
Tabela 6.	AE związane z leczeniem z podziałem na zdarzenia występujące u pacjentów z CML w badaniu PACE [n/N (%)]	27
Tabela 7.	Naczyniowe zdarzenia okluzyjne występujące u pacjentów z CML oraz Ph+ ALL w badaniu PACE	29
Tabela 8.	Częstość naczyniowych zdarzeń okluzyjnych na 100 pacjento-lat z podziałem na poszczególne fazy CML	30
Tabela 9.	Odpowiedź na leczenie u pacjentów po alloSCT w fazie przewlekłej CML	32
Tabela 10.	Przeżycie u pacjentów po alloSCT w fazie przewlekłej CML	32
Tabela 11.	Śmiertelność związana z przeszczepem u pacjentów po alloSCT	33
Tabela 12.	GvHD u pacjentów po alloSCT	33
Tabela 13.	Liczba pacjentów z CML kwalifikujących się do leczenia PONA na podstawie przyjętych kierunków BIA	36
Tabela 14.	Łączna liczba pacjentów leczonych PONA w 1 i 2 roku obowiązywania PL	36
Tabela 15.	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów do wnioskowanego programu lekowego	38
	43
	43
	48
Tabela 19.	Charakterystyka wyjściowa modelowanej populacji – model CP	80
Tabela 20.	Charakterystyka wyjściowa modelowanej populacji – model AP/BP	80
Tabela 21.	Najlepsza odpowiedź na leczenie ponatinibem w ciągu 12 miesięcy	80
Tabela 22.	Odsetek CHR w CP u pacjentów leczonych hydroksymocznikiem – dane z badań Hehlmann 1994 i Benelux 1998	82
Tabela 23.	Odsetek CHR w CP leczonych hydroksymocznikiem przyjęty w analizie	82
Tabela 24.	Najlepsza odpowiedź na leczenie poszczególnymi interwencjami	82
Tabela 25.	Odsetek pacjentów, u których nie wystąpiła progresja do AP/BP w kolejnych miesiącach, z rozróżnieniem typu najlepszej uzyskanej odpowiedzi w ciągu 12 miesięcy	86
Tabela 26.	Średni czas wolny od progresji u pacjentów w AP	92
Tabela 27.	Odpowiedź na leczenie po 6 miesiącach terapii ponatinibem – AP i BP	96
Tabela 28.	Śmiertelność w populacji – GUS 2014	107
Tabela 29.	Zdarzenia niepożądane uwzględnione w modelu	108
Tabela 30.	Zdarzenia niepożądane uwzględnione w modelu występujące w każdym cyklu leczenia ponatinibem	108
Tabela 31.	Wyniki badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z CML	111
Tabela 32.	Rozkład pacjentów z nawrotem CML leczonych TKI po alloSCT	112
Tabela 33.	Użyteczności stanów zdrowia pacjentów z CML – wartości zastosowane w analizie podstawowej	113
Tabela 34.	Dawkowanie leków użytych w modelu ekonomicznym	114
	115

Tabela 36.	RDI użyte w modelu dla dazatynibu i nilotynibu	115
	116
Tabela 38.	Ceny hydroksymocznika uwzględnione w analizie [zł]	116
Tabela 39.	Ceny dazatynibu uwzględnione w analizie [zł].....	116
Tabela 40.	Ceny nilotynibu uwzględnione w analizie [zł].....	117
Tabela 41.	Ceny imatynibu uwzględnione w analizie [zł].....	117
Tabela 42.	Koszty terapii z zastosowaniem poszczególnych preparatów – analiza podstawowa	118
Tabela 43.	Koszty terapii z zastosowaniem poszczególnych preparatów – analiza wrażliwości (ceny efektywne na podstawie danych NFZ)	118
Tabela 44.	Koszt monitorowania terapii u pacjentów leczonych TKI w ramach programu lekowego	119
Tabela 45.	Średnia roczna liczba badań monitorujących wykonywanych u pacjentów z CML leczonych BSC poza programem lekowym	119
Tabela 46.	Koszt świadczeń specjalistycznych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej	120
Tabela 47.	Średni roczny koszt podstawowych badań laboratoryjnych u pacjentów z CML leczonych BSC poza programem lekowym	121
Tabela 48.	Koszt badań genetycznych u pacjentów z CML leczonych BSC poza programem lekowym	121
Tabela 49.	Roczny koszt badań genetycznych u pacjentów z CML leczonych BSC poza programem lekowym	122
Tabela 50.	Koszt hospitalizacji dla biopsji szpiku kostnego.....	122
Tabela 51.	Roczny koszt badań monitorujących u pacjentów z CML leczonych BSC poza programem lekowym	122
Tabela 52.	Długość i częstotliwość hospitalizacji z przyczyn innych niż wystąpienie zdarzeń niepożądanych	123
Tabela 53.	Koszt hospitalizacji z przyczyn innych niż wystąpienie zdarzeń niepożądanych	123
Tabela 54.	Roczne koszty hospitalizacji z przyczyn innych niż wystąpienie zdarzeń niepożądanych.....	124
Tabela 55.	Koszty jednostkowe transfuzji krwinek czerwonek oraz krwinek płytkowych.....	125
Tabela 56.	Koszt hospitalizacji związanej z przetoczeniem krwi	125
Tabela 57.	Całkowity koszt transfuzji krwi u pacjentów z CML leczonych BSC poza programem lekowym	125
Tabela 58.	Roczne i 3-miesięczne koszty monitorowania terapii u pacjentów leczonych TKI w ramach programu lekowego oraz pacjentów leczonych BSC poza programem lekowym.....	126
Tabela 59.	Koszt monitorowania kardiologicznego	127
Tabela 60.	Grupy JGP przypisane pacjentom hospitalizowanym poza programem lekowym w leczeniu chorób jamy brzusznej w stopniu 3/4 WHO	128
Tabela 61.	Koszt leczenia w ramach uwzględnionych grup JGP – ból w jamie brzusznej	128
Tabela 62.	Koszt hospitalizacji rozliczanych poza programem lekowym w leczeniu chorób jamy brzusznej w stopniu 3/4 WHO	128
Tabela 63.	Koszty leków w leczeniu chorób jamy brzusznej w stopniu 3/4 WHO	128
Tabela 64.	Koszty leczenia chorób jamy brzusznej w stopniu 3/4 WHO	129
Tabela 65.	Grupy JGP przypisane pacjentom hospitalizowanym poza programem lekowym w leczeniu biegunki w stopniu 3/4 WHO	129
Tabela 66.	Koszt leczenia w ramach uwzględnionych grup JGP – biegunka.....	130
Tabela 67.	Koszt hospitalizacji rozliczanych poza programem lekowym w leczeniu biegunki w stopniu 3/4 WHO	130
Tabela 68.	Koszty leków w leczeniu biegunki w stopniu 3/4 WHO.....	131
Tabela 69.	Koszty leczenia biegunki w stopniu 3/4 WHO	131
Tabela 70.	Grupy JGP przypisane pacjentom hospitalizowanym poza programem lekowym w leczeniu zapalenia trzustki w stopniu 3/4 WHO.....	132
Tabela 71.	Koszt hospitalizacji rozliczanych poza programem lekowym w leczeniu zapalenia trzustki w stopniu 3/4 WHO	132
Tabela 72.	Koszt hospitalizacji rozliczanych poza programem lekowym w leczeniu zapalenia trzustki w stopniu 3/4 WHO	133
Tabela 73.	Grupy JGP przypisane pacjentom hospitalizowanym poza programem lekowym w leczeniu trombocytopenii w stopniu 3/4 WHO	133
Tabela 74.	Koszty jednostkowe leczenia w ramach uwzględnionych grup JGP – trombocytopenia	134
Tabela 75.	Koszty leczenia w ramach uwzględnionych grup JGP – trombocytopenia	134




Tabela 76.	Koszty hospitalizacji wielodniowych – trombocytopenia.....	135
Tabela 77.	Koszty jednostkowe transfuzji krwinek czerwonek oraz krwinek płytkowych.....	136
Tabela 78.	Koszty leczenia trombocytopenii – podsumowanie.....	136
Tabela 79.	Grupy JGP przypisane pacjentom hospitalizowanym poza programem lekowym w leczeniu neutropenii w stopniu 3/4 WHO.....	137
Tabela 80.	Koszty jednostkowe leczenia w ramach uwzględnionych grup JGP – neutropenia.....	137
Tabela 81.	Koszty leczenia w ramach uwzględnionych grup JGP – neutropenia.....	137
Tabela 82.	Koszty hospitalizacji wielodniowych – neutropenia.....	138
Tabela 83.	Koszty leczenia neutropenii – podsumowanie.....	139
Tabela 84.	Grupy JGP przypisane pacjentom hospitalizowanym poza programem lekowym w leczeniu leukocytopenii w stopniu 3/4 WHO.....	139
Tabela 85.	Koszty jednostkowe leczenia w ramach uwzględnionych grup JGP – leukocytopenia.....	140
Tabela 86.	Koszty leczenia w ramach uwzględnionych grup JGP – leukocytopenia.....	140
Tabela 87.	Koszty hospitalizacji wielodniowych – leukocytopenia.....	141
Tabela 88.	Koszty leczenia leukocytopenii – podsumowanie.....	141
Tabela 89.	Koszty związane z przetoczeniem koncentratu krwinek czerwonych.....	142
Tabela 90.	Koszt hospitalizacji związanych z przetoczeniem KKC.....	142
Tabela 91.	Koszty leczenia epizodu anemii w stopni 3/4 WHO.....	142
Tabela 92.	Grupy JGP przypisane pacjentom hospitalizowanym poza programem lekowym w leczeniu ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych.....	143
Tabela 93.	Koszt hospitalizacji rozliczanych poza programem lekowym w leczeniu ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych.....	145
Tabela 94.	Koszty wizyt specjalistycznych – zdarzenia sercowo-naczyniowe.....	145
Tabela 95.	Koszty leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych.....	146
Tabela 96.	Grupy JGP przypisane pacjentom hospitalizowanym poza programem lekowym w leczeniu ciężkich zdarzeń mózgowo-naczyniowych.....	147
Tabela 97.	Koszt hospitalizacji rozliczanych poza programem lekowym w leczeniu ciężkich zdarzeń mózgowo-naczyniowych.....	147
Tabela 98.	Koszty wizyt specjalistycznych – zdarzenia mózgowo-naczyniowe.....	148
Tabela 99.	Koszty leczenia ciężkich zdarzeń mózgowo-naczyniowych.....	148
Tabela 100.	Grupy JGP przypisane pacjentom hospitalizowanym poza programem lekowym w leczeniu zdarzeń w obrębie naczyń obwodowych.....	149
Tabela 101.	Koszt leczenia w ramach uwzględnionych grup JGP – zdarzenia w obrębie naczyń obwodowych.....	149
Tabela 102.	Koszt hospitalizacji rozliczanych poza programem lekowym w leczeniu epizodu związanego ze zdarzeniami w obrębie naczyń obwodowych.....	150
Tabela 103.	Koszty wizyt specjalistycznych – zdarzenia w obrębie naczyń obwodowych.....	150
Tabela 104.	Koszty leczenia epizodu zdarzenia w obrębie naczyń obwodowych.....	150
Tabela 105.	Grupy JGP przypisane pacjentom hospitalizowanym poza programem lekowym w leczeniu epizodu związanego z żylnymi zaburzeniami zakrzepowo-zatorowymi.....	151
Tabela 106.	Koszt leczenia w ramach uwzględnionych grup JGP – żyłne zaburzenia zakrzepowo-zatorowymi.....	152
Tabela 107.	Koszt hospitalizacji rozliczanych poza programem lekowym w leczeniu epizodu związanego z żylnymi zaburzeniami zakrzepowo-zatorowymi.....	152
Tabela 108.	Koszty wizyt specjalistycznych – żyłne zaburzenia zakrzepowo-zatorowych.....	153
Tabela 109.	Koszty leczenia epizodu żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych.....	153
Tabela 110.	Koszty zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie.....	153
Tabela 111.	Koszty związane z transplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych.....	154
Tabela 112.	Koszt badania zgodności tkankowej w poszczególnych oddziałach NFZ w 2015 roku.....	154
Tabela 113.	Koszt związany z transplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych (badania zgodności tkankowej i doboru dawcy niespokrewnionego) ponoszony przez MZ.....	155
Tabela 114.	Podział przeszczepów ze względu na rodzaj dawcy.....	156
Tabela 115.	Średni koszt przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.....	156
Tabela 116.	Koszt monitorowania pacjentów po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych.....	157

Tabela 117. Koszty wizyt w kolejnych latach po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych	157
Tabela 118. Ceny leków immunosupresyjnych uwzględnione w analizie – cyklosporyna [zł]	157
Tabela 119. Ceny leków immunosupresyjnych uwzględnione w analizie – mykofenolan mofetylu [zł]	158
Tabela 120. Koszty leków immunosupresyjnych po alloSCT	159
Tabela 121. Liczba dni hospitalizacji po alloSCT – dane z badań.....	161
Tabela 122. Liczba dni hospitalizacji w pierwszym roku po alloSCT – van Agthoven 2002	163
Tabela 123. Liczba dni hospitalizacji w pierwszym i drugim roku po alloSCT – van Agthoven 2002	163
Tabela 124. Rozkład pacjentów z CML ze względu na rodzaj dawcy szpiku – dane Poltransplantu	163
Tabela 125. Rozkład pacjentów z CML otrzymujących przeszczep od spokrewnionego dawcy ze względu na źródło przeszczepu – dane Poltransplantu	164
Tabela 126. Średnia liczba dni hospitalizacji - van Agthoven 2002.....	164
Tabela 127. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach hospitalizacji po alloSCT (obliczenia na podstawie danych z badań)	164
Tabela 128. Całkowity koszt hospitalizacji w pierwszym i drugim roku po alloSCT - van Agthoven 2002.....	165
Tabela 129. Liczba hospitalizacji w kolejnych latach po alloSCT – opinie ekspertów	165
Tabela 130. Świadczenia hospitalizacyjne po alloSCT (obliczenia na podstawie opinii ekspertów)	166
Tabela 131. Średnie koszty hospitalizacji w kolejnych latach po alloSCT (obliczenia na podstawie opinii ekspertów).....	166
Tabela 132. Stopień zużycia zasobów banku krwi zgodnie z Cordonnier 2005	167
Tabela 133. Liczba przetoczonych jednostek krwi do dnia 100 po transplantacji – Bennett 1999	167
Tabela 134. Koszt transfuzji krwi u pacjentów po alloSCT (obliczenia na podstawie badań).....	168
Tabela 135. Liczby transfuzji w kolejnych latach po alloSCT – opinie ekspertów	168
Tabela 136. Koszt transfuzji krwi u pacjentów po alloSCT (obliczenia na podstawie opinii ekspertów).....	169
Tabela 137. Koszt przetoczenia limfocytów dawcy u pacjentów po alloSCT (obliczenia na podstawie opinii ekspertów)	169
Tabela 138. Całkowite koszty monitorowania po alloSCT – porównanie kosztów oszacowanych na podstawie badań i opinii ekspertów.....	169
Tabela 139. Całkowite koszty monitorowania po alloSCT – koszty przyjęte w analizie	170
Tabela 140. Koszty związane z allogeniczną transplantacją komórek hematopoetycznych (koszty na cykl).....	171
Tabela 141. Koszty terapii po nawrocie po alloSCT – analiza podstawowa [zł]	171
Tabela 142. Koszty terapii po nawrocie po alloSCT – analiza wrażliwości [zł]	172
Tabela 143. Koszt leczenia u schyłku życia	172
Tabela 144. Wyniki oceny klinicznej [QALY] – CP	175
.....	175
.....	175
.....	176
.....	176
.....	177
.....	177
.....	178
.....	178
.....	178
.....	178
.....	179
Tabela 155. Wyniki oceny klinicznej [QALY] – AP	184
.....	184
.....	185
.....	185
.....	185
.....	186
.....	186
.....	187
.....	187

	187
	188
Tabela 166. Wyniki oceny klinicznej [QALY] – BP		191
	191
	192
	192
	192
	193
	193
	194
	194
	194
	194
	195
Tabela 177. Zestawienie parametrów najbardziej wpływających na wyniki analizy		201
Tabela 178. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości		203
	205
	206
	208
	209
	211
	212
	212
	213
	214
	215
	216
	217
	218
	219
Tabela 193. Porównanie wyników w zakresie QALY niniejszej analizy i innych opublikowanych analiz kosztów-użyteczności		222
Tabela 194. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku		224
Tabela 195. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed.....		227
Tabela 196. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej		227
Tabela 197. Strategia wyszukiwania danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia zastosowana w bazie PubMed.....		228
Tabela 198. Charakterystyka badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w analizie		231
Tabela 199. Użyteczności odnalezione w bazie CEAR.....		232
Tabela 200. Strategia wyszukiwania danych dotyczących rozkładu pacjentów z nawrotem CML po SCT leczonych TKI z rozróżnieniem na fazę i uzyskanie CCyR		233
Tabela 201. Strategia wyszukiwania danych dotyczących czasu wolnego od progresji u pacjentów z CML		233
Tabela 202. Strategia wyszukiwania danych dotyczących przeżycia całkowitego u pacjentów z CML w AP/BP		234
Tabela 203. Strategia wyszukiwania danych dotyczących czasu wolnego od nawrotu u pacjentów leczonych alloSCT w CP		235

Tabela 204.	Strategia wyszukiwania danych dotyczących przeżycia całkowitego pacjentów w AP i BP, którzy uzyskali remisję i zostali poddani alloSCT	235
Tabela 205.	Strategia wyszukiwania danych dotyczących efektywności hydroksymocznika w II linii w AP i BP	236
Tabela 206.	Strategia wyszukiwania danych dotyczących monitorowania pacjentów po alloSCT	237
█	█	245
█	█	249
Tabela 209.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	254

11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Odsetek pacjentów odpowiedzią na leczenie w badaniu PACE – pacjenci w fazie przewlekłej CML.....	19
Rysunek 2. Odsetek pacjentów odpowiedzią na leczenie w badaniu PACE – pacjenci w fazie akceleracji CML.....	21
Rysunek 3. Odsetek pacjentów odpowiedzią na leczenie w badaniu PACE – pacjenci w fazie kryzy blastycznej CML.....	23
Rysunek 4. Wpływ siły interwencji na cenę leków stosowanych w chorobach powszechnych, rzadkich i ultra rzadkich.....	39
Rysunek 5. Proces rozwoju cząsteczki [10]	47
	71
	73
	74
Rysunek 9. Schemat QUOROM selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego dotyczącego analiz ekonomicznych dla leczenia przewlekłego CML.....	228
Rysunek 10. Schemat QUOROM selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego dotyczącego użyteczności stanów zdrowia	230

12. SPIS WYKRESÓW

[REDACTED]	83
[REDACTED]	84
[REDACTED]	85
Wykres 4. Odsetek pacjentów bez progresji choroby w zależności od typu uzyskanej odpowiedzi na leczenie – dane z badania BMS-034 oraz dopasowane krzywe	88
Wykres 5. Całkowite przeżycie pacjentów w BP w publikacjach Kantarjian 2001 i Kantarjian 2007	90
Wykres 6. Przeżycie całkowite pacjentów z CML w AP	91
Wykres 7. Przeżycie całkowite pacjentów z CML w BP	91
Wykres 8. Porównanie obserwowanych i dopasowanych wartości OS dla alloSCT u pacjentów w CP	93
Wykres 9. Porównanie obserwowanych i dopasowanych wartości czasu wolnego od nawrotu dla alloSCT u pacjentów w CP	95
[REDACTED]	97
[REDACTED]	98
Wykres 12. Porównanie całkowitego przeżycia w AP – publikacje Radich 2010 i Piekarska 2015	100
Wykres 13. Porównanie całkowitego przeżycia w BP – publikacje Radich 2010 i Ahmed 2011	100
Wykres 14. Przeżycie całkowite pacjentów w AP, którzy uzyskali remisję i zostali poddani alloSCT	101
Wykres 15. Przeżycie całkowite pacjentów w BP, którzy uzyskali remisję i zostali poddani alloSCT	102
[REDACTED]	103
[REDACTED]	103
[REDACTED]	104
[REDACTED]	104
[REDACTED]	105
[REDACTED]	106
[REDACTED]	180
[REDACTED]	180
[REDACTED]	181
[REDACTED]	181
[REDACTED]	182
[REDACTED]	182
[REDACTED]	183
[REDACTED]	183
[REDACTED]	183
[REDACTED]	189
[REDACTED]	189
[REDACTED]	190
[REDACTED]	190

[REDACTED]	[REDACTED]	196
[REDACTED]	[REDACTED]	196
[REDACTED]	[REDACTED]	197
[REDACTED]	[REDACTED]	197
[REDACTED]	[REDACTED]	198
[REDACTED]	[REDACTED]	199
[REDACTED]	[REDACTED]	200
[REDACTED]	[REDACTED]	201

13. BIBLIOGRAFIA

1. Stanowisko Parlamentarnego Zespołu ds. Chorób Rzadkich i Parlamentarnego Zespołu ds. Onkologii w sprawie kryterium wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (cost per QALY) i odnoszenia wyników klasycznej analizy ekonomicznej do progu opłacalności.
2. ChPL Ponatinib. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002695/WC500145646.pdf.
3. European Medicines Agency. Dostęp: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.
4. Pochopień M, Lembas A, Baran M, Fiałek K, Kostrzewska K, Chiroli S. (2015) Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych . Analiza wpływu na budżet.
5. Rogóż-Sitek A, Miranowicz M, Kaźmierska P, Szawara P, Ryś P, Chiroli S, Iannazzo S. Analiza kliniczna z elementami analizy problemu decyzyjnego. ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych. HTA Consulting 2015.
6. *Pricing: ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka*. Pod red. K. Łandy. Kraków 2009.
7. (2007) Food and Drug Administration, Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Dostęp: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf>.
8. Amended proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council on the transparency of measures regulating the prices of medicinal products for human use and their inclusion in the scope of public health insurance systems. European Commission. Brussels, 20.3.2013.
9. Skóra K. Ograniczenia QALY i sens podejścia utylitarne w ocenie technologii stosowanych w stanach terminalnych. Fundacja Watch Health Care.
10. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. The Pharmaceutical Industry in Figures. Dostęp: http://www.efpia.eu/uploads/Figures_2014_Final.pdf.
11. ARIAD Reports Second Quarter 2015 Financial Results and Progress on Strategic Objectives. Dostęp: <http://investor.ariad.com/phoenix.zhtml?c=118422&p=irol-newsArticle&ID=2075920>.
12. WHO. Threshold values for intervention cost-effectiveness by Region. Dostęp: http://www.who.int/choice/costs/CER_levels/en/.
13. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625>.
14. (2009) AOTMiT. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf.
15. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej ponatinibem - projekt programu lekowego uwzględniającego ponatinib.
16. Marsh K, Xu P, Orfanos P, Benedict A, Desai K, Griebisch I. (2014) Model-based cost-effectiveness analyses for the treatment of chronic myeloid leukaemia: a review and summary of challenges. *Pharmacoeconomics* 32(9):853–864.
17. Rogers G, Hoyle M, Thompson Coon J, Moxham T, Liu Z, Pitt M, Stein K. (2012) Dasatinib and nilotinib for imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukaemia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 16(22):1–410.
18. Sasaki K, Strom S, O'Brien S, Jabbour E, Ravandi F, Konopleva M, Borthakur G, Pemmaraju N, Daver N, Pierce S, Kantarjian H, Cortes J. Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase: Survival in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors Is Similar to That of the General Population in All Age Groups. Abstract 1801. *56th ASH Annual meeting and Exposition*; 2014; San Francisco, CA. .
19. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011-2013 na poziomie województw (NTS2) i podregionów (NTS3). Dostęp: <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2011-2013-na-poziomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,2.html> (16.11.2015).
20. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. 2006.

21. Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, Paquette R, Chuah C, Nicolini FE, Apperley JF, Khoury HJ, Talpaz M, DiPersio J, DeAngelo DJ, Abruzzese E, Rea D, Baccarani M, i in. (2013) A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N. Engl. J. Med.* 369(19):1783–1796.

23. PubMed - NCBI. Dostęp: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (19.6.2015).
24. Dalziel K, Round A, Stein K, Garside R, Price A. (2004) Effectiveness and cost-effectiveness of imatinib for first-line treatment of chronic myeloid leukaemia in chronic phase: a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 8(28):iii, 1–120.
25. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, Kolb HJ, Pralle H, Hossfeld DK, Queisser W, Löffler H, Hochhaus A, Heinze B. (1994) Randomized comparison of interferon-alpha with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group. *Blood* 84(12):4064–4077.
26. (1998) Randomized study on hydroxyurea alone versus hydroxyurea combined with low-dose interferon-alpha 2b for chronic myeloid leukemia. The Benelux CML Study Group. *Blood* 91(8):2713–2721.
27. (1994) Interferon alfa-2a as compared with conventional chemotherapy for the treatment of chronic myeloid leukemia. The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 330(12):820–825.
28. Broustet A, Reiffers J, Marit G, Fiere D, Jaubert J, Reynaud J, Pris J, Bernard P, Charrin C, Wen ZQ. (1991) Hydroxyurea versus interferon alfa-2b in chronic myelogenous leukaemia: preliminary results of an open French multicentre randomized study. *Eur. J. Cancer* 27 Suppl 4:S18–21.
29. Loveman E, Cooper K, Bryant J, Colquitt JL, Frampton GK, Clegg A. (2012) Dasatinib, high-dose imatinib and nilotinib for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 16(23):iii–xiii, 1–137.
30. Shah NP, Kim D-W, Kantarjian H, Rousset P, Llacer PED, Enrico A, Vela-Ojeda J, Silver RT, Khoury HJ, Müller MC, Lambert A, Matloub Y, Hochhaus A. (2010) Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib. *Haematologica* 95(2):232–240.
31. Kantarjian HM, Shan J, Smith T, Talpaz M, Kozuch P, Rios MB, Cortes J, Giles FJ, O'Brien S. (2001) Response to therapy is independently associated with survival prolongation in chronic myelogenous leukemia in the blastic phase. *Cancer* 92(10):2501–2507.
32. Kantarjian H, O'Brien S, Talpaz M, Borthakur G, Ravandi F, Faderl S, Verstovsek S, Rios MB, Shan J, Giles F, Cortes J. (2007) Outcome of patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia post-imatinib mesylate failure. *Cancer* 109(8):1556–1560.
33. Cervantes F, López-Guillermo A, Bosch F, Terol MJ, Rozman C, Montserrat E. (1996) An assessment of the clinicohematological criteria for the accelerated phase of chronic myeloid leukemia. *Eur. J. Haematol.* 57(4):286–291.
34. Reed SD, Anstrom KJ, Ludmer JA, Glendenning GA, Schulman KA. (2004) Cost-effectiveness of imatinib versus interferon-alpha plus low-dose cytarabine for patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Cancer* 101(11):2574–2583.
35. Jabbour E, Cortes J, Santos FPS, Jones D, O'Brien S, Rondon G, Popat U, Giral S, Kebraei P, Jones RB, Kantarjian H, Champlin R, de Lima M. (2011) Results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia patients who failed tyrosine kinase inhibitors after developing BCR-ABL1 kinase domain mutations. *Blood* 117(13):3641–3647.
36. Piekarska A, Gil L, Prejzner W, Wiśniewski P, Leszczyńska A, Gniot M, Komarnicki M, Hellmann A. (2015) Pretransplantation use of the second-generation tyrosine kinase inhibitors has no negative impact on the HCT outcome. *Ann. Hematol.* 94(11):1891–1897.
37. Craddock C, Szydło RM, Klein JP, Dazzi F, Olavarria E, van Rhee F, Pocock C, Cwynarski K, Apperley JF, Goldman JM. (2000) Estimating leukemia-free survival after allografting for chronic myeloid leukemia: a new method that takes into account patients who relapse and are restored to complete remission. *Blood* 96(1):86–90.
38. Copelan EA, Penza SL, Theil KS, Elder PJ, Bechtel TP, Tighe MB, Ezzone SA, Scholl MD, Belt PS, Young DC, Avalos BR. (2000) The influence of early transplantation, age, GVHD prevention regimen, and other factors on outcome of allogeneic transplantation for CML following BuCy. *Bone Marrow Transplant.* 26(10):1037–1043.
39. Radich JP. (2010) Allogeneic transplant for chronic myeloid leukemia in 2010. *Ther Adv Hematol* 1(1):5–13.
40. Radich J. (2010) Stem cell transplant for CML in the imatinib era. *Semin Hematol* 47(4):354–361.
41. Kim D-W, Chung Y-J, Lee S, Kim Y-J, Chung N-G, Kim JA, Oh I-H, Kim T-G, Kim Y-L, Goh H-G, Kim S-H, Cho B, Kim H-J, Min C-K, Lee JW, i in. (2004) Pretransplant imatinib can improve the outcome of

- nonmyeloablative stem cell transplantation without increasing the morbidity in Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 18(11):1907–1909.
42. Wang Y, Wu D, Sun A, Jin Z, Qiu H, Miao M, Tang X, Fu Z. (2008) Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with chronic myeloid leukemia in second chronic phase attained by imatinib after onset of blast crisis. *Int. J. Hematol.* 87(2):167–171.
43. Ahmed A, Chiatton A, Jones R, Sphall E, Farhan S, Rondon G. (2011) Allogeneic stem cell transplantation for CML in second chronic phase after blast crisis in the tyrosine kinase inhibitor era. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 118:893.
44. Dasatinib, high-dose imatinib and nilotinib for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia (CML) (part review of NICE technology appraisal guidance 70), and dasatinib and nilotinib for people with CML for whom treatment with imatinib has failed because of intolerance, Guidance and guidelines, NICE. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta241> (2.7.2015).
45. Trwanie życia - Baza Demografia - Główny Urząd Statystyczny. Dostęp: <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/TrwanieZycia.aspx> (2.7.2015).
46. Dalziel K, Round A, Garside R, Stein K. (2005) Cost effectiveness of imatinib compared with interferon-alpha or hydroxycarbamide for first-line treatment of chronic myeloid leukaemia. *Pharmacoeconomics* 23(5):515–526.
47. Gordois A, Scuffham P, Warren E, Ward S. (2003) Cost-utility analysis of imatinib mesilate for the treatment of advanced stage chronic myeloid leukaemia. *Br. J. Cancer* 89(4):634–640.
48. van Agthoven M, Vellenga E, Fibbe WE, Kingma T, Uyl-de Groot CA. (2001) Cost analysis and quality of life assessment comparing patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation or autologous bone marrow transplantation for refractory or relapsed non-Hodgkin's lymphoma or Hodgkin's disease. a prospective randomised trial. *Eur. J. Cancer* 37(14):1781–1789.
49. Szabo SM, Levy AR, Davis C, Holyoake TL, Cortes J. (2010) A multinational study of health state preference values associated with chronic myelogenous leukemia. *Value Health* 13(1):103–111.
50. Guest JF, Naik N, Sladkevicius E, Coombs J, Gray EJ. (2012) Utility values for chronic myelogenous leukemia chronic phase health states from the general public in the United Kingdom. *Leuk. Lymphoma* 53(5):928–933.
51. Guest JF, Gray EJ, Szczudlo T, Magestro M. (2014) Utility values for specific chronic myeloid leukemia chronic phase health states from the general public in the United Kingdom. *Leuk. Lymphoma* 55(8):1870–1875.
52. Lee SJ, Kuntz KM, Horowitz MM, McGlave PB, Goldman JM, Sobocinski KA, Hegland J, Kollman C, Parsons SK, Weinstein MC, Weeks JC, Antin JH. (1997) Unrelated donor bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia: a decision analysis. *Ann. Intern. Med.* 127(12):1080–1088.
53. Poltransplant - Archiwum Biuletynów. Dostęp: <http://www.poltransplant.org.pl/biuletyny.html> (23.6.2015).
54. Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji „Poltransplant” 2015. Dostęp: http://www.poltransplant.org.pl/biuletyn_2015.html (23.6.2015).
55. Ponatinib - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Referrals_document/Iclusig_20/European_Commission_final_decision/WC500183635.pdf.
56. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 r. Dostęp: <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne/obwieszczenie-z-dnia-28-pazdziernika-2015-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow,-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-dzien-1-listopada-2015-r>.
57. Imatinib (Glivec®) - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000406/WC500022207.pdf.
58. Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW. (2008) Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* (26(19)):3204–3212.
59. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, Bhalla K, Alimena G, Palandri F, Ossenkoppele GJ, Nicolini F-E, O'Brien SG, Litzow M, Bhatia R, Cervantes F, Haque A, Shou Y, Resta DJ, i in. (2007) Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood* 110(10):3540–3546.
60. IKAR pro. Dostęp: <http://www.ikarpro.pl/pl> (14.7.2015).
61. Zarządzenie Nr 21/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-212015dgl,6377.html> (10.7.2015).

62. Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-792014dsoz,6342.html> (10.7.2015).
63. Zarządzenie Nr 93/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-932014dsoz,6355.html> (10.7.2015).
64. Zarządzenie Nr 51/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-512014dsoz,6245.html> (10.7.2015).
65. Lewandowski G. (2010) Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa szpiku kostnego w diagnostyce chorób układu krwiotwórczego – techniczne aspekty prawidłowo wykonanego zabiegu. Wskazania i przeciwwskazania do wykonania procedury zabiegowej. *Diagnostyka Laboratoryjna* 46(2):135–140.
66. Riley RS, Hogan TF, Pavot DR, Forysthe R, Massey D, Smith E, Wright L, Ben-Ezra JM. (2004) A pathologist's perspective on bone marrow aspiration and biopsy: I. Performing a bone marrow examination. *J. Clin. Lab. Anal.* 18(2):70–90.
67. Instytut Hematologii i Transfuzjologii - Dalsze badania diagnostyczne. Dostęp: <http://www.ihit.waw.pl/dalsze-badania-chloniakow-nieziarnicznych.html> (10.7.2015).
68. (2014) Bone Marrow Aspiration and Trepine Biopsy. Queen Elizabeth Hospital Birmingham 2014 Dostęp: <http://www.uhb.nhs.uk/Downloads/pdf/PiBoneMarrowAspirationTrepineBiopsy.pdf>.
69. Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-812014dsoz,6344.html> (10.7.2015).
70. Łętowska M, Rosiek A. (2006) Stosowanie komórkowych składników krwi w onkologii. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2(1):6–17.
71. (2014) Wytyczne w zakresie leczenia krwią i jej składnikami oraz produktami krwiopochodnymi w podmiotach leczniczych. Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie Dostęp: http://www.wim.mil.pl/images/stories/Wydawnictwa/Wytyczne_internet_aktywny_spis_treci.pdf (9.7.2015).
72. Crémieux PY, Barrett B, Anderson K, Slavin MB. (2000) Cost of outpatient blood transfusion in cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 18(14):2755–2761.
73. Schrijvers D. (2011) Management of anemia in cancer patients: transfusions. *Oncologist* 16 Suppl 3:12–18.
74. Sacha T, Skotnicki AB. (2003) Glivec w leczeniu pierwszego rzutu u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową. *Ordynator Leków* 3(9):18, 20–28.
75. Rosti G, Castagnetti F, Gugliotta G, Palandri F, Baccarani M. (2012) Physician's guide to the clinical management of adverse events on nilotinib therapy for the treatment of CML. *Cancer Treat. Rev.* 38(3):241–248.
76. Sulmiera Michalak S, Gil L. Pacjent z przewlekłą białaczką szpikową - wyzwanie dla lekarza rodzinnego. *Fam. Med. Prim. Care Rev.* 17(1):43–47.
77. Buczek U, Rajewski P, Rajewski P. (2010) Hipofosfatemia — opis przypadków. *Forum Medycyny Rodzinne* 4(6):471–474.
78. Lewandowski K. (2013) Postępowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową leczonych inhibitorami kinaz tyrozynowych. *Hematologia* 4(3):206–217.
79. Carneiro BA, Kaplan JB, Giles FJ. (2015) Tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia: update on key adverse events. *Expert Rev Hematol* 8(4):457–479.
80. Deangelo DJ. (2012) Managing chronic myeloid leukemia patients intolerant to tyrosine kinase inhibitor therapy. *Blood Cancer J* 2:e95.
81. Narodowy Fundusz Zdrowia - katalog grup JGP. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx> (6.7.2015).

83. Biuletyn informacyjny 2011. Poltransplant. Dostęp: http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2011/biuletyn_2011_s.pdf.
84. Biuletyn informacyjny 2012. Poltransplant. Dostęp: http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2012/Biuletyn_2012.pdf.
85. Biuletyn informacyjny 2013. Poltransplant. Dostęp: http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2013/Biuletyn_2013.pdf.

86. Biuletyn informacyjny 2014. Poltransplant. Dostęp: http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2014/Biuletyn_2014_web.pdf.
87. Biuletyn informacyjny 2015. Poltransplant. Dostęp: http://www.poltransplant.pl/Download/biuletyn2015_www.pdf.
88. Informator o zawartych umowach - NFZ. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/> (26.6.2015).
89. Bennett C, Waters T, Stinson T, Almagor O, Pavletic Z, Tarantolo S, Bishop M. (1999) Valuing clinical strategies early in development: a cost analysis of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 24(5):555–560.
90. Barr R, Furlong W, Henwood J, Feeny D, Wegener J, Walker I, Brain M. (1996) Economic evaluation of allogeneic bone marrow transplantation: a rudimentary model to generate estimates for the timely formulation of clinical policy. *J. Clin. Oncol.* 14(5):1413–1420.
91. Welch HG, Larson EB. (1989) Cost effectiveness of bone marrow transplantation in acute nonlymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 321(12):807–812.
92. Schwarzenbach F, Woronoff-Lemsi MC, Deconinck E, Jacquet M, Herve P, Cahn JY. (2000) Cost analysis of allogeneic bone marrow transplantation. *Hematol Cell Ther* 42(2-3):149–154.
93. Cordonnier C, Maury S, Esperou H, Pautas C, Beaune J, Rodet M, Lagrange J-L, Rouard H, Beaumont J-L, Bassompierre F, Glückman E, Kuentz M, Durand-Zaleski I. (2005) Do minitransplants have minicosts? A cost comparison between myeloablative and nonmyeloablative allogeneic stem cell transplant in patients with acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 36(7):649–654.
94. van Agthoven M, Groot MT, Verdonck LF, Löwenberg B, Schattenberg AVMB, Oudshoorn M, Hagenbeek A, Cornelissen JJ, Uyl-de Groot CA, Willemze R. (2002) Cost analysis of HLA-identical sibling and voluntary unrelated allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation in adults with acute myelocytic leukaemia or acute lymphoblastic leukaemia. *Bone Marrow Transplant.* 30(4):243–251.
95. Zarządzenie Nr 73/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-732013dsoz,5819.html> (17.8.2015).
96. Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/060/AW/060_AW_OT_4351_17_AE_Gazyvaro_bialaczka.pdf.
97. Votrient® (pazopanib) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/072/AW/072_AW_DS_433_10_VOTRIENT_AE_BIA_RCC_II_LINIA_2012.10.18.pdf.
98. Erbitux® (cetuksymab) w leczeniu uogólnionego raka jelita grubego. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R24-2010-cetuksymab_Erbitux/OT0289_Erbitux.pdf.
99. Sprawozdanie z działalności Stowarzyszenia Opieki Hospicyjnej Ziemi Częstochowskiej za rok 2013. Dostęp: <http://hospicjum-czestochowa.pl/wp-content/uploads/2014/07/SPRAWOZDANIE-MERYTORYCZNE-2013.pdf>.
100. Sprawozdanie z działalności Towarzystwa Przyjaciół Chorych „Hospicjum im. św. Łazarza” za rok 2013. Dostęp: http://www.hospicjum.krakow.pl/hospicjum/sprawozdania/dzialalosc_2013.pdf.
101. (2014) All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. AWMSG Secretariat Assessment Report - Ponatinib (Iclusig®) 15 mg and 45 mg film-coated tablets. Reference number: 1163. October 2014. Dostęp: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/grabber;jsessionid=c0a0aab06778b27cfd4fa5d7f982?resId=1548>.
102. Professor Johnatan G Fox. (2015) ponatinib 15mg, 45mg film-coated tablets (Iclusig®). SMC No. (1032/15). ARIAD pharmaceuticals, Inc. 6 March 2015. SMC Dostęp: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ponatinib_Iclusig_FINAL_March_2015_for_website.pdf.
103. (2015) pan-Canadian Oncology Drug Review Initial Economic Guidance Report. Ponatinib (Iclusig) for Chronic Myeloid Leukemia/ Acute Lymphoblastic Leukemia. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ponatinib_iclusig_cml_all_in_egr.pdf.
104. Chirolis S. Cost-consequence analysis of a treatment strategy including ponatinib compared to a treatment strategy including only the 2nd generation tyrosine kinase inhibitors (2g tkis), dasatinib or nilotinib, in resistant patients with philadelphia chromosome-posit. *ISPOR 16th Annual European Congress*; listopad 2013; Dublin. .
105. (2014) PONATINIB tablets; 15 mg and 45 mg; Iclusig®; Specialised Therapeutics Australia Pty Ltd. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/files/ponatinib-psd-11-2014.pdf>.
106. CEA Registry. Dostęp: <https://research.tufts-nemc.org/cear4/> (19.6.2015).
107. Centre for Reviews and Dissemination, The University of York. Dostęp: <http://www.york.ac.uk/crd/> (19.6.2015).

108. International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research. Dostęp: <http://www.ispor.org/> (19.6.2015).
109. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Dostęp: <https://www.cadth.ca/> (19.6.2015).
110. The National Institute for Health and Care Excellence. Dostęp: <http://www.nice.org.uk/> (19.6.2015).
111. Scottish Medicines Consortium. Dostęp: <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home> (19.6.2015).
112. Australian Government Department of Health. Dostęp: <http://www.health.gov.au/> (19.6.2015).
113. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/> (19.6.2015).
114. Olavarria E, Ottmann OG, Deininger M, Clark RE, Bandini G, Byrne J, Lipton J, Vitek A, Michallet M, Siegert W, Ullmann A, Wassmann B, Niederwieser D, Fischer T, Chronic Leukaemia Working Party of the European Group of Bone and Marrow Transplantation (EBMT). (2003) Response to imatinib in patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 17(9):1707–1712.
115. Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes JE, Giralt SA, Rios MB, Shan J, Giles FJ, Thomas DA, Faderl S, De Lima M, Garcia-Manero G, Champlin R, Arlinghaus R, Talpaz M. (2002) Imatinib mesylate therapy for relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Blood* 100(5):1590–1595.
116. Wright MP, Shepherd JD, Barnett MJ, Nantel SH, Sutherland HJ, Toze CL, Hogge DE, Nevill TJ, Song KW, Abou Mourad YR, Narayanan S, Power MM, Smith CA, Forrest DL. (2010) Response to tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic myelogenous leukemia relapsing in chronic and advanced phase following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 16(5):639–646.
117. DeAngelo DJ, Hochberg EP, Alyea EP, Longtine J, Lee S, Galinsky I, Parekkedon B, Ritz J, Antin JH, Stone RM, Soiffer RJ. (2004) Extended follow-up of patients treated with imatinib mesylate (gleevec) for chronic myelogenous leukemia relapse after allogeneic transplantation: durable cytogenetic remission and conversion to complete donor chimerism without graft-versus-host disease. *Clin. Cancer Res.* 10(15):5065–5071.
118. Kim Y-J, Kim D-W, Lee S, Min C-K, Goh H-G, Kim S-H, Lee J-Y, Kim Y-L, Kim H-J, Kim H-J, Lee J-W, Kim T-G, Min W-S, Kim C-C. (2004) Early prediction of molecular remission by monitoring BCR-ABL transcript levels in patients achieving a complete cytogenetic response after imatinib therapy for posttransplantation chronic myelogenous leukemia relapse. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 10(10):718–725.
119. Au WY, Lie AKW, Ma SK, Wan TS, Liang R, Chan EC, Kwong YL. (2002) Tyrosine kinase inhibitor STI571 in the treatment of Philadelphia chromosome-positive leukaemia failing myeloablative stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 30(7):453–457.
120. Griesshammer M, Arnold R, Bangerter M, Hafner M, Heinze B, Hertenstein B, Heimpel H, Bunjes D. (1998) Chronic myeloid leukemia in accelerated phase: treatment results with conventional chemotherapy and allogeneic bone marrow transplantation in 96 patients. *Eur. J. Haematol.* 61(1):7–13.
121. (2006) Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada [3rd Edition]. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2006.

14. ANEKS

W celu spełnienia minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [13] przeprowadzono analizę ekonomiczną dla ponatinibu w CML.

Zgodnie z analizą efektywności klinicznej [5] przeprowadzono porównanie ponatinibu z następującymi interwencjami:

- CP:
 - allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (alloSCT).
 - najlepsze dostępne leczenie objawowe (BSC).
- AP:
 - najlepsze dostępne leczenie objawowe (BSC).
- BP:
 - najlepsze dostępne leczenie objawowe (BSC).

Jako najlepsze dostępne leczenie objawowe przyjęto terapię hydroksymocznikiem.

14.1. Metodyka

14.1.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o modele zbudowane na potrzeby niniejszej analizy, które umożliwiają przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym.

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

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

$$ICUR_{L\ vs\ K} = \frac{koszt_L - koszt_K}{QALY_L - QALY_K}$$

Oceniany lek zostanie uznany za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora. Interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR. Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto 1 mg ocenianego leku, przy której ICUR osiąga wartość progu opłacalności.

W przypadku, gdy wnioskowanie na podstawie ICUR jest nieuzasadnione, alternatywą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji jest współczynnik kosztów-użyteczności (CUR, *cost-utility ratio*):

$$CUR_L = \frac{koszt_L}{QALY_L}$$

Za opcję najbardziej opłacalną przyjmuje się interwencję, dla której CUR ma najmniejszą wartość. Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach CUR określona jest jako cena zbytu netto 1 mg ocenianego leku, przy której wartości współczynników CUR dla porównywanych schematów terapeutycznych są sobie równe.

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

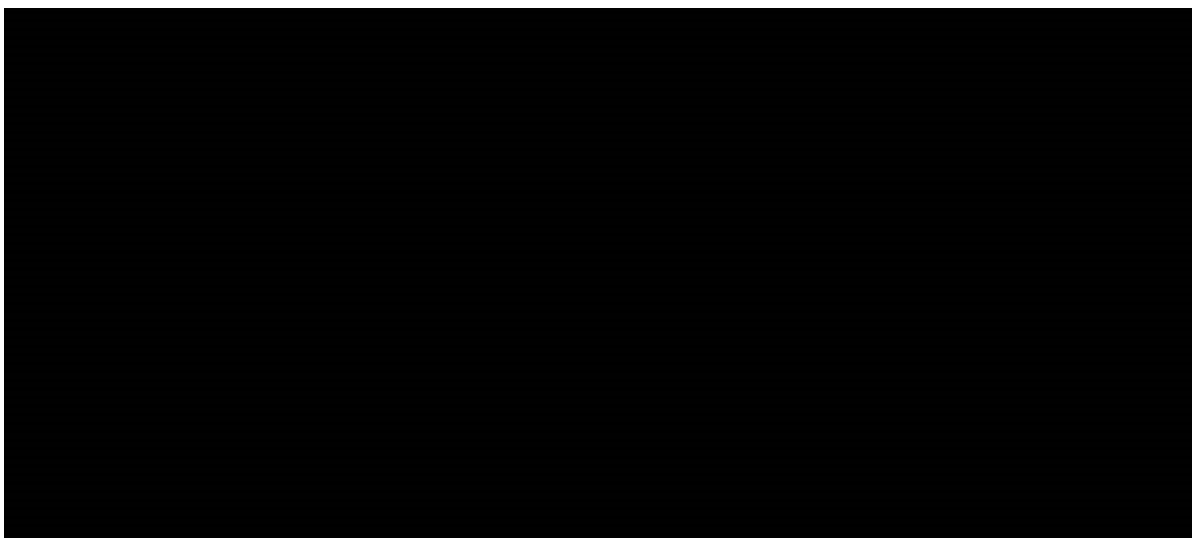
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



I

14.1.3. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ + MZ) oraz z łącznej perspektywy płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Ze względu na zakładany sposób finansowania ponatinibu oraz obowiązujący sposób finansowania uwzględnionych interwencji nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za rozważane technologie medyczne. W ramach perspektywy płatnika publicznego uwzględniono koszty ponoszone przez Ministerstwo Zdrowia (MZ) związane z poszukiwaniem dawcy do alloSCT.

Jedynym kosztem różnicującym wyniki uzyskane z obu założonych w analizie perspektyw są koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty monitorowania po alloSCT.

14.1.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Założony horyzont czasowy jest zgodny z charakterem analizowanej jednostki chorobowej i pozwoli na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania uwzględnionych technologii. Podejście to jest zgodne z Wytycznymi oceny technologii medycznych [14].

14.1.5. Efekty zdrowotne

14.1.5.1. Model CP

W modelu uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- najlepsza uzyskana odpowiedź:

- CCyR,
- PCyR,
- CHR,
- brak odpowiedzi,
- przeżycie wolne od progresji (rozumiane jako przejście do AP lub BP) zależne od uzyskanej odpowiedzi,
- przeżycie wolne od progresji (rozumiane jako przejście do BP) w AP,
- przeżycie całkowite w AP i BP,
- czas trwania terapii,
- wystąpienie zdarzeń niepożądanych,
- przeżycie całkowite po alloSCT,
- czas wolny od nawrotu po alloSCT.

Najlepszą uzyskaną odpowiedź w modelu uwzględniono w taki sposób, aby pacjent, u którego wystąpi CHR, a następnie PCyR, został uwzględniony tylko w kategorii PCyR (i analogicznie w pozostałych przypadkach). Pacjenci, którzy nie osiągnęli CCyR, PCyR lub CHR zostają zakwalifikowani jako pacjenci bez odpowiedzi.

Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 14.2.2.

Uwzględnione efekty zdrowotne mają przełożenie na lata życia skorygowane jakością (QALY). Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz danych określonych dla populacji docelowej analizy. Szczegółowy opis przeprowadzonych przeszukań przedstawiono w rozdz. 14.9.2.

14.1.5.2. Model AP/BP

Głównym punktem końcowym uwzględnionym w modelu była większa odpowiedź hematologiczna (MaHR). Przyjęto, że MaHR jest wskaźnikiem remisji choroby – pacjenci, którzy uzyskują tą odpowiedź są kwalifikowani do alloSCT. Jest to podejście zgodne z opinią ekspertów, którzy wskazali odpowiedź hematologiczną jako kryterium kwalifikacji do alloSCT.

Dodatkowo w modelu uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- przeżycie całkowite u pacjentów po alloSCT oraz u pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do alloSCT z powodu braku remisji,
- przeżycie wolne od progresji (rozumiane jako przejście do BP) u pacjentów w AP, którzy nie zostali zakwalifikowani do alloSCT z powodu braku remisji,
- czas trwania terapii,
- wystąpienie zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 14.2.2.

W wyniku przeprowadzonych symulacji uwzględnione efekty zdrowotne mają przełożenie na lata życia skorygowane jakością (QALY). Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz danych określonych dla populacji docelowej analizy. Szczegółowy opis przeprowadzonych przeszukań przedstawiono w rozdz. 14.9.2.

14.1.6. Koszty

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków (ocenianych w analizie),
- koszty alloSCT i monitorowania w kolejnych latach po przeszczepie,
- koszty terapii po nawrocie po alloSCT
- koszty monitorowania terapii,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych
- koszty leczenia u schyłku życia.

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 14.2.7.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

14.1.8. Dyskontowanie

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

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [13].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano następujące warianty dotyczące stóp dyskontowych:

- 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych,

- 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

14.1.9. Korekta połowy cyklu

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

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 3 miesiące, a zatem jest względnie długa, wobec czego uwzględniono korektę połowy cyklu.

14.1.10. Próg opłacalności

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

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 125 955 zł. [19]

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

14.1.11. Analiza wrażliwości

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

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki

pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY, inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), współczynnik kosztów-użyteczności CUR, a także ceny progowe. Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (kwadrat).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla odsetków (częstość występowania zdarzeń niepożądanych) i użyteczności stanów zdrowia przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla parametrów określających strukturę (odsetek chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie), z których każdy mieści się w przedziale od 0 do 1 i wszystkie sumują się do 1 przyjęto rozkład Dirichleta na odcinku [0; 1]; rozkład Dirichleta jest wielowymiarowym uogólnieniem rozkładu beta i posiada tę własność, że liczby wylosowane z tego rozkładu będą sumowały się do 1;
- dla parametrów krzywych przeżycia, parametrów kosztowych, czasu trwania terapii przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty. [20]

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości poszczególnych parametrów. W pierwszej kolejności przeprowadzono analizę wrażliwości na większość parametrów uwzględnionych w analizie uwzględniając dolne i górne zakresy parametrów wyznaczone jako wartość średnia \pm odchylenie standardowe (SD), przy czym odchylenie standardowe wyznaczono na podstawie dostępnych badań lub jako 20% wartości średniej. Następnie na podstawie uzyskanych wyników przeanalizowano trzy najbardziej wpływające na wyniki analizy parametry (o ile dostępne były alternatywne dane). Dodatkowo w jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- odsetków pacjentów z odpowiedzią na terapię ponatinibem,

Tabela 19.
Charakterystyka wyjściowa modelowanej populacji – model CP

Parametr	Wartość	Źródło
Wiek początkowy	60	Cortes 2013 (PACE) [21]
Odsetek mężczyzn	█	█

14.2.1.2. Model AP/BP

Charakterystykę wyjściową modelowanej populacji w AP i BP przyjęto na podstawie danych dla pacjentów w AP i BP w badaniu PACE [21, 22] (Tabela 20).

Tabela 20.
Charakterystyka wyjściowa modelowanej populacji – model AP/BP

Parametr	Model AP	Model BP	Źródło
Wiek początkowy	60	53	Cortes 2013 (PACE) [21]
Odsetek mężczyzn	█	█	█

14.2.2. Efektywność interwencji – model CP

14.2.2.1. Uzyskanie odpowiedzi

Ponatinib

Odsetki pacjentów z odpowiedzią na leczenia ponatinibem przyjęto na podstawie danych z badania PACE dla populacji ogólnej opisanych w ramach analizy efektywności klinicznej [5] (Tabela 21). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dane dla populacji pacjentów z mutacją T315I.

W analizie założono, że uwzględnione odpowiedzi zostaną osiągnięte po 3 miesiącach terapii. Założenie to jest zgodne z danymi z badania PACE (Cortes 2013 [21]), w którym raportowano medianę czasu do uzyskania odpowiedzi cytogenetycznej u pacjentów w CP – mediana ta wyniosła 2,8 miesiąca.

Tabela 21.
Najlepsza odpowiedź na leczenie ponatinibem w ciągu 12 miesięcy

Odpowiedź	Odsetek pacjentów	
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
CCyR	46,0%	66,0%
PCyR	10,0%	4,0%
CHR	38,0% ^a	21,0% ^b
Brak odpowiedzi	6,0% ^c	9,0% ^c

a) obliczone jako różnica między odsetkiem pacjentów z CHR w badaniu PACE (94,0%) i odsetkiem pacjentów z CCyR i PCyR; b) obliczone jako różnica między odsetkiem pacjentów z CHR w badaniu PACE (91,0%) i odsetkiem pacjentów z CCyR i PCyR; c) obliczone jako dopełnienie do 100%

Hydroksymocznik

W analizie efektywności klinicznej [5] nie odnaleziono badań dla hydroksymocznika raportujących odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią hematologiczną (CHR) w CP u pacjentów, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych. W konsekwencji na podstawie strategii wyszukiwania użytej w analizie klinicznej dokonano przeszukania w bazie PubMed [23] badań raportujących odsetek pacjentów z CHR w CP leczonych BSC w ramach II linii (rozdz. 14.9.8). Ze względu na brak odnalezionych danych dla II linii, uwzględniono również badania, w których raportowano odsetek pacjentów z CHR w CP u pacjentów leczonych hydroksymocznikiem w I linii. Przyjęcie wartości odsetka pacjentów z CHR dla pacjentów, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych, a więc w dalszej linii leczenia stanowi podejście konserwatywne.

Odnaleziono pięć badań raportujących odsetek pacjentów z CHR w CP (Dalziel 2004 [24], Hehlmann 1994 [25], Benelux 1998 [26], Italian Cooperative Study Group 1994 [27], Brouset 1991 [28]). Dwie ostatnie publikacje zostały odrzucone ponieważ przedstawiają łączny odsetek pacjentów z całkowitą i częściową odpowiedzią hematologiczną.

Celem badania Hehlmann 1994 było porównanie wpływu na przeżycie pacjentów z CML terapii interferonem- α z terapią busulfanem lub hydroksymocznikiem. Do randomizowanego badania włączono w sumie 513 pacjentów z nowo zdiagnozowanym CML w CP, nie leczonych wcześniej, Ph i/lub BCR/ABL pozytywnych: 133 pacjentów leczono interferonem- α , 186 busulfanem i 194 hydroksymocznikiem. Aby dokonać porównania wpływu wymienionych terapii na przeżycie pacjentów z CML przeprowadzono liczne badania diagnostyczne, kontrolujące jakość cytologii i histologii szpiku kostnego oraz obejmujące analizę chromosomów. W badaniu 39% pacjentów leczonych hydroksymocznikiem uzyskało CHR.

Badanie Benelux 1998 porównuje terapię CML hydroksymocznikiem z terapią skojarzoną hydroksymocznikiem z niską dawką interferonu- α 2b. Badanie randomizowane opisuje 195 nowo zdiagnozowanych pacjentów z nieleczonym wcześniej CML Ph+ w CP. W grupie z interferonem- α 2b, po zakończeniu terapii podawano hydroksymocznik, jeśli było to konieczne. 24 pacjentów nie ukończyło terapii interferonem- α z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Badano odpowiedź hematologiczną i cytogenetyczną pacjentów, a także średni czas przeżycia. W 6. miesiącu badania 38% pacjentów uzyskało CHR.

Dalziel 2004 przedstawia analizę efektywności oraz kosztów-efektywności terapii imatynibem w I linii leczenia CML w CP. W badaniu porównano terapię imatynibem z komparatorami: hydroksymocznikiem, interferonem- α i przeszczepem szpiku kostnego. W ramach analizy Dalziel 2004

dokonano systematycznego przeszukania elektronicznych baz danych. W wyniku przeszukania badań dotyczących porównania terapii interferonem- α z terapią hydroksymocznikiem odnaleziono dwie publikacje raportujące odsetek pacjentów z CHR w CP leczonych BSC (Hehlmann 1994, Benelux 1998), na podstawie których wyznaczono odsetek pacjentów z CHR na poziomie 41%.

Na podstawie danych z publikacji Hehlmann 1994 i 1998 obliczono odsetek pacjentów uzyskujących CHR na terapii hydroksymocznikiem, który wyniósł 39% (Tabela 22).

Tabela 22.
Odsetek CHR w CP u pacjentów leczonych hydroksymocznikiem – dane z badań Hehlmann 1994 i Benelux 1998

Badanie	Liczba pacjentów	Odsetek CHR
Hehlmann 1994	194	39%
Benelux 1998	95	38%
Średnia		39%

Odsetek CHR raportowany w przeglądzie Dalziel 2004 jest wyższy niż policzony powyżej (41% vs 39%). Może to wynikać z dostępu autorów przeglądu do dokładniejszych danych z włączonych badań. W analizie konserwatywnie przyjęto odsetek wyznaczony w publikacji Dalziel 2004 (Tabela 23).

Tabela 23.
Odsetek CHR w CP leczonych hydroksymocznikiem przyjęty w analizie

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek CHR w CP leczonych hydroksymocznikiem	41%	Dalziel 2004

Podsumowanie

W poniższej tabeli (Tabela 24) zestawiono odsetki pacjentów uzyskujących poszczególne poziomy najlepszej odpowiedzi.

Tabela 24.
Najlepsza odpowiedź na leczenie poszczególnymi interwencjami

Odpowiedź	Odsetek pacjentów	
	Ponatinib	Hydroksymocznik
CCyR	46,0%	0%
PCyR	10,0%	0%
CHR	38,0%	41,0%
Brak odpowiedzi	6,0%	59,0%

14.2.2.2. Czas trwania odpowiedzi cytogenetycznej

W celu oszacowania czasu trwania odpowiedzi cytogenetycznej dla terapii ponatinibem wykorzystano dane z badania PACE. Czas trwania odpowiedzi, zdefiniowany jako czas utrzymywania się odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR lub PCyR) ekstrapolowano na podstawie parametrycznego dopasowania krzywych na podstawie danych raportowanych w badaniach. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

14.2.2.3. Czas trwania terapii

W celu uchwycenia różnicy między czasem przerwania terapii i czasem progresji do AP, została przeprowadzona analiza czasu trwania terapii z użyciem danych z badania PACE.

Dane źródłowe: PACE

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

Zgodnie z projektem programu lekowego [15] terapia ponatinibem jest przerywana w przypadku braku odpowiedzi hematologicznej po 3 miesiącach leczenia lub po 6 miesiącach w przypadku braku częściowej odpowiedzi cytogenetycznej.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

14.2.2.4. Czas wolny od progresji

W modelu uwzględnione są parametry dotyczące progresji choroby u pacjentów po terapii z użyciem inhibitorów kinaz tyrozynowych drugiej generacji jako długoterminowe dane dotyczące czasu wolnego od progresji (PFS) określone zależnie od poziomu odpowiedzi na leczenie (cytogenetyczną lub hematologiczną).

W celu odnalezienia danych dotyczących PFS, w bazie Pubmed [23] poszukiwano przeglądów systematycznych dotyczących skuteczności leków stosowanych w CML. Szczegóły przeszukania przedstawiono w rozdz. 14.9.3. W wyniku przeprowadzonego przeszukania został odnaleziony jeden przegląd systematyczny Loveman 2012 [29] uwzględniający wszystkie 4 wyróżnione w modelu kategorie odpowiedzi na leczenie:

- CCyR;
- PCyR;
- CHR;
- brak odpowiedzi.

Pozostałe zidentyfikowane w ramach przeszukania przeglądy nie były przeglądami systematycznymi lub nie prezentowały krzywych dla wszystkich uwzględnianych w niniejszej analizie rodzajów odpowiedzi.

Publikacja Loveman 2012 raportuje dane dotyczące progresji do AP/BP z rozróżnieniem najlepszej uzyskanej odpowiedzi w ciągu 12 miesięcy (Tabela 25). Dane pochodzą z badania BMS-034 [30]. Jest to randomizowane otwarte badanie III fazy oceniające skuteczność dazatynibu u pacjentów w fazie przewlekłej CML z opornością lub nietolerancją imatynibu.

Tabela 25.
Odsetek pacjentów, u których nie wystąpiła progresja do AP/BP w kolejnych miesiącach, z rozróżnieniem typu najlepszej uzyskanej odpowiedzi w ciągu 12 miesięcy

Miesiąc	Odsetek pacjentów wolnych od progresji [%]			
	Brak odpowiedzi	CHR	PCyR	CCyR
0	100,0	100,0	100,0	100,0
6	30,0	94,9	100,0	100,0
12	30,0	84,1	94,4	98,2
18	30,0	77,7	83,3	98,2
24	30,0	63,6	83,3	94,2
30	30,0	55,9	83,3	94,2
36	30,0	38,7	77,8	94,2
42	25,8	25,8	71,3	94,2
48	24,1	25,8	59,4	94,2

Na potrzeby modelu założono, że zależność pomiędzy typem uzyskanej odpowiedzi a progresją choroby nie ma związku ze stosowaną linią leczenia, zatem dane z badania BMS-034 dotyczącego II linii zostały zastosowane do modelowania pacjentów, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych.

W celu wyznaczenia ciągłej funkcji progresji choroby ze stanu CP, dane z powyższej tabeli (Tabela 25) zostały ekstrapolowane przez dopasowanie standardowych rozkładów parametrycznych (wykładniczego, Weibulla, log-logistycznego oraz log-normalnego) dla każdej kategorii odpowiedzi osobno.

Najlepsze dopasowanie dla wszystkich danych PFS w zależności od odpowiedzi na leczenie (CCyR, PCyR, CHR, brak odpowiedzi) zostało określone na podstawie metody najmniejszych kwadratów polegającej na minimalizacji sumy kwadratów błędów (SSE). Parametry funkcji wyznaczające najmniejszej wartości SSE pomiędzy danymi raportowanymi w publikacji Loveman 2012 a prognozowanymi krzywymi zostały określone przy zastosowaniu dodatku Solver® w programie MS Excel.

Ostatecznie następujące funkcje zostały wybrane do modelowania progresji pacjentów z CP do AP:

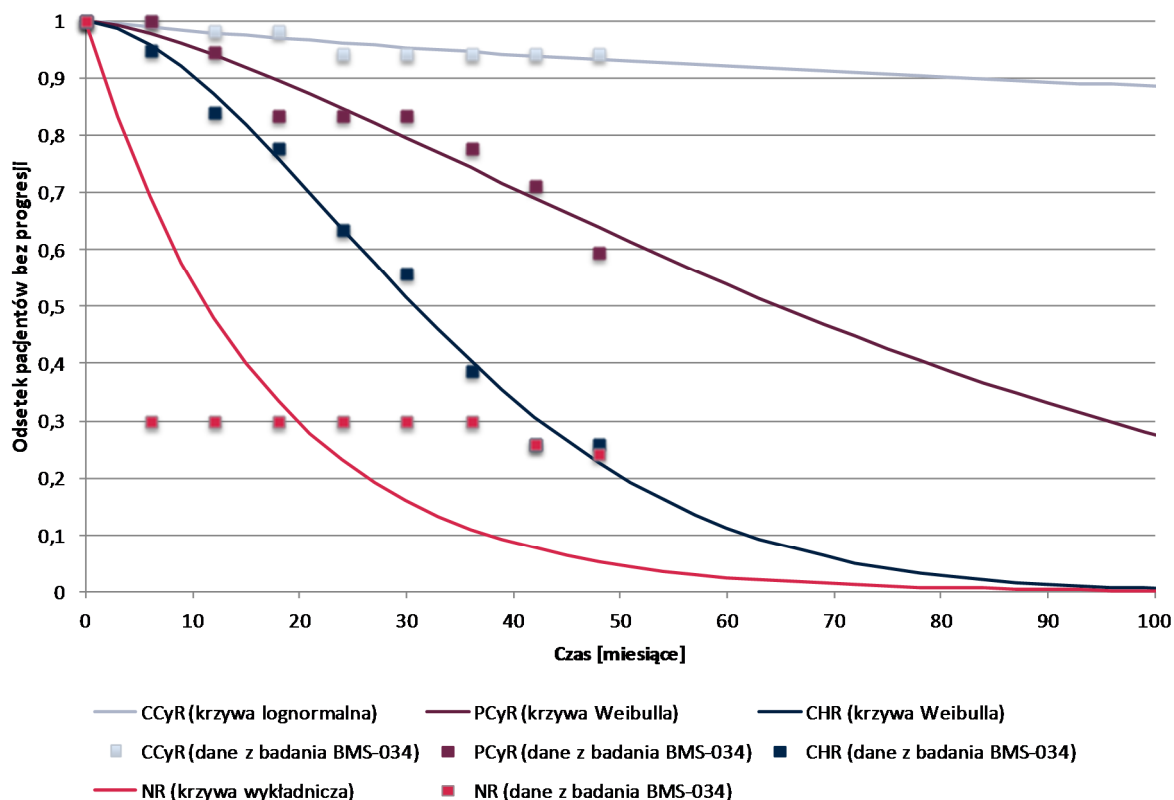
- CCyR – rozkład log-normalny;
- PCyR – rozkład Weibulla;
- CHR – rozkład Weibulla;
- brak odpowiedzi – rozkład wykładniczy (mimo, że dla innych rozkładów uzyskano lepsze dopasowanie pod względem minimalizacji SSE, rozkład wykładniczy jako jedyny pozwalał na uzyskanie zgodnej z intuicją zależności między krzywą dla braku odpowiedzi, a pozostałymi krzywymi).

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono alternatywne krzywe (drugie w kolejności najlepsze dopasowanie pod kątem metody najmniejszych kwadratów), tj.:

- CCyR – rozkład log-logistyczny;
- PCyR – rozkład log-normalny;
- CHR – rozkład wykładniczy;
- brak odpowiedzi – rozkład wykładniczy (pozostałe rozkłady nie odzwierciedlają w sposób wiarygodny PFS dla braku odpowiedzi w porównaniu z pozostałymi krzywymi).

Na poniższym wykresie przedstawiono porównanie zaobserwowanych danych i dopasowanych krzywych (Wykres 4).

Wykres 4.
Odsetek pacjentów bez progresji choroby w zależności od typu uzyskanej odpowiedzi na leczenie – dane z badania BMS-034 oraz dopasowane krzywe



Zależne od czasu prawdopodobieństwo przejścia ze stanu CP do AP w danym cyklu dla każdego typu odpowiedzi zostało określone jako 1 pomniejszone o iloraz wartości odpowiedniej funkcji rozkładu na końcu cyklu do wartości tej krzywej na początku cyklu. [20]

Zastosowane podejście zakłada, że prawdopodobieństwo pozostania w stanie zdrowia CP dla poszczególnych typów odpowiedzi na leczenie jest niezależne od terapii. W konsekwencji profil odpowiedzi na zastosowane leczenie jest głównym czynnikiem determinującym efektywność leczenia poprzez przyjętą zależność między odpowiedzią a progresją choroby. Takie podejście do modelowania fazy przewlekłej CML jest powszechną praktyką i znalazło zastosowanie również we wcześniejszych analizach ekonomicznych dla CML. [17]

14.2.2.5. Czas wolny od progresji i przeżycie całkowite w AP/BP

W analizie przyjęto, że zarówno czas wolny od progresji, jak i przeżycie całkowite pacjentów w AP i BP są niezależne od stosowanej terapii. W celu odnalezienia danych dotyczących czasu wolnego od progresji (PFS) u pacjentów w AP oraz całkowitego przeżycia pacjentów w AP i BP, u których nie może być wykonany przeszczep dokonano przeszukania bazy PubMed [23] (rozdz. 14.9.5). W wyniku dokonanego przeszukania zostały odnalezione z referencji badania Kantarjian 2001 [31], Kantarjian

2007 [32] i Cervantes 1996 [33] oraz analiza ekonomiczna Reed 2004 [34]. Publikacje zawierały dane dotyczące pacjentów leczonych BSC bez użycia inhibitorów kinaz tyrozynowych.

Przeżycie całkowite

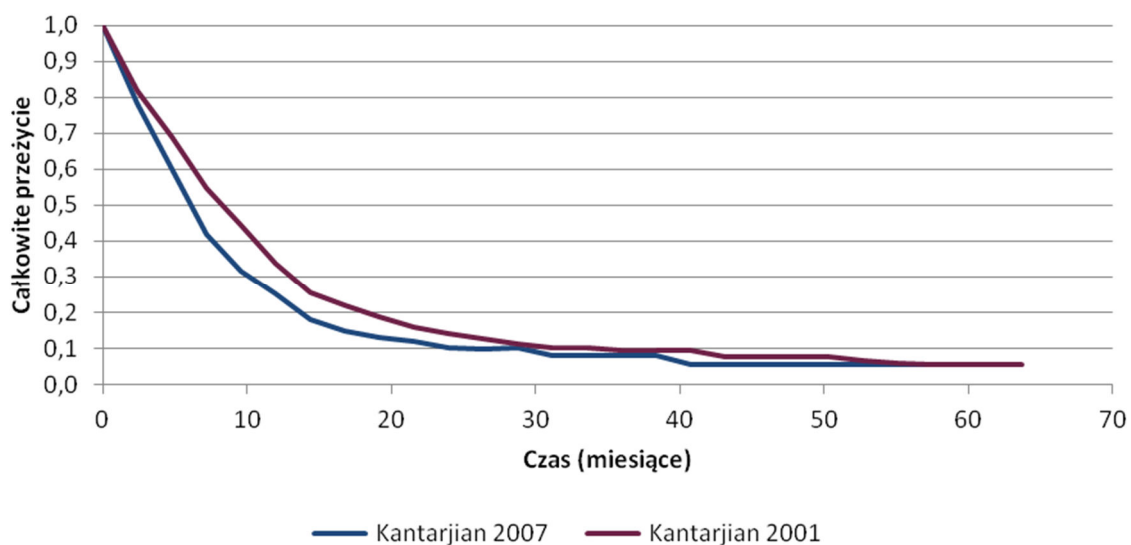
W wyniku dokonanego przeszukania, odnaleziono dwa badania dotyczące przeżycia całkowitego (OS) pacjentów w zaawansowanym stadium CML – Kantarjian 2001 [31] oraz Kantarjian 2007 [32].

Celem badania Kantarjian 2001 [31] była ocena wpływu odpowiedzi na leczenie na predykcję przeżycia u pacjentów w BP. Badanie objęło 311 leczonych pacjentów w BP. U zdecydowanej większości pacjentów zastosowano konwencjonalną terapię, jedynie 8% pacjentów otrzymało chemioterapię razem z przeszczepem szpiku lub terapię imatynibem. Autorzy badania prezentują krzywą przeżycia dla 275 pacjentów w BP.

Celem badania Kantarjian 2007 [32] była ocena śmiertelności pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z nawrotem choroby po terapii imatynibem, opornych na imatynib lub u których terapia imatynibem została przerwana ze względu na toksyczność. Do badania włączono 420 pacjentów spełniających powyższe kryteria. Przeżycie pacjentów zostało ocenione z rozróżnieniem na stosowaną po imatynibie terapię (dazatynib/nilotynib, alloSCT, inna terapia) oraz fazy choroby (CP, AP, BP). W grupie pacjentów w fazie akceleracji 64 pacjentów otrzymało inną terapię niż dazatynib, nilotynib i przeszczep szpiku, a w fazie blastycznej – 95.

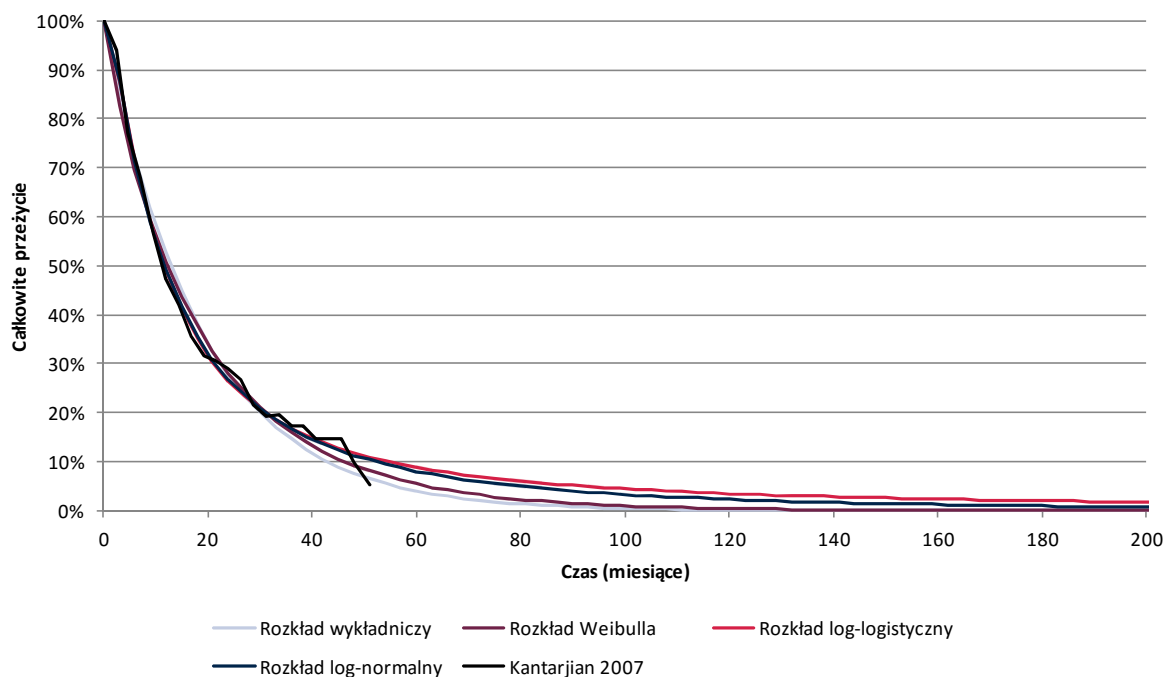
Dane dotyczące przeżycia pacjentów w BP w publikacjach Kantarjian 2001 [31] i Kantarjian 2007 [32] są zbliżone (Wykres 5). Badanie Kantarjian 2007 jest badaniem nowszym i zawiera dane zarówno dla BP, jak i AP. Dlatego w analizie ekonomicznej przeżycie całkowite w AP i BP zostało określone na podstawie danych sczytanych z wykresu prezentującego przeżycie pacjentów otrzymujących terapię inną niż dazatynib, nilotynib i przeszczep szpiku z publikacji Kantarjian 2007.

Wykres 5.
Całkowite przeżycie pacjentów w BP w publikacjach Kantarjian 2001 i Kantarjian 2007

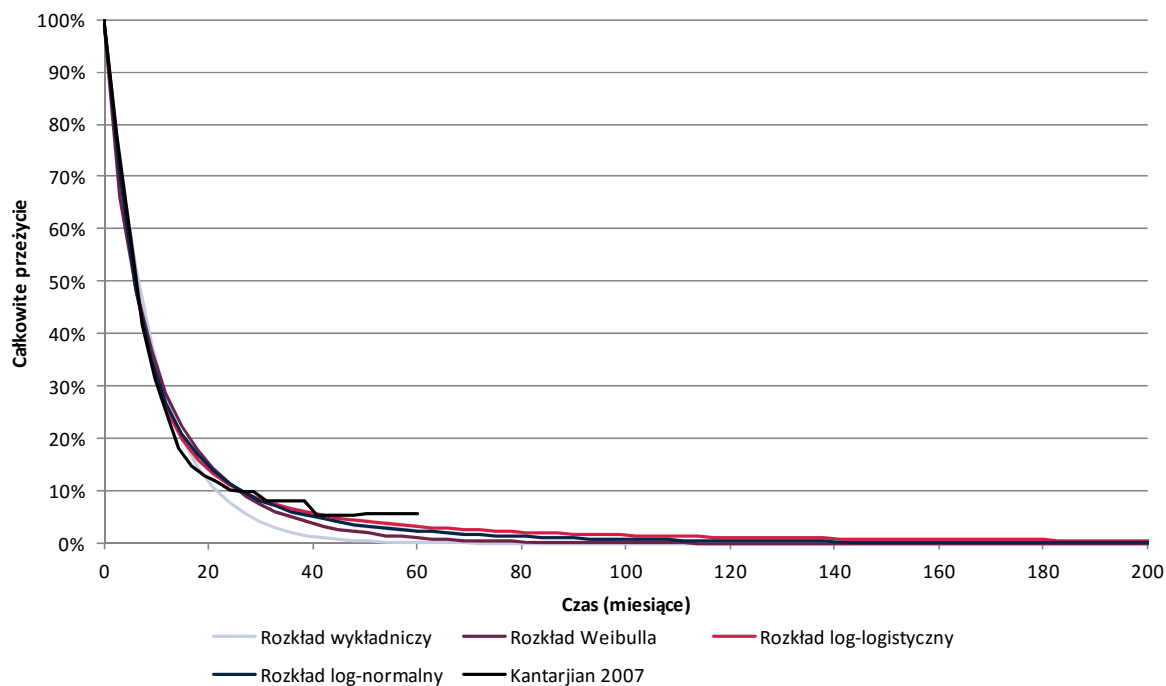


Dla otrzymanych danych OS dla AP i BP zostały wyznaczone parametry funkcji przeżycia przy użyciu metody najmniejszych kwadratów z uwzględnieniem rozkładów: wykładniczego, Weibulla, log-logistycznego oraz log-normalnego. Obliczeń dokonano korzystając z dodatku Solver® w programie MS Excel. Wyniki dopasowania przedstawiono na wykresach poniżej (Wykres 6, Wykres 7). Ostatecznie najlepsze dopasowania uzyskano dla krzywych log-normalnych. W ramach analizy wrażliwości dla AP uwzględniono alternatywną krzywą (drugie w kolejności najlepsze dopasowanie pod kątem metody najmniejszych kwadratów), tj. krzywą log-logistyczną.

Wykres 6.
Przeżycie całkowite pacjentów z CML w AP



Wykres 7.
Przeżycie całkowite pacjentów z CML w BP



Czas wolny od progresji

W celu zachowania spójności danych czas wolny od progresji w AP został określony jako różnica między średnim przeżyciem pacjentów w AP oraz średnim przeżyciem pacjentów w BP wyznaczonych na podstawie danych z publikacji Kantarjian 2007 [32] (Tabela 26).

Tabela 26.
Średni czas wolny od progresji u pacjentów w AP

Wariant	Wartość (w miesiącach)	Źródło
Analiza podstawowa	11,45	Kantarjian 2007 [32]

14.2.2.6. AlloSCT

Przeżycie całkowite

Dane dotyczące OS po alloSCT uzyskano na podstawie badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego opisanego w analizie efektywności klinicznej [5]. Odnaleziono dwie publikacje raportującą przeżycie całkowite po alloSCT: Jabbour 2011 [35] i Piekarska 2015 [36].

W publikacji Jabbour 2011 badano dorosłych pacjentów z CML (we wszystkich fazach) lub ostrą białaczką limfoblastyczną – Ph+ ALL, którzy otrzymali alloSCT po rozwinięciu oporności na terapię TKI (imatynib, dazatynib, nilotynib, i/lub bozutynib). W badaniu uwzględniono 44 pacjentów, w tym 16 w CP. 62% pacjentów było leczonych z zastosowaniem co najmniej dwóch TKI.

Badanie Piekarska 2015 [36] jest polskim badaniem, do którego włączono 28 pacjentów z CML (w tym 14 w CP) po leczeniu imatynibem i co najmniej jednym TKI drugiej generacji, których poddano alloSCT. W badaniu raportowano krzywe przeżycia po alloSCT zależne od fazy choroby. Nie sprecyzowano jednak czy alloSCT wykonywane było u pacjentów z remisją czy bez remisji.

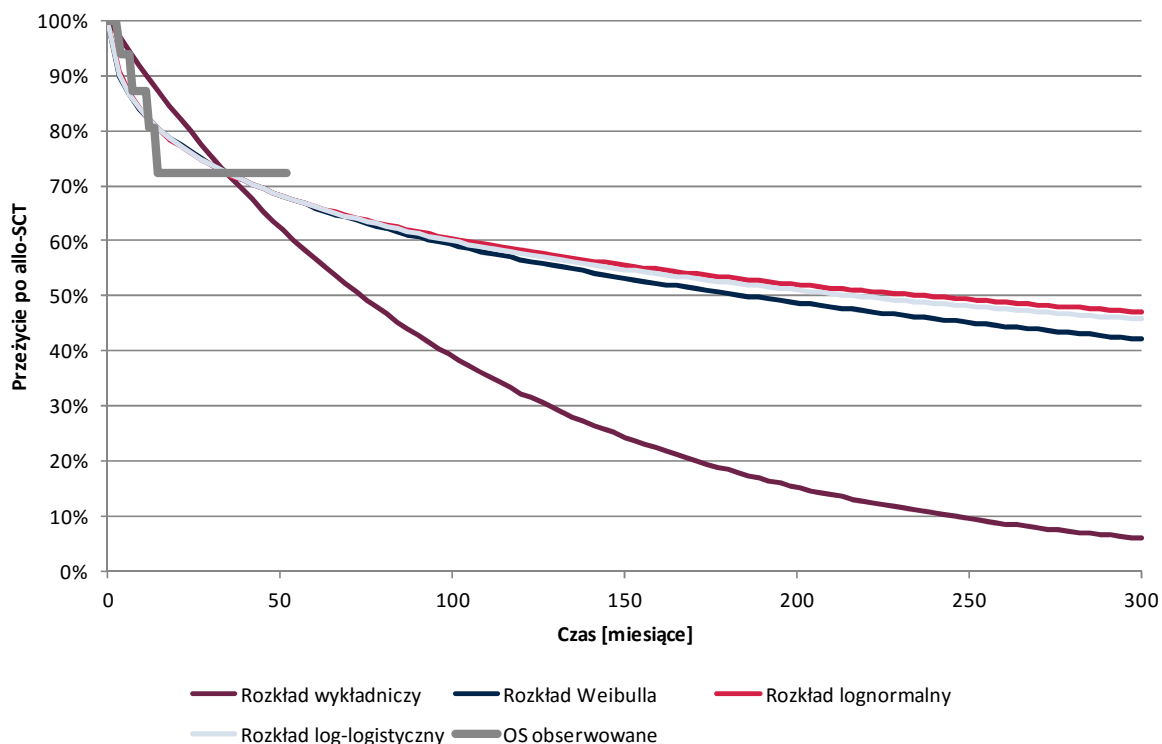
Ze względu na fakt, że alloSCT w CP jest rozważane w ramach analizy jako komparator dla ponatinibu u pacjentów, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych, uwzględnione dane powinny odzwierciedlać populację pacjentów, u których alloSCT został przeprowadzony bez uprzedniego uzyskania remisji w wyniku terapii TKI. W konsekwencji w analizie uwzględniono dane z badania Jabbour 2011.

Całkowite przeżycie zostało oszacowane przez parametryczne dopasowanie krzywych (wykładniczej, Weibulla, log-logistycznej, log-normalnej) do danych z badania. Na poniższym wykresie zestawiono zaobserwowane i dopasowane wartości (Wykres 8).

Założono, że przeżywalność u pacjentów z alloSCT jest nie wyższa niż wskaźniki w populacji ogólnej. Prognozy umieralności uzyskane za pomocą funkcji Weibulla, log-normalnej i log-logistycznej zostały uznane za niewiarygodne (mimo, iż stanowiły najlepsze dopasowanie biorąc pod uwagę metodę

najmniejszych kwadratów), gdyż przewidywany czas przeżycia był zbyt wysoki dla modelowanej populacji. W analizie uwzględniono zatem funkcję wykładniczą jako najlepiej odzwierciedlającą rzeczywistość. Jest to podejście zgodne z wcześniejszymi ocenami TKI prowadzonymi przez agencje HTA, takie jak NICE. W każdym cyklu prawdopodobieństwo zgonu wynikające z wyznaczonej krzywej jest porównywane z odpowiednią wartością dla populacji ogólnej i wybierana jest większa z tych dwóch wartości.

Wykres 8.
Porównanie obserwowanych i dopasowanych wartości OS dla alloSCT u pacjentów w CP



Czas wolny od nawrotu

W celu odnalezienia danych dotyczących czasu wolnego od nawrotu u pacjentów w CP leczonych alloSCT dokonano przeszukania bazy PubMed [23] (rozdz.14.9.6). W wyniku dokonanego przeszukania zostały odnalezione badania Craddock 2000 [37] i Copelan 2000 [38]. Dodatkowo w ramach przeprowadzonej aktualizacji przeszukań w ramach analizy efektywności klinicznej [5] zidentyfikowano badanie Piekarska 2015 [36].

Badanie Piekarska 2015 [36] jest polskim badaniem, do którego włączono 28 pacjentów z CML (w tym 14 w CP) po leczeniu imatynibem i co najmniej jednym TKI drugiej generacji, których poddano alloSCT. W badaniu raportowano krzywe dla czasu do nawrotu z podziałem na fazy choroby. Odsetek pacjentów bez nawrotu po 5 latach wyniósł 78,6%.

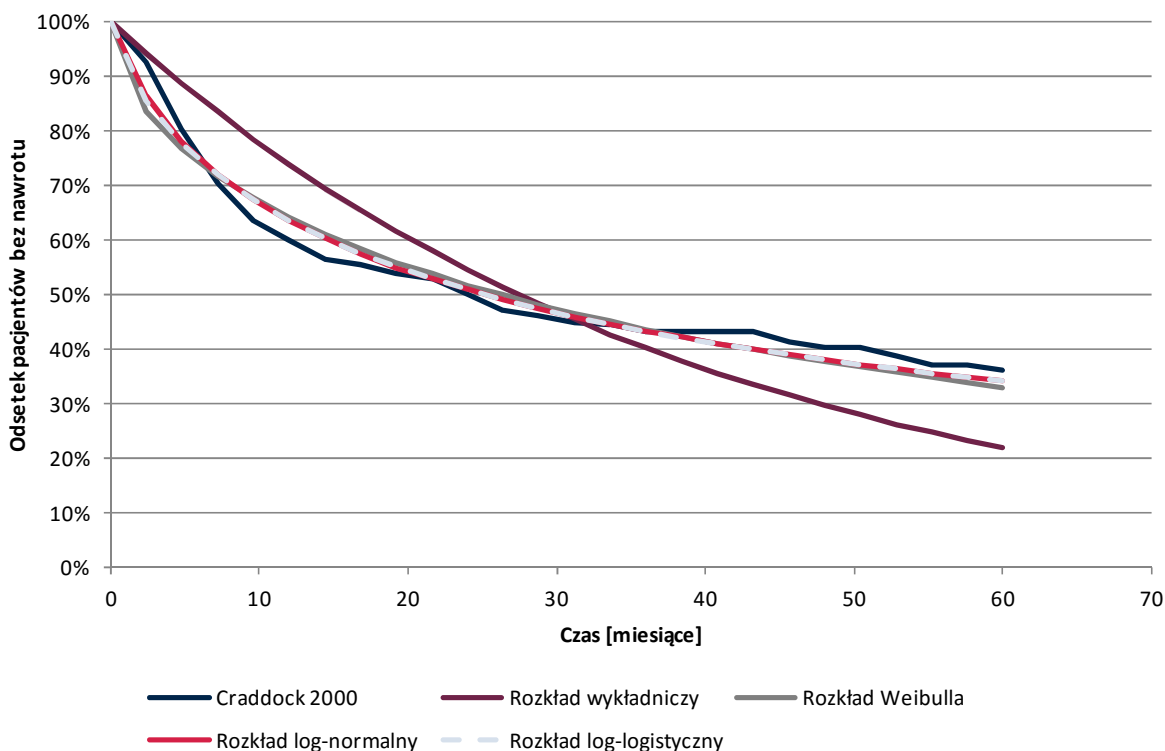
Publikacja Craddock 2000 zawierała dane dotyczące 189 pacjentów z CML w CP, którzy otrzymali alloSCT, z minimalnym czasem obserwacji 3 lat. Pacjenci byli monitorowani zarówno pod względem molekularnym, cytogenetycznym i hematologicznym, ostatecznie jednak w badaniu jako nawrót CML zdefiniowano utratę odpowiedzi molekularnej. Wyznaczone krzywe objęły horyzont 5-letni. Odsetek pacjentów bez nawrotu po 5 latach wyniósł 36%.

Publikacja Copelan 2000 opisuje 164 pacjentów z CML (w tym 102 w CP), którzy otrzymali alloSCT. W badaniu jako nawrót choroby zdefiniowano utratę odpowiedzi cytogenetycznej. W publikacji wyróżniono czas do nawrotu w zależności od fazy choroby. Wyznaczone krzywe objęły horyzont 14-letni. Odsetek pacjentów bez nawrotu po 5 latach wyniósł 59%.

W ramach analizy uwzględniono dane z badania Craddock 2000. Badanie Piekarska 2015 obejmowało jedynie 14 pacjentów, więc wnioskowanie na jego podstawie miałyby ograniczoną wiarygodność. W badaniach Craddock 2000 i Copelan 2000 pacjenci poddani alloSCT nie stosowali uprzednio terapii TKI, podczas gdy populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci z bardziej zaawansowaną chorobą (pacjenci, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych), co może wskazywać na krótszy czas do nawrotu niż raportowany w badaniach Craddock 2000 i Copelan 2000 (w konsekwencji uzasadniony wydaje się wybór badania z niższym 5-letnim odsetkiem przeżycia). Ponadto w badaniu Copelan 2000 wyższy odsetek pacjentów otrzymał przeszczep od rodzeństwa identycznego w HLA (68,3% vs 58,7%). W świetle powyższych uwag oraz faktu, że w badaniu Craddock 2000 uwzględniono najliczniejszą grupę pacjentów wydaje się, że dane z badania Craddock 2000 najlepiej odzwierciedlają czas do nawrotu w populacji docelowej niniejszej analizy.

W celu wyznaczenia krzywej dla czasu wolnego od nawrotu dla pacjentów w CP po alloSCT przeprowadzono podobny proces, jak dla OS po alloSCT. Krzywa log-normalna została wybrana jako najlepiej dopasowana do danych raportowanych w badaniu. Porównanie oryginalnych i dopasowanych danych zostało zaprezentowane na wykresie poniżej (Wykres 9). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono alternatywną krzywą (drugie w kolejności najlepsze dopasowanie pod kątem metody najmniejszych kwadratów), tj. krzywa log-logistyczna.

Wykres 9.
Porównanie obserwowanych i dopasowanych wartości czasu wolnego od nawrotu dla alloSCT u pacjentów w CP



14.2.2.7. Możliwość przeprowadzania alloSCT po progresji do AP/BP

W ramach modelu ekonomicznego dopuszczono możliwość przeprowadzenia alloSCT po progresji do AP/BP. Biorąc pod uwagę, że alloSCT stanowi komparator dla pacjentów, u których alloSCT może zostać wykonane, natomiast BSC stanowi komparator dla pacjentów niekwalifikujących się do alloSCT (por. analiza kliniczna [5]), możliwość przeprowadzenia alloSCT po progresji do AP/BP można rozważać jedynie w przypadku porównania PONA vs alloSCT. Niemniej jednak brak jest możliwości precyzyjnego oszacowania odsetka pacjentów, u których w rzeczywistości alloSCT byłoby wykonane w przypadku progresji po terapii ponatinibem. Ponadto, w wyniku testowania modelu stwierdzono, że uwzględnienie możliwości przeprowadzenia alloSCT po progresji po terapii ponatinibem byłoby niekonserwatywne. W konsekwencji w ramach analizy podstawowej nie uwzględniono możliwości przeprowadzenia alloSCT po progresji do AP/BP, natomiast w ramach analizy wrażliwości uwzględniono skrajny wariant, w którym u 100% pacjentów po progresji do AP/BP po ponatinibie przeprowadzany jest alloSCT (tylko w przypadku porównania PONA vs alloSCT).

14.2.3. Efektywność interwencji – model AP/BP

14.2.3.1. Uzyskanie odpowiedzi – terapia ponatinibem

Zgodnie z opinią ekspertów wymaganym poziomem odpowiedzi potrzebnym do przeprowadzenia alloSCT jest odpowiedź hematologiczna. Również zgodnie z kryteriami wyłączenia zapisanymi w projekcie programu lekowego dla ponatinibu terapia jest przerywana w przypadku braku uzyskania odpowiedzi hematologicznej po 3 miesiącach.

Odpowiedź na leczenie została uwzględniona w celu określenia OS, PFS i odsetka pacjentów, u których może być wykonany alloSCT. Jako czynnik determinujący uzyskanie odpowiedzi i kwalifikację do przeszczepu uwzględniono większą odpowiedź hematologiczną (MaHR). Jest to podejście zgodne z opinią ekspertów, którzy wskazali odpowiedź hematologiczną jako kryterium kwalifikacji do alloSCT. W badaniu PACE jedyną uwzględnioną odpowiedzią hematologiczną w AP i BP był MaHR.

Odsetki pacjentów z CML w AP i BP uzyskujących MaHR w wyniku leczenia ponatinibem określono na podstawie danych z badania PACE dla populacji ogólnej (Cortes 2013 [21]) opisanych w ramach analizy efektywności klinicznej [5]. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dane dla populacji pacjentów z mutacją T315I. MaHR została zdefiniowana jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali CHR lub u których nie stwierdzono objawów CML po rozpoczęciu leczenia. Zestawienie danych przyjętych w analizie przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 27).

Tabela 27.
Odpowiedź na leczenie po 6 miesiącach terapii ponatinibem – AP i BP

Faza	MaHR	
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
AP	55,0%	50,0%
BP	31,0%	29,0%

W analizie założono, że odpowiedź jest uzyskiwana natychmiast po rozpoczęciu leczenia ponatinibem. Założenie to jest zgodne z danymi z badania Cortes 2013 [21], w którym raportowano medianę czasu do uzyskania MaHR u pacjentów w AP i BP – mediana ta wyniosła odpowiednio 3 i 4,1 tygodni. Zatem uzyskanie odpowiedzi i następująca w konsekwencji kwalifikacja do alloSCT są modelowane w pierwszym cyklu modelu.

14.2.3.2. Czas trwania terapii



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

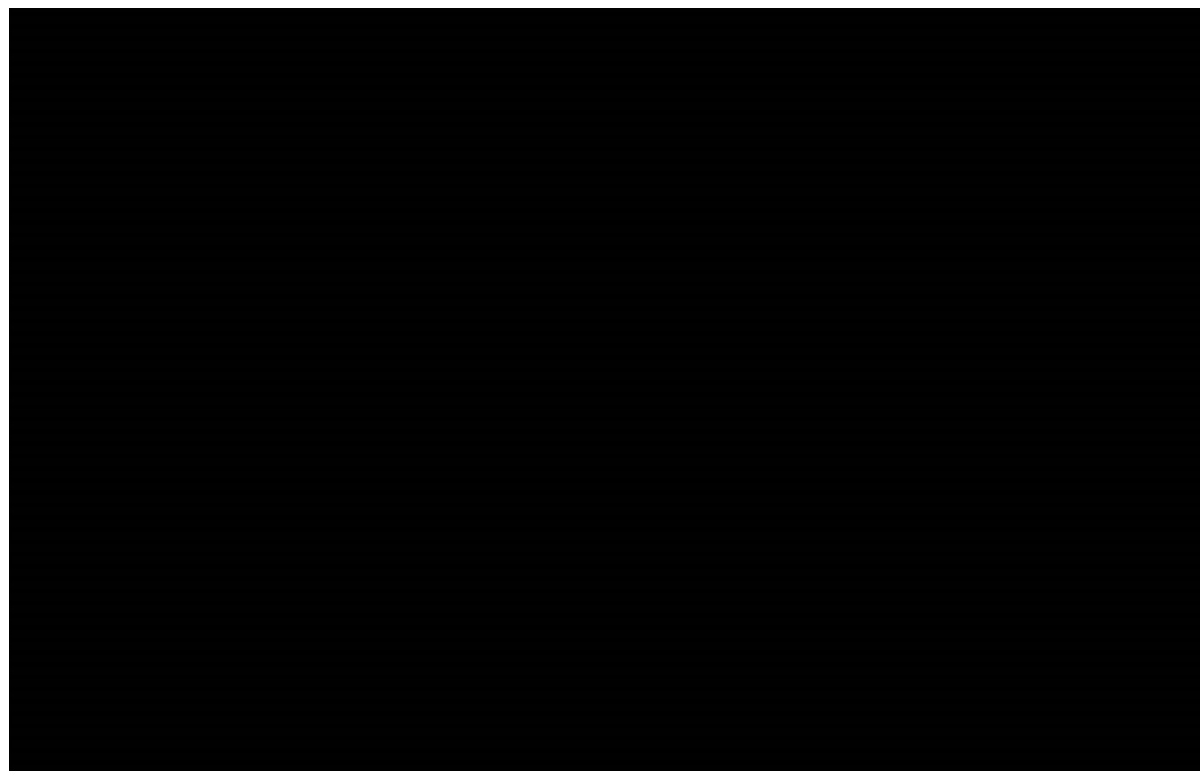
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]



Zgodnie z projektem programu lekowego [15] terapia ponatinibem jest przerywana w przypadku braku odpowiedzi hematologicznej po 3 miesiącach leczenia lub po 6 miesiącach w przypadku braku częściowej odpowiedzi cytogenetycznej. W niniejszym modelu założono, że wszyscy pacjenci przerywają leczenie ponatinibem po 3 miesiącach, przy czym pacjenci którzy uzyskują MaHR są kwalifikowani do alloSCT, natomiast pacjenci bez MaHR są leczeni BSC (hydroksymocznikiem).

14.2.3.3. Przeżycie całkowite pacjentów w AP i BP, którzy uzyskali remisję i zostali poddani alloSCT

W przypadku leczenia ponatinibem w AP lub BP pacjenci uzyskujący remisję są poddawani przeszczepowi szpiku. W modelu remisja definiowana jest jako uzyskanie przez pacjenta większej odpowiedzi hematologicznej (MaHR).

W celu odnalezienia danych dotyczących przeżycia pacjentów w AP i BP, którzy otrzymali przeszczep po uzyskaniu remisji, dokonano przeszukania w bazie PubMed [23]. Strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdz. 14.9.6. Nie odnaleziono badań opisujących przeżycie całkowite pacjentów po przeszczepie w AP i BP w zależności od uzyskania wcześniej MaHR.

W wyniku dokonanego przeszukania odnaleziono dwie publikacje Radich 2010 [39, 40] oraz publikacje Kim 2004 [41], Wang 2008 [42] i abstrakt Ahmed 2011 [43].

Dodatkowo w ramach przeprowadzonej aktualizacji przeszukań w ramach analizy efektywności klinicznej [5] zidentyfikowano badanie Piekarska 2015 [36].

Badanie Piekarska 2015 [36] jest polskim badaniem, do którego włączono 28 pacjentów z CML (w tym 8 w AP i 6 w BP) po leczeniu imatynibem i co najmniej jednym TKI drugiej generacji, których poddano alloSCT. W badaniu raportowano krzywe przeżycia po alloSCT zależne od fazy choroby. Nie sprecyzowano jednak czy alloSCT wykonywane było u pacjentów z remisją czy bez remisji. W przypadku pacjentów w BP wszyscy pacjenci zmarli w okresie ok. 10 miesięcy, co oznacza, że prawdopodobnie alloSCT było wykonane u tych pacjentów w stanie bez remisji. W przypadku AP stosunkowo długie przeżycie pacjentów zaprezentowane w publikacji sugeruje, iż większość z nich uzyskała remisję.

Publikacje Radich 2010 [39, 40] zawierają długoterminowe dane dotyczące przeżycia pacjentów po przeszczepie otrzymanym w ośrodku *Fred Hutchinson Cancer Research Center* w latach 1995–2010. Zaprezentowane są krzywe przeżycia dla pacjentów w CP bez podziału na pacjentów z remisją i bez remisji (576 pacjentów), AP bez podziału na pacjentów z remisją i bez remisji (125 pacjentów), BP z remisją (62 pacjentów) oraz BP bez remisji (44 pacjentów). Uzyskanie przez pacjenta remisji jest równoznaczne z drugą fazą przewlekłą.

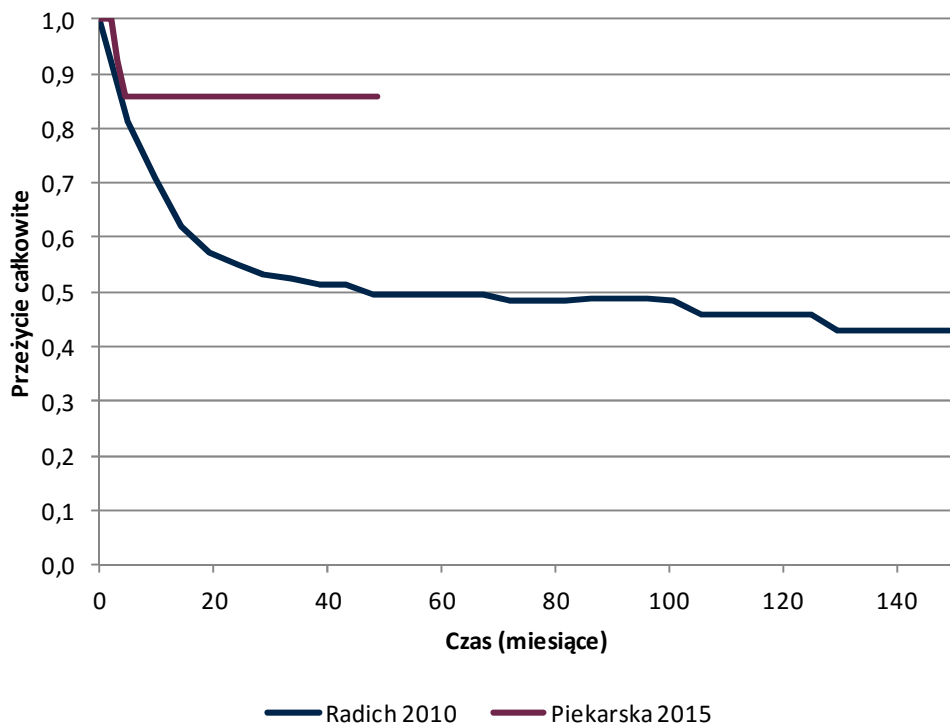
Badanie Kim 2004 [41] opisuje 7 pacjentów w AP, którzy w wyniku terapii imatynibem uzyskali całkowitą odpowiedź cytogenetyczną lub wrócili do CP, a następnie otrzymali przeszczep szpiku. W momencie prezentowania wyników wszyscy pacjenci żyli (najdłuższy czas przeżycia wyniósł 29 miesięcy).

Publikacja Wang 2008 [42] prezentuje dane dotyczące 10 pacjentów w drugiej fazie przewlekłej uzyskanej po terapii imatynibem w BP. W momencie przeszczepu 5 pacjentów miało całkowitą odpowiedź hematologiczną oraz 5 – częściową odpowiedź hematologiczną. Autorzy prezentują ok. 4-letnią krzywą przeżycia pacjentów.

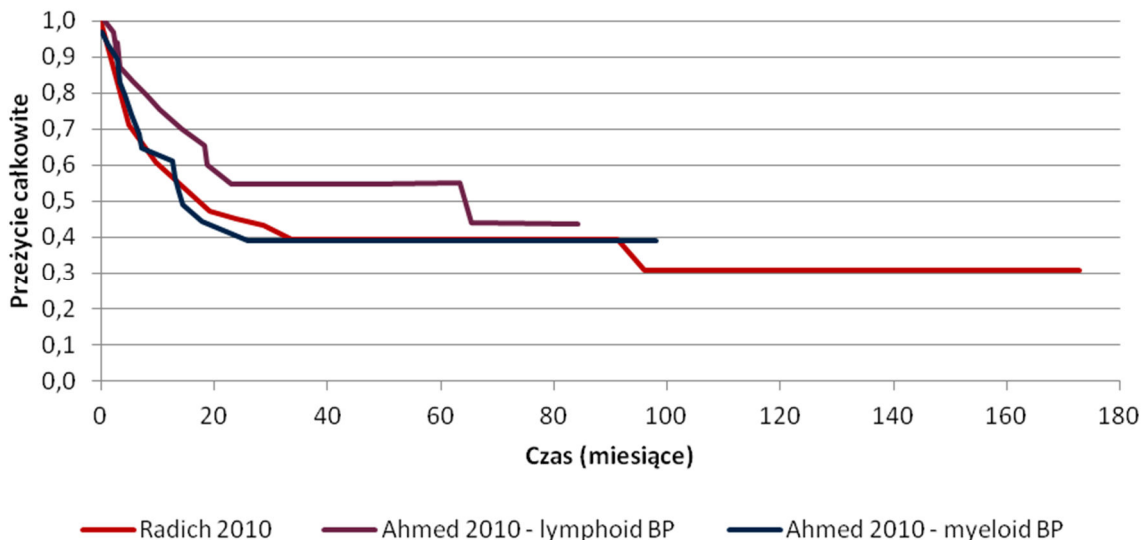
Abstrakt Ahmed 2011 [43] to retrospektywna analiza 63 pacjentów w drugiej fazie przewlekłej (wcześniej w BP), którzy otrzymali alloSCT w *MD Anderson Cancer Center* w latach 2000–2011. Publikacja prezentuje długoterminową krzywą przeżycia w zależności od typu histologicznego BP.

Na poniższych wykresach zestawiono krzywe OS po alloSCT dla AP (z publikacji Radich 2010 i Piekarska 2015, Wykres 12) oraz dla BP (z publikacji Radich 2010 i Ahmed 2011, Wykres 13).

Wykres 12.
Porównanie całkowitego przeżycia w AP – publikacje Radich 2010 i Piekarska 2015



Wykres 13.
Porównanie całkowitego przeżycia w BP – publikacje Radich 2010 i Ahmed 2011

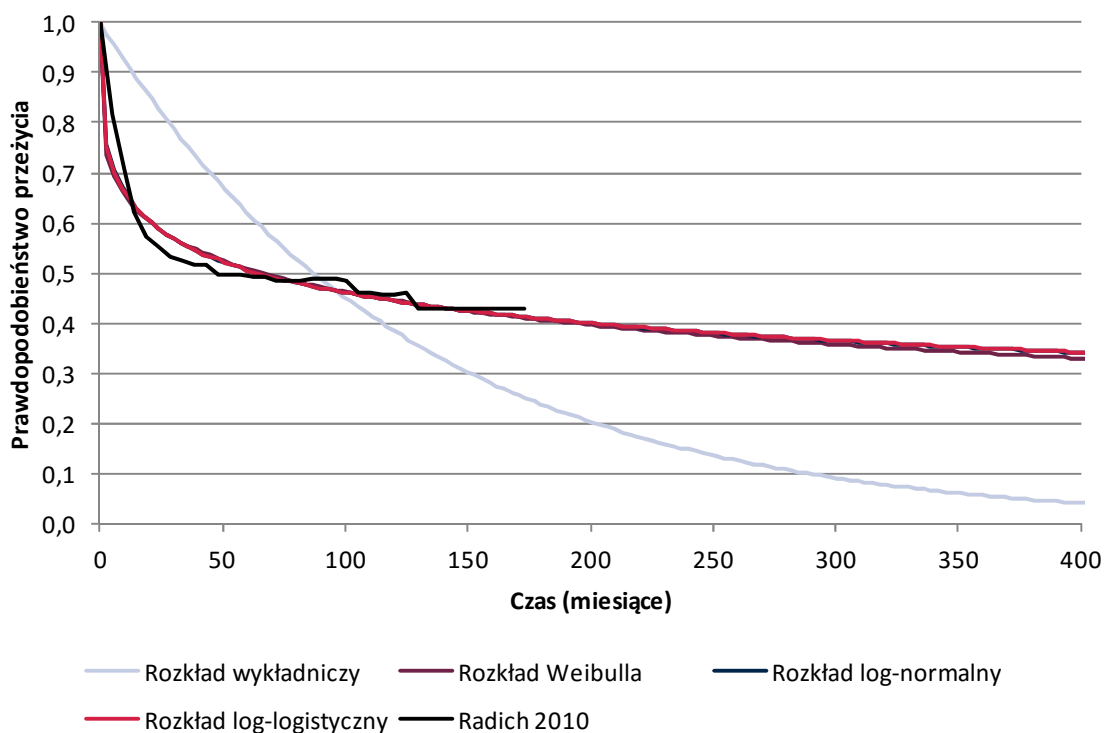


Ostatecznie w analizie przyjęto dane z publikacji Radich 2010 [39, 40] ze względu na zawarte w niej długoterminowe dane dla AP i BP w remisji. Publikacja Radich 2010 nie zawiera danych dla pacjentów w AP w remisji przed przeszczepem, jednak stosunkowo długie przeżycie pacjentów w AP zaprezentowane w publikacji sugeruje, iż większość z nich uzyskała remisję. Dlatego dane te zostały

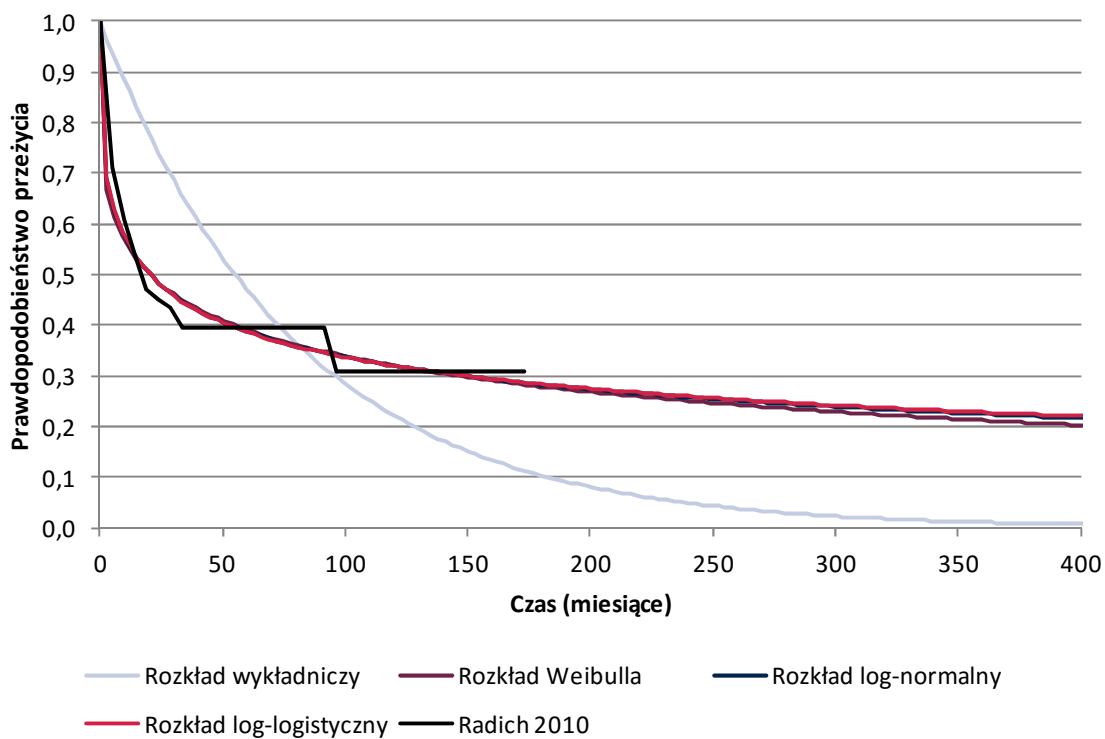
wykorzystane do określenia prawdopodobieństwa przeżycia pacjentów w AP, którzy uzyskali remisję i zostali poddani alloSCT. Dane z publikacji Piekarska 2015 dla AP nie zostały uwzględnione ze względu na małą liczebność próby.

Wartości z wykresów z badania Radich 2010 zostały sczytane, a następnie zostały wyznaczone parametry funkcji przeżycia zgodnie z metodą najmniejszych kwadratów, przy czym uwzględniono rozkłady: wykładniczy, Weibulla, log-logistyczny oraz log-normalny. Obliczeń dokonano korzystając z dodatku Solver® w programie MS Excel. Najlepiej dopasowana do danych była funkcja log-normalna oraz log-logistyczna. Przeżycie prognozowane z użyciem tych funkcji skutkowało jednak nierealistycznymi oszacowaniami przeżycia w dłuższym horyzoncie, dlatego ostatecznie została wybrana funkcja wykładnicza (Wykres 14, Wykres 15).

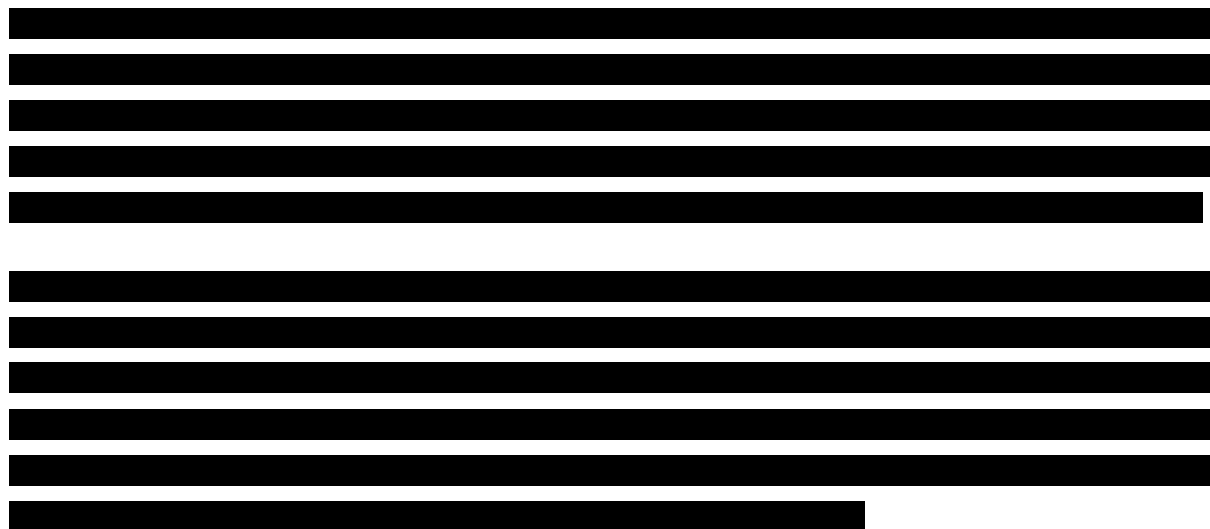
Wykres 14.
Przeżycie całkowite pacjentów w AP, którzy uzyskali remisję i zostali poddani alloSCT



Wykres 15.
Przeżycie całkowite pacjentów w BP, którzy uzyskali remisję i zostali poddani alloSCT



14.2.3.4. Przeżycie całkowite



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

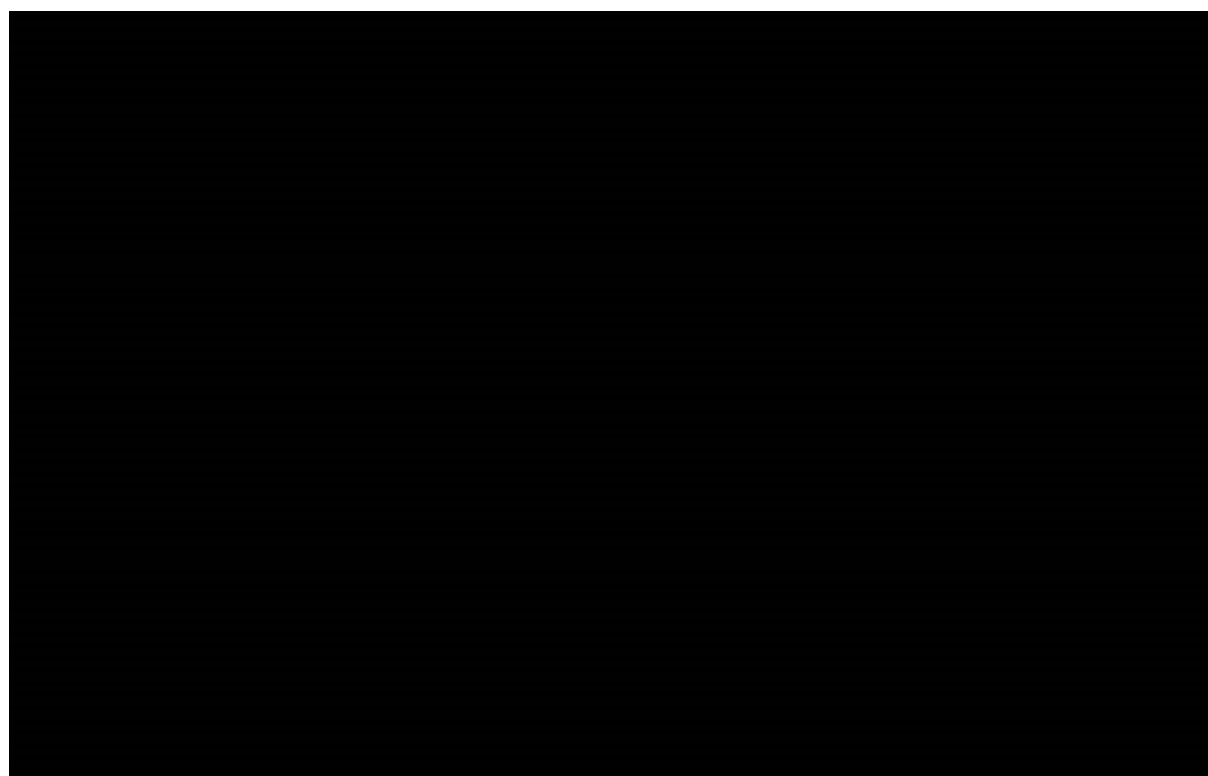
14.2.3.5. Przeżycie wolne od progresji

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]



14.2.3.6. Efektywność BSC w AP i BP

Efektywność BSC w AP i BP określona została w rozdziale 14.2.2.5.

14.2.4. Śmiertelność naturalna

W każdym z uwzględnionych w modelu stanów zdrowia pacjenci są narażeni na ryzyko zgonu związane zarówno z CML, jak i przyczynami ogólnymi. W analizie założono, że wyjściowe ryzyko śmierci w zależności od wieku i płci każdego pacjenta w CP jest równoważne z ryzykiem śmierci w populacji ogólnej. Śmiertelność w CP wyznaczono przy uwzględnieniu średniego wieku (mediana to 60 lat) i rozkładu płci (53,3% mężczyzn) pacjentów w CP z badania PACE [21, 44] na podstawie tablic trwania życia Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) 2014 [45] (Tabela 28).

Śmiertelność w AP i BP oraz po alloSCT określono zgodnie z odpowiednimi krzywymi wyznaczonymi na podstawie przeglądu literatury, przy czym oszacowane prawdopodobieństwa zgonu porównywano w każdym cyklu modelu z odpowiednimi wartościami dla populacji ogólnej i w obliczeniach uwzględniano wyższą wartość.

Tabela 28.
Śmiertelność w populacji – GUS 2014

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
51	0,75%	0,30%	76	5,26%	2,76%
52	0,83%	0,33%	77	5,72%	3,12%
53	0,91%	0,36%	78	6,23%	3,53%
54	1,00%	0,40%	79	6,79%	4,00%
55	1,09%	0,44%	80	7,39%	4,53%
56	1,20%	0,48%	81	8,05%	5,13%
57	1,30%	0,53%	82	8,76%	5,79%
58	1,42%	0,58%	83	9,52%	6,52%
59	1,54%	0,63%	84	10,33%	7,31%
60	1,66%	0,69%	85	11,20%	8,18%
61	1,80%	0,75%	86	12,13%	9,11%
62	1,94%	0,82%	87	13,11%	10,13%
63	2,08%	0,89%	88	14,16%	11,22%
64	2,23%	0,97%	89	15,29%	12,39%
65	2,39%	1,05%	90	16,48%	13,65%
66	2,56%	1,13%	91	17,75%	15,01%
67	2,73%	1,22%	92	19,11%	16,46%
68	2,92%	1,31%	93	20,54%	18,00%
69	3,12%	1,41%	94	22,04%	19,64%
70	3,33%	1,53%	95	23,62%	21,37%
71	3,58%	1,66%	96	25,27%	23,19%
72	3,84%	1,81%	97	26,99%	25,10%
73	4,14%	1,99%	98	28,79%	27,09%
74	4,48%	2,20%	99	30,66%	29,17%
75	4,85%	2,46%	100	32,59%	31,33%

14.2.5. Występowanie zdarzeń niepożądanych

Zdarzenia niepożądane uwzględnione w modelu, zostały ograniczone do zdarzeń stopnia 3/4, związanych z leczeniem, występujących u co najmniej 5% pacjentów w badanej populacji. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych została określona na podstawie danych z badania PACE. Dane przyjęte w niniejszej analizie różnią się nieznacznie od danych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej [5] (dane z publikacji Cortes 2013). Jednak uwzględnione w modelu odsetki są wyższe, zatem ich przyjęcie stanowi podejście konserwatywne.

Zdarzenia niepożądane uwzględnione w modelu przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 29). Zgodnie z innymi istniejącymi modelami onkologicznymi, wszystkie poniższe zdarzenia niepożądane przypisane zostały do pierwszego cyklu, przy założeniu, że takie zdarzenia następują w krótkim czasie od rozpoczęcia leczenia. Dodatkowo, założono, że każde zdarzenie może wystąpić maksymalnie raz. Z powodu braku danych, dla hydroksymocznika, założono konserwatywnie brak zdarzeń niepożądanych. Dla alloSCT również założono brak zdarzeń niepożądanych, przy założeniu, że wszelkie koszty związane ze zdarzeniami niepożądanymi są uwzględnione w ramach kosztów ponoszonych po alloSCT.

Tabela 29.
Zdarzenia niepożądane uwzględnione w modelu

Zdarzenie	CP	AP	BP
Ból w jamie brzusznej	■	■	■
Anemia	■	■	■
Biegunka	■	■	■
Hiperglikemia	■	■	■
Hipofosfatemia	■	■	■
Leukocytopenia	■	■	■
Zwiększona aktywność lipazy	■	■	■
Neutropenia	■	■	■
Zapalenie trzustki	■	■	■
Trombocytopenia	■	■	■

a) nieuwzględnione w modelu

Oprócz zdarzeń wymienionych w powyższej tabeli (Tabela 29), w analizie zostały uwzględnione wskaźniki ciężkich zdarzeń niepożądanych dla ponatinibu, w oparciu o dwuletnie wskaźniki oszacowane na podstawie danych z badania PACE (przy założeniu, że ryzyko wystąpienia tych zdarzeń jest stałe w czasie). Ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe, mózgowo-naczyniowe, zdarzenia w obrębie naczyń obwodowych oraz żyłne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe zostały uwzględnione w każdym cyklu modelu, w którym pacjent jest leczony ponatinibem, w celu uchwycenia wpływu długoterminowego leczenia. Wartości dla ponatinibu przyjęte w analizie zestawiono w kolejnej tabeli (Tabela 30).

Tabela 30.
Zdarzenia niepożądane uwzględnione w modelu występujące w każdym cyklu leczenia ponatinibem

Zdarzenie	CP	AP	BP
Zdarzenia sercowo-naczyniowe	■	■	■
Zdarzenia mózgowo-naczyniowe	■	■	■
Zdarzenia w obrębie naczyń obwodowych	■	■	■
Żyłne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe	■	■	■

14.2.6. Użyteczności stanów zdrowia

W celu wyznaczenia użyteczności stanów zdrowia związanych z CML uwzględnionych w modelu dokonano systematycznego przeszukania bazy PubMed oraz dodatkowego przeszukania bazy CEA Registry. Wykorzystana strategia została przedstawiona w rozdz. 14.9.2. W wyniku przeszukania zidentyfikowano 8 badań, w których raportowano wartości użyteczności stanów zdrowia pacjentów z CML w różnych fazach choroby, ze zdarzeniami niepożądanymi i po przeszczepie komórek macierzystych.

Pięć spośród odnalezionych publikacji to analizy ekonomiczne, w których zastosowane użyteczności określone były na podstawie kwestionariusza EQ-5D (Dalziel 2005 [46], Gordois 2003 [47], Reed 2004 [34], van Agthoven 2001 [48], Loveman 2012 [29]). Pozostałe trzy prace opisują użyteczności stanów zdrowia wyznaczone metodą TTO (*time trade-off*) na podstawie ankiety wśród osób z populacji ogólnej (Szabo 2010 [49], Guest 2012 [50], Guest 2014 [51]). Uwzględniono również badanie Lee 1997 [52], gdzie użyteczności oceniali lekarze na podstawie pytań SG (*standard gamble*). Szczegółowa charakterystyka uwzględnionych badań znajduje się w rozdz. 14.9.2 (Tabela 198).

Analiza ekonomiczna Gordois 2003 wykorzystuje użyteczności przyjęte na podstawie kwestionariusza EQ-5D oraz, jeżeli wartość EQ-5D dla któregoś ze stanów zdrowia nie była dostępna, opierając się na opinii ekspertów. Na podstawie prezentowanych wyników badania nie jest możliwe wyodrębnienie wartości użyteczności oszacowanych za pomocą EQ-5D oraz zgodnych z opinią ekspertów. Dlatego wyniki tej analizy nie zostały wykorzystane w oszacowaniu użyteczności stanów zdrowia w niniejszym modelu.

W publikacji Guest 2012 jakość życia pacjentów była raportowana jedynie dla fazy przewlekłej z rozróżnieniem na rodzaj uzyskanej odpowiedzi na leczenie: hematologiczną, cytogenetyczną i molekularną. W badaniu Guest 2014 przedstawiono użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z odpowiedzią molekularną, całkowitą odpowiedzią molekularną oraz dla pacjentów wolnych od choroby. Nie wyróżniono natomiast innych rodzajów odpowiedzi, w szczególności nie uwzględniono całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej. W obu publikacjach metodą wyznaczania użyteczności były TTO i SG. Ostatecznie wykorzystano wyłącznie dane z badania Guest 2012 z wykorzystaniem metody TTO ze względu na brak danych dotyczących rozważanych w niniejszej analizie rodzajów odpowiedzi w publikacji Guest 2014.

Wartości użyteczności stanów zdrowia w publikacjach Reed 2004 oraz Dalziel 2005 zostały wyznaczone na podstawie niepublikowanych wyników badania IRIS (*International Randomized Study of Interferon Vs STI571*). Spośród wszystkich pacjentów biorących udział w tym badaniu, 88% wypełniło kwestionariusz EQ-5D. Publikacja Dalziel 2005 uwzględnia więcej stanów zdrowia niż badanie Reed 2004. Ponadto w pracy Dalziel 2005 użyteczności dla stanów dla AP i BP zostały zaprezentowane osobno, natomiast publikacja Reed 2004 raportuje średnią wartość użyteczności dla pacjenta w tych fazach choroby.

Celem badania Szabo 2010 było wyznaczenie użyteczności stanów zdrowia pacjentów z CML na podstawie wagi preferencji osób z populacji ogólnej w czterech rozwiniętych państwach (Australii, Kanadzie, Stanach Zjednoczonych i Wielkiej Brytanii). Publikacja ta uwzględnia użyteczności stanów zdrowia pacjentów z CML w trzech fazach choroby (CP, AP, BP). Dodatkowo wyodrębniono stan związany z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie (zgodnie z definicją podaną w badaniu) lub jej braku, dla każdej fazy. Uwzględniono również stan związany z przerwaniem leczenia ze względu na wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych. Dorośli respondenci biorący udział w badaniu oceniali każdy z siedmiu stanów zdrowia związanych z CML. Następnie z wykorzystaniem metody TTO, określono użyteczności analizowanych w badaniu stanów zdrowia u pacjentów z CML. W badaniu przedstawiono zarówno wyniki z rozróżnieniem na badane państwa, jak i skumulowane wartości.

Nie odnaleziono badań badających jakość życia pacjentów z CML zaraz po przeszczepie. Dlatego, w celu określenia użyteczności dla pacjentów po alloSCT, skorzystano z badania van Agthoven 2001 odnalezionego w referencjach badań zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego przeszukania, które dotyczy jakości życia pacjentów z opornym lub nawrotowym chłoniakiem nieziarniczym lub chłoniakiem Hodgkina. Badanie to raportuje użyteczność pacjentów po przeszczepie komórek macierzystych krwi obwodowej oraz po autologicznym przeszczepie szpiku kostnego. Autorzy badania raportowali wyniki przy użyciu skali EQ-VAS i EQ-5D Index 14 dni po transplantacji i 3 miesiące po transplantacji. W analizie przyjęto wartość użyteczności EQ-5D Index dla okresu 14 dni po transplantacji. Zgodnie z danymi raportowanymi w biuletynach Poltransplantu [53, 54], w ostatnich latach preferowanym źródłem komórek krwiotwórczych do przeszczepienia allogenicznego była krew obwodowa, a odsetek wykorzystania szpiku kostnego z każdym rokiem stopniowo maleje. Dlatego w analizie przyjęto wartość użyteczności dla pacjentów po przeszczepie komórek macierzystych krwi obwodowej.

Publikacja Loveman 2012, odnaleziona w przeprowadzonym przeszukaniu na rzecz oceny użyteczności, to analiza kosztów-użyteczności dla stosowania dazatynibu, nilotynibu i wysokiej dawki imatynibu w leczeniu odpornej na imatynib przewlekłej białaczki szpikowej. W analizie tej przypisano użyteczności dla każdej z rozważanych interwencji (dazatynib, nilotynib, imatynib, interferon α , hydroksykarbamid) oraz dla przeszczepu komórek macierzystych. Autorzy publikacji Loveman 2012 dokonali przeglądu wszystkich modeli ekonomicznych zgłoszonych do NICE i przyjęli, że najbardziej odpowiednią długoterminową wartością użyteczności po alloSCT jest 0,71.

W badaniu Lee 1997 [52] odnalezionym w ramach referencji badania Loveman 2012 raportowano użyteczności dla alloSCT bez wystąpienia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) – 0,979 oraz użyteczność dla alloSCT z GVHD – 0,9 określoną przez lekarzy na podstawie pytań SG. Zgodnie z tym badaniem GVHD występuje u 59% pacjentów z SCT.

Zestawienie wyników z badań uwzględnionych w oszacowaniu użyteczności stanów zdrowia pacjentów z CML przedstawiono poniższej tabeli (Tabela 31).

Tabela 31.
Wyniki badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z CML

Badanie	Metoda pomiaru	Parametr	Użyteczność średnia (SD) [95%CI]
Guest 2012 [50]	TTO	CP i odpowiedź hematologiczna	0,80 [0,79; 0,82]
		CP i odpowiedź cytogenetyczna	0,89 [0,78; 0,90]
		CP i odpowiedź molekularna	0,94 [0,94; 0,95]
		CP i brak leczenia	0,72 [0,69; 0,75]
Dalziel 2005 [46] Reed 2004 [34]	EQ-5D	CP i odpowiedź na leczenie imatynibem (IMA)	0,85 (0,1925)
		CP przy leczeniu IFN	0,71 (0,2658)
		CP przy leczeniu hydroksymocznikiem	0,90 (0,20)
		Odpowiedź na leczenie IFN	0,71 (0,2658)
		AP	0,73 (0,204)
		BP	0,52 (0,424)
		Uśredniona AP/BP	0,595 (0,077) ^a
Szabo 2010 [49]	TTO	CP z odpowiedzią na leczenie (CR)	0,84 [0,82; 0,86] ^b
		CP bez odpowiedzi na leczenie (CNR)	0,66 [0,63; 0,68] ^b
		AP z odpowiedzią na leczenie (AR)	0,70 [0,67; 0,72] ^b
		AP bez odpowiedzi na leczenie (ANR)	0,44 [0,41; 0,47] ^b
		BP z odpowiedzią na leczenie (BR)	0,46 [0,43; 0,48] ^b
		BP bez odpowiedzi na leczenie (BNR)	0,21 [0,19; 0,23] ^b
		Przerwanie terapii ze względu na ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)	0,46 [0,42; 0,49] ^b
van Agthoven 2001 [48]	EQ-5D	Przeszczep komórek macierzystych krwi obwodowej	0,53
Loveman 2012 [29]	EQ-5D	Przeszczep komórek macierzystych	0,71

a) SE; b) wartości użyteczności wyznaczone wyłącznie w grupie osób z UK wynoszą kolejno: 0,91 (CR), 0,73 (CNR), 0,78 (AR), 0,53 (ANR), 0,56 (BR), 0,29 (BNR) oraz 0,52 (SAE)

Najwyższymi wartościami użyteczności stanów zdrowia raportowanymi w uwzględnionych w analizie badaniach były wartości dla pacjentów uzyskujących odpowiedź cytogenetyczną lub molekularną z badania Guest 2012. Badanie to zostało przeprowadzone w Wielkiej Brytanii. W publikacji Szabo 2010 część respondentów również pochodziła z tego państwa, a określona przez nich wartość użyteczności dla chorych w CP z odpowiedzią na leczenie wynosiła 0,91. Jest to spójne z wartościami uzyskanymi w badaniu Guest 2012 (odpowiednio 0,94 i 0,89 dla odpowiedzi molekularnej i cytogenetycznej).

Również wartości użyteczności prezentowane w publikacji Dalziel 2005 i badaniu Szabo 2010 dla przewlekłej fazy CML są zbieżne. Wartość użyteczności w fazie przewlekłej wynosi odpowiednio 0,85 i 0,84 w przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz 0,71 i 0,66 dla braku odpowiedzi. Zaobserwowane różnice prawdopodobnie są związane z zastosowaniem w badaniach różnych metod pomiaru użyteczności (EQ-5D vs TTO).

Jedynym badaniem prezentującym użyteczności dla wszystkich trzech faz choroby z uwzględnieniem wystąpienia odpowiedzi na leczenie była publikacja Szabo 2010 [49], dlatego w analizie przyjęto użyteczności z tego badania.

Adaptowane (w niniejszym opracowaniu) do warunków polskich modele uwzględniają stan związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych z zawężeniem do ciężkości w stopniu 3 i 4. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego ponatinibu [55], w przypadku wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych należy przerwać terapię ponatinibem. Jedynym badaniem raportującym użyteczności dla stanu związanego z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi było badanie Szabo 2010 [49]. W analizie wykorzystano podaną w nim wartość średnią dla wszystkich rozważanych państw (Australia, Kanada, USA i Wielka Brytania).

Wartość użyteczności dla pacjentów w pierwszym cyklu po alloSCT zaczerpnięto z badania van Agthoven 2001 [48] badającego krótkoterminowy wpływ alloSCT na jakość życia pacjentów z chłoniakiem. Przyjęto, iż w kolejnych dwóch cyklach jakość życia pacjentów po przeszczepie będzie się poprawiać. Jako wartość użyteczności w trzecim cyklu przyjęto, podobnie jak w oryginalnym modelu, użyteczność dla przeszczepu komórek macierzystych z badania Loveman 2012 [29]. Wartość użyteczności w drugim cyklu po przeszczepie obliczono jako średnią arytmetyczną wartości dla pierwszego i trzeciego cyklu od zabiegu.

Nie odnaleziono danych dotyczących jakości życia pacjentów z nawrotem CML po przeszczepie szpiku. Dlatego w analizie przyjęto, iż wartość użyteczność tych pacjentów będzie średnią ważoną przyjętych w analizie użyteczności pacjentów w CP, AP i BP. Dokonano zatem przeszukania danych dotyczących rozkładu pacjentów z nawrotem CML po alloSCT leczonych TKI z rozróżnieniem na fazę i uzyskanie CCyR w bazie Pubmed [23]. Zastosowaną strategię opisano w rozdz. 14.9.3. W wyniku przeprowadzonego przeszukania, odnaleziono 8 badań. Obliczoną z wykorzystaniem tych danych użyteczność pacjentów z nawrotem CML po alloSCT przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 32).

Tabela 32.
Rozkład pacjentów z nawrotem CML leczonych TKI po alloSCT

Publikacja	N	Rozkład pacjentów						Średnia użyteczność
		CP		AP		BP		
		Odpowiedź	Brak odp.	Odpowiedź	Brak odp.	Odpowiedź	Brak odp.	
Wartość użyteczności	–	0,84	0,66	0,70	0,44	0,46	0,21	–
Olavarria 2003	105	21%	15%	12%	13%	9%	30%	0,52
Kantarijan 2002	28	0%	18%	29%	25%	4%	25%	0,50
Wright 2010	22	32%	5%	18%	5%	27%	14%	0,60
DeAngelo 2004	15	60%	7%	0%	7%	13%	13%	0,67
Kim 2004	20	25%	5%	40%	5%	15%	10%	0,64

Publikacja	N	Rozkład pacjentów						Średnia użyteczność
		CP		AP		BP		
		Odpowiedź	Brak odp.	Odpowiedź	Brak odp.	Odpowiedź	Brak odp.	
Au 2002	7	57%	14%	0%	0%	14%	14%	0,67
Rodriguez 2001	8	25%	13%	25%	25%	0%	13%	0,60
Wassmann 2001	13	8%	0%	15%	8%	23%	46%	0,41
Średnia	–	23%	12%	17%	12%	11%	24%	0,55

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie wartości użyteczności stanów zdrowia zastosowane w modelu (Tabela 33). Użyteczności dla CP z odpowiedzią przypisano pacjentom z CCyR, natomiast dla AP i BP użyteczności z odpowiedzią przypisano pacjentom z MaHR. W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych przyjęto niższą spośród wartości użyteczności dla zdarzeń niepożądanych oraz dla fazy choroby, której w danym momencie jest pacjent.

Tabela 33.
Użyteczności stanów zdrowia pacjentów z CML – wartości zastosowane w analizie podstawowej

Stan zdrowia	Użyteczność	SE	Źródło
CP, odpowiedź (CCyR)	0,84	0,0102	
CP, brak odpowiedzi (brak CCyR)	0,66	0,0128	
AP, odpowiedź (MaHR)	0,70	0,0128	
AP, brak odpowiedzi (brak MaHR)	0,44	0,0153	Szabo 2010 [49]
BP, odpowiedź (MaHR)	0,46	0,0128	
BP, brak odpowiedzi (brak MaHR)	0,21	0,0102	
Zdarzenia niepożądane	0,46	0,0179	
AlloSCT – 1. cykl po przeszczepie	0,53	0,1100 ^a	van Agthoven 2001 [48]
AlloSCT – 2. cykl po przeszczepie	0,62	0,1260 ^a	Średnia dla 1. cyklu i kolejnych cykli
AlloSCT – kolejne cykle po przeszczepie	0,71	0,1420 ^a	Loveman 2012 [29]
Nawrót po alloSCT	0,55	0,1097 ^a	Średnia wartości dla CP/AP/BP z uwzględnieniem odpowiedzi, ważona rozkładem pacjentów z odnalezionych badań (rozdz. 14.9.3)

a) przyjęto 20% wartości użyteczności

14.2.7. Koszty

14.2.7.1. Dawkowanie

W poniższej tabeli (Tabela 34) zestawiono dawki leków uwzględnionych w niniejszej analizie. Dawkowanie ponatinibu określone zostało na podstawie projektu programu lekowego. Zgodnie

z założeniami projektu programu lekowego rekomendowana dawka początkową ponatinibu jest 45 mg dziennie, a następnie w przypadku uzyskania PCyR można rozważyć obniżenie dawki do 15 mg dziennie.

Dla hydroksymocznika, w modelu wykorzystano średnią dawkę 2000 mg dziennie, zgodnie z publikacją Loveman 2012 [29] oraz Dalziel 2004 [24].

Dodatkowo określono dawkowanie leków stosowanych po nawrocie po alloSCT (por. rozdz. 14.2.7.8): dazatynibu, nilotynibu i imatynibu. Dawkowanie dazatynibu i nilotynibu określone zostało na podstawie obowiązującego programu lekowego [56], natomiast dawkowanie imatynibu na podstawie charakterystyki produktu leczniczego [57].

Tabela 34.
Dawkowanie leków użytych w modelu ekonomicznym

Lek	Dawka dobową
Ponatinib	Dawka początkowa 45 mg. Po uzyskaniu MCyR ^a dawka może zostać zredukowana do 15 mg.
Hydroksymocznik	2000 mg
Leki stosowane po nawrocie po alloSCT	
Dazatynib	100 mg
Nilotynib	800 mg
Imatynib	400 mg
Hydroksymocznik	2000 mg

a) MCyR oznacza PCyR lub CCyR

14.2.7.2. Względna intensywność dawki

Względna intensywność dawki (RDI – *relative dose intensity*) wyraża stosunek dawki przyjmowanej przez pacjenta do dawki zalecanej (uwzględniający np. pominięcie lub modyfikacje dawki). W analizie uwzględniono RDI w celu zwiększenia dokładności oszacowań.

Ponatinib

[Redacted content]

[REDACTED]

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

Zgodnie z założeniami projektu programu lekowego rekomendowaną dawką początkową ponatinibu jest 45 mg dziennie, a następnie w przypadku uzyskania MCyR można rozważyć obniżenie dawki (docelowo do 15 mg dziennie). Przyjęcie opisanego powyżej rozkładu pacjentów na poszczególnych dawkach uwzględnia obniżenie dawki u części pacjentów uzyskujących MCyR.

W AP i BP pacjenci leczeni są tylko przez jeden cykl, a następnie przerywają terapię (są kwalifikowani do alloSCT lub przerywają ze względu na brak odpowiedzi hematologicznej). W konsekwencji uwzględniono jedynie dawkowanie w pierwszym cyklu – 45 mg dziennie.

Hydroksymocznik

Z powodu braku danych dotyczących hydroksymocznika, RDI zostało ustalone jako 100%.

Dazatynib i nilotynib

Wartości RDI przyjęte w modelu dla dazatynibu i nilotynibu zostały określone na podstawie badań uwzględnionych w charakterystykach produktów leczniczych i przedstawione w poniższej tabeli (Tabela 36).

Tabela 36.
RDI użyte w modelu dla dazatynibu i nilotynibu

lek	Średnie RDI	źródło
Dazatynib	100,0%	Shah 2008 [58]
Nilotynib	99,7%	Kantarjian 2007 [59]

14.2.7.3. Koszty leków

Zgodnie z danymi uzyskanymi od Zamawiającego w Polsce zostaną wprowadzone dwa opakowania preparatu Iclusig®:

- dawka 15 mg w opakowaniu po 60 tabletek,
- dawka 45 mg w opakowaniu po 30 tabletek.

Ceny obydwu opakowań uzyskano od Zamawiającego ([REDACTED]).

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

[REDACTED]

Ceny jednostkowe pozostałych preparatów uwzględnionych w analizie określono na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 28 października 2015 r. [56]. W ramach analizy wrażliwości przyjęto koszty wyznaczone na podstawie danych NFZ dotyczących wartości oraz wielkości sprzedaży tych leków w okresie od stycznia do lipca 2015 roku (ceny efektywne) [60].

Poniżej przedstawiono ceny hydroksymocznika oraz dazatynibu, nilotynibu i imatynibu uwzględnione w analizie (Tabela 38, Tabela 39, Tabela 40, Tabela 41). Dazatynib, nilotynib i imatynib nie są komparatorami w niniejszej analizie, wyznaczone koszty uwzględnione zostały przy szacowaniu kosztów terapii po nawrocie po alloSCT (por. rozdz. 14.2.7.8).

Tabela 38.
Ceny hydroksymocznika uwzględnione w analizie [zł]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Wysokość limitu finansowania	Koszt 1 mg	
				Obwieszczenie MZ	Dane NFZ (ceny efektywne)
Hydroxycarbamidum	Hydroxycarbamid Teva, kaps., 500 mg	100 kaps.	67,81	0,0014	0,0012
Hydroxycarbamidum	Hydroxyurea medac, kaps. twarde, 500 mg	100 kaps.	67,81	0,0014	0,0012

Tabela 39.
Ceny dazatynibu uwzględnione w analizie [zł]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Wysokość limitu finansowania	Koszt 1 mg	
				Obwieszczenie MZ	Dane NFZ (ceny efektywne)
Dasatynibum	Sprycel, tabl. powl., 20 mg	60 tabl. (but.)	5 884,07	4,90	4,90
Dasatynibum	Sprycel, tabl. powl., 50 mg	60 tabl. (but.)	14 710,21	4,90	4,90
Dasatynibum	Sprycel, tabl. powl., 100 mg	30 tabl. (but.)	14 710,21	4,90	4,87
Dasatynibum	Sprycel, tabl. powl., 80 mg	30 tabl. (but.)	11 768,15	4,90	4,90
Dasatynibum	Sprycel, tabl. powl., 140 mg	30 tabl. (but.)	20 594,29	4,90	4,90

Tabela 40.
Ceny nilotynibu uwzględnione w analizie [zł]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Wysokość limitu finansowania	Koszt 1 mg	
				Obwieszczenie MZ	Dane NFZ (ceny efektywne)
Nilotynibum	Tasigna, kaps., 200 mg	112 kaps.	15 405,61	0,69	0,58

Tabela 41.
Ceny imatinibu uwzględnione w analizie [zł]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Wysokość limitu finansowania	Koszt 1 mg	
				Obwieszczenie MZ	Dane NFZ (ceny efektywne)
Imatinibum	Glivec, tabl. powl., 100 mg	60	368,55	0,10	0,10
Imatinibum	Glivec, tabl. powl., 400 mg	30	737,10	0,10	0,07
Imatinibum	Imakrebin, tabl. powl., 100 mg	60	368,55	0,10	0,02
Imatinibum	Imakrebin, tabl. powl., 400 mg	30	737,10	0,10	0,03
Imatinibum	Imatenil, tabl. powl., 100 mg	60	368,55	0,10	–
Imatinibum	Imatenil, tabl. powl., 400 mg	30	737,10	0,10	0,02
Imatinibum	Imatinib Accord, tabl. powl., 100 mg	60	368,55	0,08	0,01
Imatinibum	Imatinib Accord, tabl. powl., 400 mg	30	737,10	0,08	0,02
Imatinibum	Imatinib Actavis, kaps. twarde, 100 mg	120	737,10	0,10	0,02
Imatinibum	Imatinib Apotex, tabl. powl., 400 mg	30	737,10	0,10	–
Imatinibum	Imatinib Polfa, kaps. twarde, 100 mg	60	368,55	0,10	–
Imatinibum	Imatinib Polfa, kaps. twarde, 400 mg	30	737,10	0,10	0,01
Imatinibum	Imatinib Teva, tabl. powl., 100 mg	60	368,55	0,10	–
Imatinibum	Imatinib Teva, tabl. powl., 400 mg	30	737,10	0,10	0,08
Imatinibum	Imatin b Zentiva, tabl. powl., 100 mg	60	368,55	0,10	0,09
Imatinibum	Imatin b Zentiva, tabl. powl., 400 mg	30	737,10	0,10	0,08
Imatinibum	Imatinib medac, kaps. twarde, 100 mg	60	368,55	0,10	–
Imatinibum	Imatinib medac, kaps. twarde, 400 mg	30	737,10	0,10	–
Imatinibum	Meaxin, tabl. powl., 100 mg	60	368,55	0,10	0,03
Imatinibum	Meaxin, tabl. powl., 400 mg	30	737,10	0,10	0,02
Imatinibum	Nibix, kaps. twarde, 100 mg	60	368,55	0,10	0,02
Imatinibum	Nibix, kaps. twarde, 400 mg	30	737,10	0,10	0,01
Imatinibum	Telux, kaps., 100 mg	60	368,55	0,09	0,02
Imatinibum	Telux, kaps., 400 mg	30	737,10	0,09	0,02

Aktualnie wszystkie preparaty IMA stosowane w leczeniu CML w Polsce finansowane są w ramach katalogu chemioterapii w obrębie wspólnej grupy limitowej: 1064.1, Imatinib-2. W konsekwencji koszt 1 mg IMA określono na podstawie wysokości limitu finansowania dla tej grupy. W ramach aktualnego

wykazu leków refundowanych jako podstawę limitu finansowania tej grupy wskazano preparat Imatinib Apotex®, zawierający 30 tabletek powlekanych po 400 mg leku. Ze względu na obowiązujące zasady finansowania leków w ramach katalogu chemioterapii (refundacja ceny leku w szpitalu odbywa się do poziomu ustalonej wysokości limitu, a leki wydawane są pacjentom bezpłatnie) przyjęte założenie wydaje się być uprawnione. Uwzględniony w analizie koszt 1 mg IMA wynosi 0,06 zł.

W kolejnych tabelach zestawiono miesięczne oraz 3-miesięczne (zgodne z długością cyklu w modelu) koszty leczenia uwzględnionymi interwencjami (Tabela 42, Tabela 43).

Tabela 42.
Koszty terapii z zastosowaniem poszczególnych preparatów – analiza podstawowa

Lek	Koszt 1 mg	Dawka dobową [mg]	Liczba dawek w miesiącu	Koszty miesięczne [zł]	Koszty trzymiesięczne [zł]
██████████	████	█	30,44 ^a	████	████
██████████	████	█		████	████
██████████	████	█		████	████
██████████	████	█		████	████
Hydroksymocznik	0,0014	2 000		82,56	247,68
Leki stosowane po nawrocie po alloSCT					
Dazatynib	4,90	100	30,44 ^a	14 924,72	44 774,16
Nilotinib	0,69	800		16 746,72	50 240,17
Imatinib	0,06	400		747,85	2 243,55
Hydroksymocznik	0,0014	2 000		82,56	247,68

a) przy założeniu, że rok ma 365,25 dni

Tabela 43.
Koszty terapii z zastosowaniem poszczególnych preparatów – analiza wrażliwości (ceny efektywne na podstawie danych NFZ)

Lek	Koszt 1 mg	Dawka dobową [mg]	Liczba dawek w miesiącu	Koszty miesięczne [zł]	Koszty trzymiesięczne [zł]
██████████	████	█	30,44 ^a	████	████
██████████	████	█		████	████
██████████	████	█		████	████
██████████	████	█		████	████
Hydroksymocznik	0,0013	2 000		77,03	231,08
Leki stosowane po nawrocie po alloSCT					
Dazatynib	4,90	100	30,44 ^a	14860,13	44 580,40
Nilotinib	0,58	800		14065,26	42 195,78
Imatinib	0,02	400		228,83	686,48
Hydroksymocznik	0,0013	2 000		77,03	231,08

a) przy założeniu, że rok ma 365,25 dni

14.2.7.4. Koszty monitorowania terapii

Oszacowano koszty monitorowania terapii u pacjentów leczonych ponatinibem w ramach programu lekowego oraz u pacjentów leczonych poza programem lekowym.

Na koszty monitorowania terapii składają się:

- koszty badań diagnostycznych w ramach monitorowania terapii,
- koszty hospitalizacji z przyczyn innych niż wystąpienie zdarzeń niepożądanych,
- koszty transfuzji krwi (uwzględnione jedynie u pacjentów leczonych poza programem lekowym).

Badania diagnostyczne w ramach monitorowania terapii

Obecnie, monitorowanie terapii u pacjentów leczonych TKI w ramach programu lekowego odbywa się w ramach świadczenia *Diagnostyka w programie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej*, którego koszt określono na podstawie Zarządzenia Nr 21/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2015 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [61]. Założono, że diagnostyka dla terapii ponatinibem w ramach programu lekowego będzie rozliczana w ramach tego samego świadczenia.

Tabela 44.
Koszt monitorowania terapii u pacjentów leczonych TKI w ramach programu lekowego

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny (punkty)	Koszt punktu	Roczny koszt
5.08.08.0000020	Diagnostyka w programie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej	54	52,00 zł	2 808,00 zł

Średnia roczna liczba badań monitorujących wykonywanych u pacjentów z CML leczonych BSC poza programem lekowym z rozróżnieniem fazy choroby, została określona na podstawie opinii ekspertów (Tabela 45).

Tabela 45.
Średnia roczna liczba badań monitorujących wykonywanych u pacjentów z CML leczonych BSC poza programem lekowym

Badanie	Średnia liczba badań / rok		
	CP	AP	BP
Morfologia krwi	5,0	12,0	12,0
Rozmaz krwi	4,0	12,0	12,0
Badania biochemiczne krwi	4,5	12,0	12,0
Badanie cytogenetyczne (określenie obecności Ph+)	1,0	3,0	4,0
Pobranie szpiku kostnego (z biopsją)	1,0	3,0	4,0
Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ	0,5	1,0	1,0

Badanie	Średnia liczba badań / rok		
	CP	AP	BP
Test qRT-PCR	2,0	7,0	7,0
Cytometria przepływową	0,0	0,0	3,0
Badanie cytochemiczne	0,0	0,0	2,0
Test na obecność mutacji domeny kinazowej BCR-ABL	1,0	2,0	2,0
Średnia liczba wizyt	5,0	12,0	12,0

W analizie przyjęto, że podstawowe badania laboratoryjne, tj. morfologia krwi, rozmaz krwi i badania biochemiczne krwi, będą rozliczane w ramach ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych, zgodnie z warunkami określonymi w Zarządzeniu Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [62]. Zarówno morfologia, morfologia z rozmazem, jak i badania biochemiczne znajdują się na liście podstawowej W1 podanej w Zarządzeniu Nr 79/2014/DSOZ. Rozliczanie podstawowych badań laboratoryjnych możliwe jest w ramach Świadczenia specjalistycznego 1-go typu lub Świadczenia specjalistycznego 2-go typu (w przypadku co najmniej 3 procedur z listy W1). Koszt wymienionych świadczeń przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 46).

Tabela 46.
Koszt świadczeń specjalistycznych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Świadczenie	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt wizyty
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	10,00 zł	35,00 zł
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	10,00 zł	70,00 zł

W przypadku CP morfologia krwi wykonywana jest średnio 5 razy w roku. Liczba ta jest taka sama jak średnia liczba wizyt ambulatoryjnych, dlatego przyjęto, że badanie to jest wykonywane w ramach każdej wizyty. Średnia liczba pakietów badań biochemicznych w roku wynosi 4,5, a liczba badań z rozmazem – 4. W przypadku wykonywania łącznie morfologii i badań biochemicznych wizyta będzie rozliczana jako Świadczenie specjalistyczne 2-go typu. Uwzględnienie dodatkowo rozmazu polega na wybraniu procedury *Morfologia krwi, z pełnym różnicowaniem granulocytów (leukocytów)* zamiast procedury *Morfologia krwi 8-parametrowa*, co nie wpływa na liczbę rozliczanych procedur i w konsekwencji również na rodzaj wizyty. Średnio raz na dwa lata rozliczane jest Świadczenie specjalistyczne 1-go typu, w ramach którego wykonywana jest tylko morfologia (z rozmazem lub bez).

W przypadku AP i BP dla wszystkich podstawowych badań laboratoryjnych średnia liczba badań w roku jest taka sama jak średnia liczba wizyt ambulatoryjnych, dlatego przyjęto, że w ramach każdej wizyty wykonywane są wszystkie trzy rodzaje badań. Każda wizyta rozliczana jest zatem jako Świadczenie specjalistyczne 2-go typu.

Roczny koszt podstawowych badań laboratoryjnych wykonywanych u pacjentów z CML leczonych BSC poza programem lekowym przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 47).

Tabela 47.
Średni roczny koszt podstawowych badań laboratoryjnych u pacjentów z CML leczonych BSC poza programem lekowym

Badania wykonywane w ramach jednej wizyty	Świadczenie	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt całkowity	Liczba świadczeń w roku			Koszt świadczeń / rok [zł]		
					CP	AP	BP	CP	AP	BP
Morfologia + badania biochemiczne +/- rozmaz	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	10 zł	70,00 zł	4,5	12	12	315,00	840,00	840,00
Morfologia +/- rozmaz	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	10 zł	35,00 zł	0,5	0	0	17,50	0,00	0,00
Suma					5	12	12	332,50	840,00	840,00

W analizie przyjęto, iż badania genetyczne u pacjentów z CML leczonych BSC poza programem lekowym są realizowane w ramach świadczenia *Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych*, które jest świadczeniem kontraktowanym odrębnie. [63] Koszt świadczenia określono zgodnie z Zarządzeniem Nr 51/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2014 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie [64] (Tabela 48).

Tabela 48.
Koszt badań genetycznych u pacjentów z CML leczonych BSC poza programem lekowym

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Jednostka rozliczeniowa	Waga jednostki rozliczeniowej	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.10.00.0000041	Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych	punkt	45	10,00 zł	450,00 zł

Częstotliwość wykonywania badań genetycznych podana przez ekspertów różni się w zależności od badania (Tabela 45). Przyjmując, że w ramach jednego świadczenia może być wykonywanych kilka badań genetycznych, dla każdej z faz jako liczbę wykonywanych świadczeń w roku przyjęto maksymalną spośród wymienionych przez ekspertów częstotliwości. Roczny koszt badań genetycznych u pacjentów z CML leczonych BSC poza programem lekowym przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 49).

Tabela 49.
Roczny koszt badań genetycznych u pacjentów z CML leczonych BSC poza programem lekowym

Rodzaj badania	Koszt badania	Średnia liczba badań w roku ^a			Koszt badań / rok		
		CP	AP	BP	CP	AP	BP
Badania genetyczne	450,00 zł	2	7	7	900,00 zł	3 150,00 zł	3 150,00 zł

a) przyjęto maksymalną częstotliwość badań genetycznych spośród częstotliwości wymienionych przez ekspertów

Biopsja szpiku kostnego jest zabiegiem zaliczanym do drobnych zabiegów chirurgicznych, bezpiecznych z zastosowaniem znieczulenia miejscowego [65]. W Polsce biopsja szpiku jest finansowana jedynie w ramach hospitalizacji. W przypadku tego badania wystarczająca jest hospitalizacja trwająca nie dłużej niż 1 dzień [65–68]. W analizie przyjęto, iż biopsja szpiku będzie wykonywana w ramach hospitalizacji w ramach grupy JGP S04 *Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni*, której koszt określono na podstawie Zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [69] (Tabela 50).

Tabela 50.
Koszt hospitalizacji dla biopsji szpiku kostnego

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt całkowity
S04	5.51.01.0016003	Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni	15	52 zł	780 zł

Roczny koszt badań monitorujących u pacjentów leczonych BSC poza programem lekowym przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 51).

Tabela 51.
Roczny koszt badań monitorujących u pacjentów z CML leczonych BSC poza programem lekowym

Rodzaj badania	Koszt badania	Średnia liczba badań w roku			Koszt badań / rok		
		CP	AP	BP	CP	AP	BP
Podstawowe badania laboratoryjne ^a	35,00zł / 70,00 zł ^b	5	12	12	315,00 zł	840,00 zł	840,00 zł
Badania genetyczne	450,00 zł	2	7	7	900,00 zł	3 150,00 zł	3 150,00 zł
Biopsja szpiku	780,00 zł	1	3	4	780,00 zł	2 340,00 zł	3 120,00 zł
Razem					2 012,50 zł	6 330,00 zł	7 110,00 zł

a) obejmuje następujące badania: morfologia, badanie biochemiczne, rozmaz; b) w zależności od liczby wykonanych badań (por. Tabela 47)

Hospitalizacje

W analizie uwzględniono również hospitalizacje z przyczyn innych niż wystąpienie zdarzeń niepożądanych. Zgodnie z opinią ekspertów, 100% takich hospitalizacji u pacjentów leczonych TKI

w ramach programu lekowego jest finansowanych poza programem. Średnia długość i częstotliwość hospitalizacji została określona przez ekspertów w ramach przeprowadzonej ankiety (Tabela 52). Wartości te dla grupy pacjentów leczonych TKI w ramach programu lekowego są takie same jak w przypadku pacjentów leczonych BSC poza programem lekowym.

Tabela 52.
Długość i częstotliwość hospitalizacji z przyczyn innych niż wystąpienie zdarzeń niepożądanych

Faza CML	Pacjenci leczeni TKI w ramach programu lekowego			Pacjenci leczeni BSC, poza programem lekowym	
	Odsetek hospitalizacji finansowanych poza programem lekowym	Średnia długość hospitalizacji	Średnia liczba hospitalizacji w roku	Średnia długość hospitalizacji	Średnia liczba hospitalizacji w roku
CP	–	–	0	–	0
AP	100%	5 dni	2	5 dni	2
BP	100%	30 dni	4-6	30 dni	4-6

Zgodnie z opinią ekspertów, pacjenci w CP nie wymagają hospitalizacji, dlatego koszt hospitalizacji w grupie tych pacjentów został przyjęty na poziomie 0 zł.

Długość hospitalizacji u pacjentów w AP wynosi średnio 5 dni, a u pacjentów w BP – 30 dni. Dlatego w analizie przyjęto, że hospitalizacja pacjentów z CML będzie rozliczana w ramach grup JGP *Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia* oraz *Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 10 dni*, odpowiednio dla AP i BP, których koszt określono zgodnie z Zarządzeniem Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [69] (Tabela 53).

Tabela 53.
Koszt hospitalizacji z przyczyn innych niż wystąpienie zdarzeń niepożądanych

Faza	Kod produktu	Kod JGP	Nazwa JGP	Wartość punktowa hospitalizacji	Liczba dni pobytu finansowana grupą	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą	Liczba dni ponad ryczałt	Całkowita wartość punktowa jednej hospitalizacji
AP	5.51.01.0016003	S03	Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	49	4	15	1 ^a	64
BP	5.51.01.0016002	S02	Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 10 dni	190	16	15	14 ^b	400

a) średnia długość hospitalizacji – 5 dni; b) średnia długość hospitalizacji – 30 dni

Roczny koszt hospitalizacji został określony na podstawie średniej liczby hospitalizacji w roku podanej przez eksperta (Tabela 54). Koszty te są takie same dla pacjentów leczonych TKI w ramach programu lekowego oraz dla pacjentów leczonych BSC poza programem lekowym.

Tabela 54.
Roczne koszty hospitalizacji z przyczyn innych niż wystąpienie zdarzeń niepożądanych

Faza	Całkowita wartość punktowa jednej hospitalizacji	Koszt punktu	Całkowity koszt jednej hospitalizacji	Liczba hospitalizacji / rok	Koszt hospitalizacji / rok
CP	–	–	–	0	0 zł
AP	64	52 zł	3 328 zł	2	6 656 zł
BP	400	52 zł	20 800 zł	5 ^a	104 000 zł

a) Zgodnie z opinią ekspertów – 4-6 hospitalizacji w roku, przyjęto wartość środkową

Transfuzje poza programem lekowym

Oprócz badań monitorujących terapię oraz hospitalizacji, na koszty monitorowania terapii u pacjentów leczonych BSC poza programem lekowym, składają się również koszty transfuzji krwi.

Obecnie, poza określonymi i wąskimi wskazaniami, nie przetacza się już praktycznie krwi pełnej. Współczesna transfuzjologia zaleca stosowanie wybranych składników, otrzymywanych drogą podziału krwi pełnej, zgodnie z indywidualnym zapotrzebowaniem chorego. [70]

W analizie uwzględniono koszty przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych oraz koncentratu płytek krwi.

U chorych na nowotwory, u których przewidywane są wielokrotne przetaczania, wskazane jest stosowanie ubogoleukocytarnych koncentratów krwinek czerwonych oraz ubogoleukocytarnych koncentratów krwinek płytkowych [70, 71]. Dlatego w analizie uwzględniono koszty przetoczenia tylko ubogoleukocytarnych koncentratów składników krwi.

U dorosłych pacjentów z nowotworem zazwyczaj przetacza się jednorazowo 2 jednostki koncentratu krwinek czerwonych [72, 73]. W analizie koszty przetoczenia składników krwi określono na podstawie Zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [69].

W przypadku krwinek płytkowych dostępne są dwa świadczenia finansowane ze środków publicznych obejmujące przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych – uzyskanych metodą aferezy lub z krwi pełnej [69]. Zgodnie z publikacją Łętowska 2006 [70] oraz *Wytycznymi w zakresie leczenia krwią i jej składnikami oraz produktami krwiopochodnymi w podmiotach leczniczych* [71], zazwyczaj jednorazowo przetacza się 4–6 jednostek koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej lub 1 koncentrat krwinek płytkowych z aferezy (odpowiadający 5 pojedynczym jednostkom koncentratu krwinek płytkowych). W analizie przyjęto, że pojedyncza transfuzja koncentratu krwinek płytkowych

odbywa się przy wykorzystaniu 5 jednostek koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej lub 1 koncentratu krwinek płytkowych z aferezy.

Koszty jednostkowe transfuzji uwzględnionych składników krwi przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 55).

Tabela 55.
Koszty jednostkowe transfuzji krwinek czerwonych oraz krwinek płytkowych

Rodzaj transfuzji	Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt jednostki	Liczba jednostek	Koszt jednej transfuzji
Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych	5.53.01.0001455	Przetoczenie ubogoleukocytarne koncentratu krwinek czerwonych	5,06	52,00 zł	263,12 zł	2,00	526,24 zł
	5.53.01.0000942	Przetoczenie koncentratu/ubogoleukocytarne koncentratu krwinek płytkowych z aferezy	21,37	52,00 zł	1 111,24 zł	1,00	1 111,24 zł
Przetoczenie koncentratu płytek krwi	5.53.01.0001456	Przetoczenie ubogoleukocytarne koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej	4,24	52,00 zł	220,48 zł	5,00	1 102,40 zł
Średnia							1 106,82 zł

Dodatkowo do kosztów każdej transfuzji został doliczony koszt hospitalizacji związanej z przetoczeniem krwi (Tabela 56).

Tabela 56.
Koszt hospitalizacji związanej z przetoczeniem krwi

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt hospitalizacji
5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	5	52,00 zł	260,00 zł

Roczną liczbę wykonywanych transfuzji krwinek czerwonych oraz krwinek płytkowych u pacjentów z CML leczonych BSC poza programem lekowym określono na podstawie opinii ekspertów. Całkowity roczny koszt transfuzji krwi przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 57).

Tabela 57.
Całkowity koszt transfuzji krwi u pacjentów z CML leczonych BSC poza programem lekowym

Rodzaj transfuzji	Koszt jednej transfuzji	Koszt hospitalizacji	Całkowity koszt transfuzji	Liczba transfuzji / rok			Koszt transfuzji / rok		
				CP	AP	BP	CP	AP	BP
Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych	526,24 zł	260,00 zł	786,24 zł	0,00	2,00	6,00	0,00 zł	1 572,48 zł	4 717,44 zł

Rodzaj transfuzji	Koszt jednej transfuzji	Koszt hospitalizacji	Całkowity koszt transfuzji	Liczba transfuzji / rok			Koszt transfuzji / rok		
				CP	AP	BP	CP	AP	BP
Przetoczenie koncentratu płytek krwi	1 106,82 zł	260,00 zł	1 366,82 zł	0,00	2,00	6,00	0,00 zł	2 733,64 zł	8 200,92 zł
Razem							0,00 zł	4 306,12 zł	12 918,36 zł

Podsumowanie

Przyjęte w analizie koszty monitorowania terapii u pacjentów leczonych ponatinibem w ramach programu lekowego oraz pacjentów leczonych BSC poza programem lekowym przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 58).

Tabela 58.

Roczne i 3-miesięczne koszty monitorowania terapii u pacjentów leczonych TKI w ramach programu lekowego oraz pacjentów leczonych BSC poza programem lekowym

Kategoria kosztowa	Faza	Koszty roczne		Koszty 3-miesięczne	
		Pacjenci leczeni ponatinibem w ramach programu lekowego	Pacjenci leczeni BSC, poza programem lekowym	Pacjenci leczeni ponatinibem w ramach programu lekowego	Pacjenci leczeni BSC, poza programem lekowym
Hospitalizacja	CP	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł
	AP	6 656 zł	6 656 zł	1 664 zł	1 664 zł
	BP	104 000 zł	104 000 zł	26 000 zł	26 000 zł
Badania monitorujące	CP	2 808 zł	2 013 zł	702 zł	503 zł
	AP	2 808 zł	6 330 zł	702 zł	1 583 zł
	BP	2 808 zł	7 110 zł	702 zł	1 778 zł
Transfuzje krwi poza programem lekowym	CP	–	0 zł	–	0 zł
	AP	–	4 306 zł	–	1 077 zł
	BP	–	12 918 zł	–	3 230 zł
Razem	CP	2 808 zł	2 013 zł	702 zł	503 zł
	AP	9 464 zł	17 292 zł	2 366 zł	4 323 zł
	BP	106 808 zł	124 028 zł	26 702 zł	31 007 zł

14.2.7.5. Koszty monitorowania kardiologicznego

Ze względu na możliwość wystąpienia kardiologicznych zdarzeń niepożądanych podczas terapii ponatinibem w ramach analizy uwzględniono dodatkowo koszt monitorowania kardiologicznego. Założono, że każdy pacjent leczony ponatinibem odbywa jedną wizytę miesięcznie u kardiologa, podczas której odbywa się badanie echokardiografem. Koszt wizyty oszacowano na podstawie Zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r.

w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [62] (Tabela 59).

Tabela 59.
Koszt monitorowania kardiologicznego

Świadczenie	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt wizyty	Liczba wizyt na cykl	Koszt na cykl
W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu	10	10,00 zł	100 zł	3	300 zł

Dodatkowo w ramach monitorowania w ramach programu lekowego tylko u chorych z wyjściowo nieprawidłowym wynikiem lipidogramu wykonywany jest on przez pierwsze 2 miesiące leczenia co 14 dni, a następnie do czasu uzyskania całkowitej remisji hematologicznej co 30 dni lub zgodnie ze wskazaniami medycznymi, po uzyskaniu remisji hematologicznej co 90 dni. Koszty te są uwzględnione w ramach świadczenia *Diagnostyka w programie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej* (rozd. 14.2.7.4).

14.2.7.6. Leczenie zdarzeń niepożądanych

W celu obliczenia kosztów związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych korzystano z Zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [62], Zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [69] oraz Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 roku [56].

Ból w jamie brzusznej w stopniu 3/4 WHO

W celu wyznaczenia kosztu leczenia epizodu bólu jamy brzusznej w stopniu 3/4 uwzględniono koszty hospitalizacji związanej z tym leczeniem oraz koszty leków.

W analizie nie uwzględniono dodatkowych wizyt ambulatoryjnych, zakładając, że ewentualna diagnostyka tego zdarzenia odbywają się w ramach monitorowania leczenia związanego z programem lekowym.

Hospitalizacje

Wyznaczono koszt hospitalizacji związanej z leczeniem epizodu bólu jamy brzusznej w 3/4 stopniu WHO. W tym celu wykorzystano dane z badania ankietowego, do których przypisano następnie koszty odpowiednich grup JGP [69] (Tabela 60, Tabela 61).

Tabela 60.
Grupy JGP przypisane pacjentom hospitalizowanym poza programem lekowym w leczeniu chorób jamy brzusznej w stopniu 3/4 WHO

Kod produktu	Kod JGP	Nazwa JGP	Wartość punktowa hospitalizacji	Liczba dni pobytu finansowana grupą	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą
5.51.01.0006046	F46	Choroby jamy brzusznej	31	15	4

Tabela 61.
Koszt leczenia w ramach uwzględnionych grup JGP – ból w jamie brzusznej

Nazwa JGP	Wartość punktowa hospitalizacji	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą	Cena za punkt NFZ	Koszt hospitalizacji rozliczanej grupą JGP	Koszt osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą
Choroby jamy brzusznej	31	4	52,00 zł	1 612,00 zł	208 zł

Koszt hospitalizacji oszacowano, wykorzystując informacje na temat liczby hospitalizacji na epizod i średniego czasu trwania pojedynczej hospitalizacji w danym wskazaniu, przekazane przez ankietowanych ekspertów (Tabela 62).

Tabela 62.
Koszt hospitalizacji rozliczanych poza programem lekowym w leczeniu chorób jamy brzusznej w stopniu 3/4 WHO

Nazwa JGP	Liczba hospitalizacji/epizod	Średni czas trwania pojedynczej hospitalizacji	Średni koszt hospitalizacji/epizod
Choroby jamy brzusznej	1	7-10	1 612,00 zł

Leki

Wyznaczono koszt leków związany z leczeniem epizodu bólu jamy brzusznej w 3/4 stopniu WHO. W tym celu wykorzystano dane z badania ankietowego. Ankietowani eksperci wskazali dwa leki w tym zastosowaniu: inhibitory pompy protonowej oraz domperidon. Domperidon nie jest w Polsce lekiem refundowanym, z tego względu analiza kosztów obejmuje jedynie koszty stosowania inhibitorów pompy protonowej. Koszty terapii zostały oszacowane w oparciu o informacje na temat dawkowania pochodzące z ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów oraz na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 28 października 2015 roku [56] z uwzględnieniem danych sprzedażowych [60] (Tabela 63).

Tabela 63.
Koszty leków w leczeniu chorób jamy brzusznej w stopniu 3/4 WHO

Lek	Dawka	Czas leczenia [dni]	Koszt za 100 mg		Całkowity koszt leków	
			Perspektywa NFZ + MZ	Perspektywa NFZ + MZ + pacjent	Perspektywa NFZ + MZ	Perspektywa NFZ + MZ + pacjent
Inhibitory pompy protonowej	20–40 mg ^a	21–28 ^b	0,80 zł	2,35 zł	5,87 zł	17,42 zł

a) przyjęto średnią wartość (30 mg); b) przyjęto średnią wartość (24,5 dni)

Podsumowanie

W poniższej tabeli (Tabela 64) zestawiono średnie koszty związane z leczeniem epizodu bólu jamy brzusznej w stopniu 3/4 WHO.

Tabela 64.
Koszty leczenia chorób jamy brzusznej w stopniu 3/4 WHO

Kategoria	Średni koszt leczenia bólu jamy brzusznej	
	Perspektywa NFZ + MZ	Perspektywa NFZ + MZ + pacjent
Hospitalizacje	1 612,00 zł	1 612,00 zł
Leki	5,87 zł	17,42 zł
Łączny koszt	1 617,87 zł	1 629,42 zł

Biegunka w stopniu 3/4 WHO

W celu wyznaczenia kosztu leczenia epizodu biegunki w stopniu 3/4 uwzględniono koszty hospitalizacji związanej z tym leczeniem oraz koszty leków.

Nie uwzględniono dodatkowych wizyt ambulatoryjnych, zakładając, że ewentualna diagnostyka tego zdarzenia odbywa się w ramach monitorowania leczenia związanego z programem lekowym.

Hospitalizacje

Wyznaczono koszt hospitalizacji związanej z leczeniem epizodu biegunki w 3/4 stopniu WHO. W tym celu wykorzystano dane z badania ankietowego, do których przypisano następnie koszty odpowiednich grup JGP [69] (Tabela 65, Tabela 66).

Tabela 65.
Grupy JGP przypisane pacjentom hospitalizowanym poza programem lekowym w leczeniu biegunki w stopniu 3/4 WHO

Kod produktu	Kod JGP	Nazwa JGP	Wartość punktowa hospitalizacji	Liczba dni pobytu finansowana grupą	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą
5.51.01.0006046	F46	Choroby jamy brzusznej	31	15	4
5.51.01.0006047	F47	Choroby infekcyjne jelit	31	11	4

Tabela 66.
Koszt leczenia w ramach uwzględnionych grup JGP – biegunka

Nazwa JGP	Wartość punktowa hospitalizacji	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą	Cena za punkt NFZ	Koszt hospitalizacji rozliczanej grupą JGP	Koszt osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą
Choroby jamy brzusznej	31	4	52,00 zł	1 612,00 zł	208 zł
Choroby infekcyjne jelit	31	4	52,00 zł	1 612,00 zł	208 zł

Koszt hospitalizacji oszacowano, wykorzystując informacje na temat liczby hospitalizacji na epizod i średniego czasu trwania pojedynczej hospitalizacji w danym wskazaniu, przekazane przez ankietowanych ekspertów (Tabela 67).

Tabela 67.
Koszt hospitalizacji rozliczanych poza programem lekowym w leczeniu biegunki w stopniu 3/4 WHO

Nazwa JGP	Liczba hospitalizacji/epizod	Średni czas trwania pojedynczej hospitalizacji	Średni koszt hospitalizacji/epizod
Choroby jamy brzusznej	1	7	1 612,00 zł
Choroby infekcyjne jelit	1	7	1 612,00 zł
Średni koszt hospitalizacji/epizod			1 612,00 zł

Leki

Biegunka wśród pacjentów leczonych TKI wywołana jest prawdopodobnie zablokowaniem receptora KIT, który ulega wysokiej ekspresji w komórkach Cajala przewodu pokarmowego, pełniących funkcję rozrusznika i mediujących czynność motoryczną jelit. Biegunka może być także efektem lokalnego działania drażniącego leku i łatwo poddawać się leczeniu. [74] Kontrolowanie biegunki u pacjentów leczonych TKI polega między innymi na stosowaniu odpowiedniej diety oraz leków przeciwbiegunkowych, tj. loperamid. [75, 76]

Ankietowani eksperci wskazali dwa leki w tym zastosowaniu: loperamid oraz antybiotyki tj. metronidazol. Metronidazol nie jest w Polsce lekiem refundowanym, nie został on zatem uwzględniony w analizie. Koszty terapii zostały oszacowane w oparciu o informacje na temat dawkowania pochodzące z ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów oraz na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 28 października 2015 [56].

Tabela 68.
Koszty leków w leczeniu biegunki w stopniu 3/4 WHO

Lek	Dawka	Czas leczenia [dni]	Koszt za 100 mg		Całkowity koszt leków	
			Perspektywa NFZ + MZ	Perspektywa NFZ + MZ + pacjent	Perspektywa NFZ + MZ	Perspektywa NFZ + MZ + pacjent
Loperamid	2 - 8 mg ^a	7	6,30 zł	12,62 zł	2,21 zł	4,42 zł

a) przyjęto środkową wartość (5 mg)

Podsumowanie

W tabeli poniżej zestawiono średnie koszty związane z leczeniem epizodu biegunki w stopniu 3/4 WHO.

Tabela 69.
Koszty leczenia biegunki w stopniu 3/4 WHO

Kategoria	Średni koszt leczenia biegunki	
	Perspektywa NFZ + MZ	Perspektywa NFZ + MZ + pacjent
Hospitalizacje	1 612,00 zł	1 612,00 zł
Leki	2,21 zł	4,42 zł
Łączny koszt	1 614,21 zł	1 616,42 zł

Hipofosfatemia w stopniu 3/4 WHO

W przypadku hipofosfatemii leczenie polega na usunięciu odwracalnych przyczyn niedoboru i uzupełnieniu fosforanów poprzez zwiększenie podaży produktów spożywczych zawierających fosforany [77]. Według ankietowanych ekspertów w leczeniu hipofosfatemii nie stosuje się żadnych leków ani hospitalizacji. Z tego względu w niniejszej analizie koszty leczenia hipofosfatemii zostały przyjęte na poziomie 0 zł.

Zwiększona aktywność lipazy w stopniu 3/4 WHO

W przypadku powstałej w wyniku terapii CML zwiększonej aktywności lipazy w stopniu 3. i powyżej, zaleca się odstawienie leków do momentu obniżenia stężenia lipazy we krwi. [75, 78, 79] Według ankietowanych ekspertów w leczeniu zwiększonej aktywności lipazy nie stosuje się żadnych leków ani hospitalizacji. Z tego względu w niniejszej analizie koszty leczenia zwiększonej aktywności lipazy zostały przyjęte na poziomie 0 zł.

Hiperglikemia w stopniu 3/4 WHO

Hiperglikemia u pacjentów z CML najczęściej występuje przy terapii nilotynibem. Zazwyczaj epizody są łagodne, przemijające i łatwe do wyleczenia [80]. Zgodnie z publikacją Lewandowski 2013 [78] w przypadku hiperglikemii >3. stopnia nasilenia należy przerwać terapię do momentu poprawy do

≤1. stopnia. Na tej podstawie w niniejszej analizie założono, że w przypadku epizodu ciężkiej hiperglikemii nie stosuje się żadnych leków ani hospitalizacji, a koszt związany z leczeniem tego zdarzenia niepożądanego został przyjęty na poziomie 0 zł.

Zapalenie trzustki w stopniu 3/4 WHO

W celu wyznaczenia kosztu leczenia epizodu zapalenia trzustki w stopniu 3/4 uwzględniono koszt hospitalizacji związanej leczeniem.

W analizie nie uwzględniono leczenia lekami z uwagi na fakt, że żaden lek nie został wskazany przez ankietowanych ekspertów. Nie uwzględniono również dodatkowych wizyt ambulatoryjnych, zakładając, że ewentualna diagnostyka tego zdarzenia odbywa się w ramach monitorowania leczenia związanego z programem lekowym.

Hospitalizacje

Wyznaczono koszt hospitalizacji związanej z leczeniem epizodu zapalenia trzustki w 3/4 stopniu WHO. W tym celu wykorzystano dane z badania ankietowego, do których przypisano następnie koszty odpowiednich grup JGP [69].

Tabela 70.
Grupy JGP przypisane pacjentom hospitalizowanym poza programem lekowym w leczeniu zapalenia trzustki w stopniu 3/4 WHO

Kod produktu	Kod JGP	Nazwa JGP	Wartość punktowa hospitalizacji	Liczba dni pobytu finansowana grupą	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą
5.51.01.0007037	G37	Ostre zapalenie trzustki	58	48	2

Tabela 71.
Koszt hospitalizacji rozliczanych poza programem lekowym w leczeniu zapalenia trzustki w stopniu 3/4 WHO

Nazwa JGP	Wartość punktowa hospitalizacji	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą	Cena za punkt NFZ	Koszt hospitalizacji rozliczanej grupą JGP	Koszt osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą
Ostre zapalenie trzustki	58	2	52,00 zł	3 016,00zł	104,00zł

Oszacowano koszt hospitalizacji, wykorzystując informacje na temat liczby hospitalizacji na epizod i średniego czasu trwania pojedynczej hospitalizacji w danym wskazaniu, przekazane przez ankietowanych lekarzy.

Tabela 72.
Koszt hospitalizacji rozliczanych poza programem lekowym w leczeniu zapalenia trzustki w stopniu 3/4 WHO

Nazwa JGP	Liczba hospitalizacji/epizod	Średni czas trwania pojedynczej hospitalizacji	Średni koszt hospitalizacji/epizod
Ostre zapalenie trzustki	1	14 - 21	3 016,00 zł
Średni koszt hospitalizacji/epizod			3 016,00 zł

Trombocytopenia w stopniu 3/4 WHO

W celu wyznaczenia kosztu leczenia epizodu trombocytopenii w stopniu 3/4 uwzględniono koszt hospitalizacji związanej z tym leczeniem, koszt trepanobiopsji szpiku oraz koszt transfuzji krwinek płytkowych.

Założono, że pacjenci w przypadku wystąpienia trombocytopenii nie stosują żadnych leków (zgodnie z opinią ekspertów). Nie uwzględniono również dodatkowych wizyt ambulatoryjnych, zakładając, że ewentualna diagnostyka tego zdarzenia odbywają się w ramach monitorowania leczenia związanego z programem lekowym.

Hospitalizacje

Wyznaczono koszt hospitalizacji związanej z leczeniem epizodu trombocytopenii w 3/4 stopniu WHO. W tym celu wykorzystano dane z badania ankietowego, do których przypisano następnie koszty odpowiednich grup JGP [69, 81] (Tabela 73, Tabela 74). Zgodnie z opinią ekspertów, w analizie przyjęto, iż trepanobiopsja szpiku będzie wykonywana w ramach hospitalizacji jednodniowej (grupa JGP S04 *Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni*).

Tabela 73.
Grupy JGP przypisane pacjentom hospitalizowanym poza programem lekowym w leczeniu trombocytopenii w stopniu 3/4 WHO

Kod produktu	Kod JGP	Nazwa JGP	Wartość punktowa hospitalizacji	Liczba dni pobytu finansowana grupą	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą
5.51.01.0016004	S04	Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego <2 dni	15	-	-
5.51.01.0016003	S03	Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	49	4	15
5.51.01.0016006	S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	11	-	-

Tabela 74.
Koszty jednostkowe leczenia w ramach uwzględnionych grup JGP – trombocytopenia

Nazwa JGP	Wartość punktowa hospitalizacji	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą	Cena za punkt NFZ	Koszt hospitalizacji rozliczanej grupą JGP	Koszt osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą
Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni	15	-	52,00 zł	780,00 zł	-
Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	49	15	52,00 zł	2 548,00 zł	780,00 zł
Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	11	-	52,00 zł	572,00 zł	-

Koszt hospitalizacji w ramach poszczególnych grup JGP oszacowano, wykorzystując informacje na temat liczby hospitalizacji na epizod i średniego czasu trwania pojedynczej hospitalizacji w danym wskazaniu, przekazane przez ankietowanych ekspertów (Tabela 75).

Tabela 75.
Koszty leczenia w ramach uwzględnionych grup JGP – trombocytopenia

Nazwa JGP	Liczba hospitalizacji/epizod	Średni czas trwania pojedynczej hospitalizacji ^b	Średni koszt hospitalizacji/epizod
Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni	1	1	780,00 zł
Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	1	7-10 ^a	6 058,00 zł
Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia			572,00 zł

a) przyjęto środkową wartość (8,5); b) na podstawie opinii ekspertów

Średni koszt hospitalizacji wielodniowych związanych z leczeniem trombocytopenii oszacowano wykorzystując dane dotyczące liczby hospitalizacji w ciągu roku według katalogu JGP dla danej grupy i rozpoznania związanego z trombocytopenią [81].

Całkowity koszt hospitalizacji wielodniowych związanych z leczeniem trombocytopenii przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 76). Ze względu na możliwość hospitalizacji pacjentów z trombocytopenią w ramach różnych rozpoznań, średni koszt hospitalizacji wyznaczono jako średni ważony koszt z uwzględnionych grup JGP przy uwzględnieniu liczby wszystkich hospitalizacji potencjalnie związanych z trombocytopenią. Należy jednak mieć na uwadze, że:

- pacjenci z rozpoznaniem CML tylko w niewielkiej części są hospitalizowani z powodu trombocytopenii, zatem średni koszt hospitalizacji jest zawyżony;
- nie wszyscy pacjenci z pozostałymi rozpoznaniem cierpieli z powodu trombocytopenii związanej z leczeniem TKI w ramach CML, zatem średni koszt hospitalizacji jest zaniżony.

W konsekwencji, ze względu na brak dokładnych danych na temat liczby hospitalizacji związanych bezpośrednio z trombocytopenią jako powikłaniem w leczeniu CML, wiarygodność oszacowanych kosztów jest ograniczona.

Tabela 76.
Koszty hospitalizacji wielodniowych – trombocytopenia

Nazwa JGP	Rozpoznanie	Liczba hospitalizacji w ciągu roku	Średni koszt hospitalizacji/epizod
Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	Nieokreślona małopłytkowość	662	572,00 zł
	Samoistna plamica małopłytkowa	597	572,00 zł
	Małopłytkowość wtórna	530	572,00 zł
Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	CML	376	6 058,00 zł
Średni koszt			1 524,76 zł

Transfuzja krwinek płytkowych

W analizie założono, że u 50% pacjentów z trombocytopenią wykonywana jest transfuzja płytek krwi.

U chorych na nowotwory, u których przewidywane są wielokrotne transfuzje, wskazane jest stosowanie ubogoleukocytarnych koncentratów krwinek płytkowych. [70, 71] Dlatego w analizie uwzględniono koszty przetoczenia tylko ubogoleukocytarnych koncentratów tego składnika krwi. Obecnie dostępne są dwa świadczenia finansowane ze środków publicznych obejmujące przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych – uzyskanych metodą aferezy lub z krwi pełnej. [69] Zgodnie z publikacją Łętowska 2006 [70] oraz *Wytycznymi w zakresie leczenia krwią i jej składnikami oraz produktami krwiopochodnymi w podmiotach leczniczych* [71], zazwyczaj jednorazowo przetacza się 4–6 jednostek koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej lub 1 koncentrat krwinek płytkowych z aferezy (odpowiadający 5 pojedynczym jednostkom koncentratu krwinek płytkowych). W analizie przyjęto, że pojedyncza transfuzja koncentratu krwinek płytkowych odbywa się przy wykorzystaniu 5 jednostek koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej lub 1 koncentratu krwinek płytkowych z aferezy.

Koszty jednostkowe transfuzji krwinek płytkowych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 77). Przyjęto, że transfuzje będą rozliczane w ramach uwzględnionych już hospitalizacji, nie uwzględniono zatem dodatkowego kosztu świadczenia „Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin”.

Tabela 77.
Koszty jednostkowe transfuzji krwinek czerwonek oraz krwinek płytkowych

Rodzaj transfuzji	Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt jednostki	Liczba jednostek	Koszt jednej transfuzji
Przetoczenie koncentratu płytek krwi	5.53.01.0000942	Przetoczenie koncentratu/ ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z aferezy	21,37	52,00 zł	1 111,24 zł	1,00	1 111,24 zł
	5.53.01.0001456	Przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej	4,24	52,00 zł	220,48 zł	5,00	1 102,40 zł
Średnia							1 106,82 zł

Podsumowanie

W poniższej tabeli zestawiono koszty związane z leczeniem trombocytopenii (Tabela 78).

Tabela 78.
Koszty leczenia trombocytopenii – podsumowanie

Kategoria	Koszt
Trepanobiopsja szpiku – hospitalizacja jednodniowa	780,00 zł
Hospitalizacje wielodniowe	1 524,76 zł
Transfuzja płytek krwi (50% pacjentów)	553,41 zł
Łączny koszt	2 858,17 zł

Neutropenia w stopniu 3/4 WHO

W celu wyznaczenia kosztu leczenia epizodu neutropenii w stopniu 3/4 uwzględniono koszt hospitalizacji związanej z tym leczeniem oraz koszt trepanobiopsji szpiku.

Założono, że pacjenci w przypadku wystąpienia neutropenii nie stosują żadnych leków (zgodnie z opinią ekspertów). Nie uwzględniono również dodatkowych wizyt ambulatoryjnych, zakładając, że ewentualna diagnostyka tego zdarzenia odbywa się w ramach monitorowania związanego z programem lekowym.

Hospitalizacje

Wyznaczono koszt hospitalizacji pacjentów związany z leczeniem epizodu neutropenii w 3/4 stopniu WHO. W tym celu wykorzystano dane z badania ankietowego, do których przypisano następnie koszty odpowiednich grup JGP [69, 81]. Zgodnie z opinią ekspertów, w analizie przyjęto, iż trepanobiopsja szpiku będzie wykonywana w ramach hospitalizacji jednodniowej (grupa JGP S04 *Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni*).

Tabela 79.
Grupy JGP przypisane pacjentom hospitalizowanym poza programem lekowym w leczeniu neutropenii w stopniu 3/4 WHO

Kod produktu	Kod JGP	Nazwa JGP	Wartość punktowa hospitalizacji	Liczba dni pobytu finansowana grupą	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą
5.51.01.0016004	S04	Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego <2 dni	15	-	-
5.51.01.0016003	S03	Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	49	4	15
5.51.01.0016006	S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	11	-	-
5.51.01.0016052	S52	Niedobory odporności inne niż HIV/ AIDS	49	16	6

Tabela 80.
Koszty jednostkowe leczenia w ramach uwzględnionych grup JGP – neutropenia

Nazwa JGP	Wartość punktowa hospitalizacji	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą	Cena za punkt NFZ	Koszt hospitalizacji rozliczanej grupą JGP	Koszt osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą
Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni	15	-	52,00 zł	780,00 zł	-
Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	49	15	52,00 zł	2 548,00 zł	780,00 zł
Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	11	-	52,00 zł	572,00 zł	-
Niedobory odporności inne niż HIV/ AIDS	49	6	52,00 zł	2 548,00 zł	312,00 zł

Koszt hospitalizacji w ramach poszczególnych grup JGP oszacowano, wykorzystując informacje na temat liczby hospitalizacji na epizod i średniego czasu trwania pojedynczej hospitalizacji w danym wskazaniu, przekazane przez ankietowanych ekspertów (Tabela 81).

Tabela 81.
Koszty leczenia w ramach uwzględnionych grup JGP – neutropenia

Nazwa JGP	Liczba hospitalizacji/epizod ^b	Średni czas trwania pojedynczej hospitalizacji ^b	Średni koszt hospitalizacji/epizod
Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni	1	1	780,00 zł
Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	1	7-10 ^a	6 058,00 zł

Nazwa JGP	Liczba hospitalizacji/epizod ^b	Średni czas trwania pojedynczej hospitalizacji ^b	Średni koszt hospitalizacji/epizod
Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia			572,00 zł
Niedobory odporności inne niż HIV/AIDS			2 548,00 zł

a) przyjęto środkową wartość (8,5); b) na podstawie opinii ekspertów

Średni koszt hospitalizacji wielodniowych związanych z leczeniem neutropenii oszacowano wykorzystując dane dotyczące liczby hospitalizacji w ciągu roku według katalogu JGP dla danej grupy i rozpoznania związanego z neutropenią [81].

Całkowity koszt hospitalizacji wielodniowych związanych z leczeniem neutropenii przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 76). Ze względu na możliwość hospitalizacji pacjentów z neutropenią w ramach różnych rozpoznań, średni koszt hospitalizacji wyznaczono jako średni ważony koszt z uwzględnionych grup JGP przy uwzględnieniu liczby wszystkich hospitalizacji potencjalnie związanych z neutropenią. Należy jednak mieć na uwadze, że:

- pacjenci z rozpoznaniem CML tylko w niewielkiej części są hospitalizowani z powodu neutropenii, zatem średni koszt hospitalizacji jest zawyżony;
- nie wszyscy pacjenci z pozostałymi rozpoznaniem cierpieli z powodu neutropenii związanej z leczeniem TKI w ramach CML, zatem średni koszt hospitalizacji jest zaniżony.

W konsekwencji, ze względu na brak dokładnych danych na temat liczby hospitalizacji związanych bezpośrednio z neutropenią jako powikłaniem w leczeniu CML, wiarygodność oszacowanych kosztów jest ograniczona.

Tabela 82.
Koszty hospitalizacji wielodniowych – neutropenia

Nazwa JGP	Rozpoznanie	Liczba hospitalizacji w ciągu roku	Średni koszt hospitalizacji/epizod
Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	CML	376	6 058,00 zł
Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	Agranulocytoza	440	572,00 zł
Niedobory odporności inne niż HIV/AIDS	Nieokreślony niedobór odporności	1520	2 548,00 zł
Niedobory odporności inne niż HIV/AIDS	Inne określone niedobory odporności	815	2 548,00 zł
Średni koszt			2 690,91 zł

W poniższej tabeli zestawiono koszty związane z leczeniem neutropenii (Tabela 83).

Tabela 83.
Koszty leczenia neutropenii – podsumowanie

Kategoria	Koszt
Trepanobiopsja szpiku – hospitalizacja jednodniowa	780,00 zł
Hospitalizacje wielodniowe	2 690,91 zł
Łączny koszt	3 470,91 zł

Leukocytopenia w stopniu 3/4 WHO

W celu wyznaczenia kosztu leczenia epizodu leukocytopenii w stopniu 3/4 uwzględniono koszt hospitalizacji związanej z tym leczeniem oraz koszt trepanobiopsji szpiku.

Założenie, że pacjenci w przypadku wystąpienia leukocytopenii nie stosują żadnych leków (zgodnie z opinią ekspertów). Nie uwzględniono również dodatkowych wizyt ambulatoryjnych, zakładając, że ewentualna diagnostyka tego zdarzenia odbywa się w ramach monitorowania związanego z programem lekowym.

Hospitalizacje

Wyznaczono koszt hospitalizacji związanej z leczeniem epizodu leukocytopenii w 3/4 stopniu WHO. W tym celu wykorzystano dane z badania ankietowego, do których przypisano następnie koszty odpowiednich grup JGP [69, 81]. Zgodnie z opinią ekspertów, w analizie przyjęto, iż trepanobiopsja szpiku będzie wykonywana w ramach hospitalizacji jednodniowej (grupa JGP S04 *Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni*).

Tabela 84.
Grupy JGP przypisane pacjentom hospitalizowanym poza programem lekowym w leczeniu leukocytopenii w stopniu 3/4 WHO

Kod produktu	Kod JGP	Nazwa JGP	Wartość punktowa hospitalizacji	Liczba dni pobytu finansowana grupą	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą
5.51.01.0016004	S04	Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego <2 dni	15	-	-
5.51.01.0016003	S03	Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	49	4	15
5.51.01.0016006	S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	11	-	-
5.51.01.0016052	S52	Niedobory odporności inne niż HIV/ AIDS	49	16	6

Tabela 85.
Koszty jednostkowe leczenia w ramach uwzględnionych grup JGP – leukocytopenia

Nazwa JGP	Wartość punktowa hospitalizacji	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą	Cena za punkt NFZ	Koszt hospitalizacji rozliczanej grupą JGP	Koszt osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą
Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni	15	-	52,00 zł	780,00 zł	-
Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	49	15	52,00 zł	2 548,00 zł	780,00 zł
Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	11	-	52,00 zł	572,00 zł	-
Niedobory odporności inne niż HIV/ AIDS	49	6	52,00 zł	2 548,00 zł	312,00 zł

Koszt hospitalizacji w ramach poszczególnych grup JGP oszacowano, wykorzystując informacje na temat liczby hospitalizacji na epizod i średniego czasu trwania pojedynczej hospitalizacji w danym wskazaniu, przekazane przez ankietowanych ekspertów (Tabela 86).

Tabela 86.
Koszty leczenia w ramach uwzględnionych grup JGP – leukocytopenia

Nazwa JGP	Liczba hospitalizacji/epizod ^b	Średni czas trwania pojedynczej hospitalizacji ^b	Średni koszt hospitalizacji/epizod
Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni	1	1	780,00 zł
Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia			6 058,00 zł
Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	1	7-10 ^a	572,00 zł
Niedobory odporności inne niż HIV/ AIDS			2 548,00 zł

a) przyjęto środkową wartość (8,5); b) na podstawie opinii ekspertów

Średni koszt hospitalizacji wielodniowych związanych z leczeniem neutropenii oszacowano wykorzystując dane dotyczące liczby hospitalizacji w ciągu roku według katalogu JGP dla danej grupy i rozpoznania związanego z neutropenią [81].

Całkowity koszt hospitalizacji wielodniowych związanych z leczeniem leukocytopenii przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 87). Ze względu na możliwość hospitalizacji pacjentów z leukocytopenią w ramach różnych rozpoznań, średni koszt hospitalizacji wyznaczono jako średni ważony koszt z uwzględnionych grup JGP przy uwzględnieniu liczby wszystkich hospitalizacji potencjalnie związanych z leukocytopenią. Należy jednak mieć na uwadze, że:

- pacjenci z rozpoznaniem CML tylko w niewielkiej części są hospitalizowani z powodu leukocytopenii, zatem średni koszt hospitalizacji jest zawyżony;
- nie wszyscy pacjenci z pozostałymi rozpoznaniem cierpieli z powodu leukocytopenii związanej z leczeniem TKI w ramach CML, zatem średni koszt hospitalizacji jest zaniżony.

W konsekwencji, ze względu na brak dokładnych danych na temat liczby hospitalizacji związanych bezpośrednio z leukocytopenią jako powikłaniem w leczeniu CML, wiarygodność oszacowanych kosztów jest ograniczona.

Tabela 87.
Koszty hospitalizacji wielodniowych – leukocytopenia

Nazwa JGP	Rozpoznanie	Liczba hospitalizacji w ciągu roku	Średni koszt hospitalizacji/epizod
Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	Choroby krwi i narządów krwiotwórczych, nie określone	407	572,00 zł
Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	CML	376	6 058,00 zł
Niedobory odporności inne niż HIV/AIDS	Nieokreślony niedobór odporności	1520	2 548,00 zł
Niedobory odporności inne niż HIV/AIDS	Inne określone niedobory odporności	815	2 548,00 zł
Średni koszt			2 713,34 zł

W poniższej tabeli zestawiono koszty związane z leczeniem leukocytopenii (Tabela 88).

Tabela 88.
Koszty leczenia leukocytopenii – podsumowanie

Kategoria	Koszt
Trepanobiopsja szpiku – hospitalizacja jednodniowa	780,00 zł
Hospitalizacje wielodniowe	2 713,34zł
Łączny koszt	3 493,34zł

Anemia w stopniu 3/4 WHO

W celu wyznaczenia kosztu leczenia epizodu anemii w stopniu 3/4 WHO uwzględniono koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych (KKC) oraz koszt związanej z nim hospitalizacji – zgodnie z opinią ekspertów w przypadku ostrej anemii, gdy konieczna jest transfuzja krwi niezbędna jest 3-dniowa hospitalizacja.

Założenie, że pacjenci w przypadku wystąpienia anemii nie stosują żadnych leków (zgodnie z opinią ekspertów). Nie uwzględniono również dodatkowych wizyt ambulatoryjnych, zakładając, że

ewentualna diagnostyka tego zdarzenia odbywa się w ramach monitorowania związanego z programem lekowym.

Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych (KKC)

U chorych na nowotwory wskazane jest stosowanie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek czerwonych [71]. Przyjęto, że liczba przetoczonych jednostek to 2 jednostki [72, 73]. Koszt przetoczenia krwinek czerwonych określono na podstawie Zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ [69]. Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 89).

Tabela 89.
Koszty związane z przetoczeniem koncentratu krwinek czerwonych

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu NFZ	Koszt świadczenia
5.53.01.0001455	Przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek czerwonych	5,06	52,00 zł	263,12 zł
Koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych (2 jednostki)				526,24 zł

Hospitalizacje

Zgodnie z opinią ekspertów uwzględniono jedynie hospitalizacje związane z przetoczeniem KKC – rozliczone jako *Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin* na podstawie Zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ [69] (Tabela 90).

Tabela 90.
Koszt hospitalizacji związanych z przetoczeniem KKC

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena za punkt	Koszt świadczenia
5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	5	52,00 zł	260,00 zł

Podsumowanie

W poniższej tabeli (Tabela 91) zestawiono średnie koszty związane z leczeniem epizodu anemii w stopniu 3/4 WHO.

Tabela 91.
Koszty leczenia epizodu anemii w stopni 3/4 WHO

Kategoria	Średni koszt przypadający na epizod anemii
Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych	526,24 zł
Hospitalizacje	260,00 zł
Łączny koszt	786,24 zł

Ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe

W celu wyznaczenia kosztu leczenia epizodu związanego z ciężkimi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi uwzględniono następujące kategorie:

- koszt hospitalizacji,
- koszt dodatkowych wizyt ambulatoryjnych.

W analizie nie uwzględniono kosztów leków, ponieważ żaden lek nie został wskazany przez ankietowanych lekarzy. Ponadto szeroki zakres zdarzeń sercowo-naczyniowych uniemożliwia szczegółowe określenie stosowanych leków oraz ich dawkowania, a co za tym idzie, wiarygodne wyznaczenie ich kosztów.

Założono, że koszty dodatkowych procedur diagnostycznych są uwzględnione w koszcie hospitalizacji lub koszcie dodatkowych wizyt ambulatoryjnych, nie zostały więc uwzględnione oddzielnie.

Hospitalizacje

W celu określenia kosztu hospitalizacji wykorzystano dane z badania ankietowego, do których przypisano następnie koszty odpowiednich grup JGP [69, 81]. W badaniu PACE [82] wśród powikłań sercowo-naczyniowych jako najczęściej występujące raportowano:

- dusznicę bolesną,
- zawał mięśnia sercowego,
- chorobę niedokrwienną serca,
- ostre zespoły wieńcowe,
- zwężenie tętnicy wieńcowej,
- kardiomiopatię niedokrwienną,
- dyskomfort w klatce piersiowej.

W poniższej tabeli zestawiono grupy JGP, które przypisano pacjentom w ramach niniejszej analizy (Tabela 92).

Tabela 92.
Grupy JGP przypisane pacjentom hospitalizowanym poza programem lekowym w leczeniu ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych

Kod produktu	Kod JGP	Nazwa JGP	Wartość punktowa hospitalizacji	Liczba dni pobytu finansowana grupą	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą
5.51.01.0005002	E02	Inne zabiegi kardiochirurgiczne > 17 r.ż. *	404	34	6
5.51.01.0005004	E04	Pomostowanie naczyń wieńcowych z plastyką *	654	23	6
5.51.01.0005005	E05	Pomostowanie naczyń wieńcowych > 69 r.ż. lub z pw *	404	23	6
5.51.01.0005006	E06	Pomostowanie naczyń wieńcowych < 70 r.ż. bez pw *	383	23	6

Kod produktu	Kod JGP	Nazwa JGP	Wartość punktowa hospitalizacji	Liczba dni pobytu finansowana grupą	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą
5.51.01.0005007	E07	Pomostowanie naczyń wieńcowych > 75 r.ż. i > 16 dni*	429	23	6
5.51.01.0005010	E10	OZW - diagnostyka inwazyjna *	89	-	-
5.51.01.0005011	E11	OZW - leczenie inwazyjne dwuetapowe > 3 dni *	316	13	6
5.51.01.0005012	E12	OZW - leczenie inwazyjne złożone *	264	13	6
5.51.01.0005013	E13	OZW - leczenie inwazyjne > 3 dni *	236	13	6
5.51.01.0005014	E14	OZW - leczenie inwazyjne < 4 dni *	180	-	-
5.51.01.0005016	E16	OZW > 69 r.ż. lub z pw	55	19	4
5.51.01.0005017	E17	OZW < 70 r.ż.	37	14	4
5.51.01.0005018	E18	OZW bez uniesienia ST	30	11	4
5.51.01.0005019	E19	OZW - leczenie z zastosowaniem leku trombolitycznego drugiej/ trzeciej generacji	135	19	4
5.51.01.0005020	E20	Angioplastyka wieńcowa z implantacją nie mniej niż 2 stentów DES *	295	-	-
5.51.01.0005023	E23	Angioplastyka wieńcowa z implantacją DES *	245	-	-
5.51.01.0005024	E24	Angioplastyka z implantacją nie mniej niż dwóch stentów lub wielonaczyniowa *	150	-	-
5.51.01.0005025	E25	Angioplastyka z zastosowaniem jednego stentu i inne zabiegi *	124	-	-
5.51.01.0005026	E26	Angioplastyka wieńcowa balonowa *	96	-	-
5.51.01.0005027	E27	Koronarografia i inne zabiegi inwazyjne *	32	-	-
5.51.01.0005034	E34	Wszczepienie/ wymiana kardiowertera-defibrylatora jedno-/ dwujamowego *	512	-	-
5.51.01.0005036	E36	Wszczepienie/ wymiana CRT-D > 17 r.ż.*	769	-	-
5.51.01.0005037	E37	Reperacja/ repozycja/ rewizja/ wymiana elektrody/ układu stymulującego/ kardiowertera-defibrylatora *	59	-	-
5.51.01.0005056	E56	Choroba niedokrwienna serca > 69 r.ż. lub z pw	40	-	-
5.51.01.0005057	E57	Choroba niedokrwienna serca > 17 r.ż. < 70 r.ż. bez pw	31	-	-

Koszt hospitalizacji oszacowano na podstawie opinii ekspertów dotyczących liczby hospitalizacji i średniego czasu trwania pojedynczej hospitalizacji oraz na podstawie danych z badania PACE (stan na 6 stycznia 2014) dotyczących częstości występowania poszczególnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (Tabela 93).

Tabela 93.
Koszt hospitalizacji rozliczanych poza programem lekowym w leczeniu ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych

Zdarzenie	Średni koszt hospitalizacji/epizod	Odsetek pacjentów wśród pacjentów z ciężkimi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi
Dusznicza bolesna	5 920,14 zł	■
Zawał mięśnia sercowego	9 781,65 zł	■
Choroba niedokrwienna serca	5 920,14 zł	■
Ostre zespoły wieńcowe	5 920,14 zł	■
Zwężenie tętnicy wieńcowej	5 920,14 zł	■
Dyskomfort w klatce piersiowej	5 920,14 zł	■
Kardiomiopatia niedokrwienna	17 717,38 zł	■
	7 856,49 zł	

Dodatkowe wizyty ambulatoryjne związane z leczeniem ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych

W kolejnym etapie wyznaczono koszt związany z dodatkowymi wizytami specjalistycznymi. Według ekspertów ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe wymagają czterech wizyt ambulatoryjnych. Założono, że wizyty te mogą zostać rozliczone jako świadczenie pohospitalizacyjne [62], obejmujące ocenę przebiegu procesu leczenia po zakończeniu hospitalizacji w wynikającym z niej zakresie (Tabela 94).

Tabela 94.
Koszty wizyt specjalistycznych – zdarzenia sercowo-naczyniowe

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena za punkt NFZ	Koszt świadczenia
5.30.00.0000001	Świadczenie pohospitalizacyjne	4,0	10 zł	40,00 zł
Koszt świadczenia obejmujący wszystkie potrzebne wizyty				160,00 zł

Podsumowanie

W tabeli poniżej (Tabela 95) zestawiono średnie koszty związane z leczeniem epizodu zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Tabela 95.
Koszty leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych

Kategoria	Średni koszt przypadający na epizod zdarzenia sercowo-naczyniowego
Hospitalizacje	7 856,49 zł
Dodatkowe wizyty ambulatoryjne	160,00 zł
Łączny koszt	8 016,49 zł

Ciężkie zdarzenia mózgowo-naczyniowe

W celu wyznaczenia kosztu leczenia epizodu związanego z ciężkimi zdarzeniami mózgowo-naczyniowymi uwzględniono następujące elementy:

- koszt hospitalizacji,
- koszt dodatkowych wizyt ambulatoryjnych.

W analizie nie uwzględniono kosztów leków, ponieważ żaden lek nie został wskazany przez ankietowanych lekarzy. Ponadto szeroki zakres zdarzeń mózgowo-naczyniowych uniemożliwia szczegółowe określenie stosownych leków oraz ich dawkowania, a co za tym idzie, wiarygodne wyznaczenie ich kosztów.

Koszty dodatkowych procedur diagnostycznych są uwzględnione w koszcie hospitalizacji lub koszcie dodatkowych wizyt ambulatoryjnych, nie zostały więc uwzględnione oddzielnie.

Hospitalizacje

W celu określenia kosztu hospitalizacji wykorzystano dane z badania ankietowego, do których przypisano następnie koszty odpowiednich grup JGP [69, 81]. W badaniu PACE [82] wśród powikłań mózgowo-naczyniowych jako najczęściej występujące raportowano:

- udar mózgu,
- zawał mózgu,
- przemijający atak niedokrwienny,
- zwężenie tętnic szyjnych;
- niedokrwienie mózgu,
- afazja,
- zwężenie tętnic mózgowych.

W poniższej tabeli zestawiono grupy JGP, które przypisano pacjentom w ramach niniejszej analizy (Tabela 96).

Tabela 96.
Grupy JGP przypisane pacjentom hospitalizowanym poza programem lekowym w leczeniu ciężkich zdarzeń mózgowo-naczyniowych

Kod produktu	Kod JGP	Nazwa JGP	Wartość punktowa hospitalizacji	Liczba dni pobytu finansowana grupą	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą
5.51.01.0001045	A45	Choroby naczyń mózgowych - leczenie zachowawcze	59	28	4
5.51.01.0001046	A46	Przemijające niedokrwienie mózgu	37	14	3
5.51.01.0001047	A47	Przemijające niedokrwienie mózgu - rozszerzona diagnostyka	74	15	6
5.51.01.0001051	A51	Udar mózgu - leczenie trombolityczne > 7 dni w oddziale udarowym	242	36	6
5.51.01.0001050	A50	Udar mózgu - leczenie	37	27	4
5.51.01.0001049	A49	Udar mózgu - leczenie > 3 dni	77	27	3
5.51.01.0001048	A48	Kompleksowe leczenie udarów mózgu > 7 dni w oddziale udarowym	162	36	6
5.51.01.0001088	A87A	Inne choroby układu nerwowego > 17 r.ż.	31	15	4

Koszt hospitalizacji oszacowano na podstawie opinii ekspertów dotyczących liczby hospitalizacji i średniego czasu trwania pojedynczej hospitalizacji oraz na podstawie danych z badania PACE (stan na 6 stycznia 2014) dotyczących częstości występowania poszczególnych zdarzeń mózgowo-naczyniowych (Tabela 97).

Tabela 97.
Koszt hospitalizacji rozliczanych poza programem lekowym w leczeniu ciężkich zdarzeń mózgowo-naczyniowych

Zdarzenie	Średni koszt hospitalizacji/epizod	Odsetek pacjentów wśród pacjentów z ciężkimi zdarzeniami mózgowo-naczyniowymi
Udar mózgu	3 802,65 zł	■
Zawał mózgu	6 709,29 zł	■
Przemijający atak niedokrwienno	3 168,56 zł	■
Zwężenie tętnic szyjnych	3 068,00 zł	■
Niedokrwienie mózgu	1 612,00 zł	■
Zwężenie tętnic mózgowych	3 068,00 zł	■
	3 845,80 zł	

Dodatkowe wizyty ambulatoryjne związane z leczeniem ciężkich zdarzeń mózgowo-naczyniowych

W kolejnym etapie wyznaczono koszt związany z dodatkowymi wizytami specjalistycznymi. Według ekspertów ciężkie zdarzenia mózgowo-naczyniowe wymagają czterech wizyt ambulatoryjnych. Założono, że wizyty te mogą zostać rozliczone jako świadczenie pohospitalizacyjne [62], obejmujące ocenę przebiegu procesu leczenia po zakończeniu hospitalizacji w wynikającym z niej zakresie (Tabela 98).

Tabela 98.
Koszty wizyt specjalistycznych – zdarzenia mózgowo-naczyniowe

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena za punkt NFZ	Koszt świadczenia
5.30.00.0000001	Świadczenie pohospitalizacyjne	4,0	10 zł	40,00 zł
Koszt świadczenia obejmujący wszystkie potrzebne wizyty				160,00 zł

Podsumowanie

W tabeli poniżej (Tabela 99) zestawiono średnie koszty związane z leczeniem ciężkich zdarzeń mózgowo-naczyniowych.

Tabela 99.
Koszty leczenia ciężkich zdarzeń mózgowo-naczyniowych

Kategoria	Średni koszt przypadający na epizod zdarzenia mózgowo-naczyniowego
Hospitalizacje	3 845,80 zł
Dodatkowe wizyty ambulatoryjne	160,00 zł
Łączny koszt	4 005,80 zł

Zdarzenia w obrębie naczyń obwodowych

W celu wyznaczenia kosztu leczenia epizodu związanego ze zdarzeniami w obrębie naczyń obwodowych uwzględniono następujące elementy:

- koszt hospitalizacji,
- koszt dodatkowych wizyt ambulatoryjnych.

W analizie nie uwzględniono kosztów leków, ponieważ żaden lek nie został wskazany przez ankietowanych ekspertów. Ponadto szeroki zakres zdarzeń w obrębie naczyń obwodowych uniemożliwia szczegółowe określenie stosownych leków oraz ich dawkowania, a co za tym idzie, wiarygodne wyznaczenie ich kosztów.

Koszty dodatkowych procedur diagnostycznych są uwzględnione w koszcie hospitalizacji lub koszcie dodatkowych wizyt ambulatoryjnych, nie zostały więc uwzględnione oddzielnie.

Hospitalizacje

W celu określenia kosztu hospitalizacji wykorzystano dane z badania ankietowego, do których przypisano następnie koszty odpowiednich grup JGP [69, 81]. W badaniu PACE [82] wśród zdarzeń w obrębie naczyń obwodowych jako najczęściej występujące raportowano:

- chorobę okluzyjną tętnic obwodowych,
- chromanie przestankowe,
- zwężenie tętnic obwodowych,
- niedokrwienie obwodowe,
- martwicę kończyny,
- zaburzenia naczyń obwodowych,
- zawał śledziony.

W poniższych tabelach zestawiono grupy JGP, które przypisano pacjentom w ramach niniejszej analizy (Tabela 100, Tabela 101).

Tabela 100.
Grupy JGP przypisane pacjentom hospitalizowanym poza programem lekowym w leczeniu zdarzeń w obrębie naczyń obwodowych

Kod produktu	Kod JGP	Nazwa JGP	Wartość punktowa hospitalizacji	Liczba dni pobytu finansowana grupą	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą
5.51.01.0015066	Q66	Choroby naczyń	48	21	3
5.51.01.0016006	S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	11	-	-

Tabela 101.
Koszt leczenia w ramach uwzględnionych grup JGP – zdarzenia w obrębie naczyń obwodowych

Nazwa JGP	Wartość punktowa hospitalizacji	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą	Cena za punkt NFZ	Koszt hospitalizacji rozliczanej grupą JGP	Koszt osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą
Choroby naczyń	48	4	52,00 zł	2 496,00 zł	208,00 zł
Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	11	-	52,00 zł	572,00 zł	-

Koszt hospitalizacji oszacowano na podstawie opinii ekspertów dotyczących liczby hospitalizacji i średniego czasu trwania pojedynczej hospitalizacji oraz na podstawie danych z badania PACE (stan na 6 stycznia 2014) dotyczących częstości występowania poszczególnych zdarzeń w obrębie naczyń obwodowych (Tabela 102).

Tabela 102.
Koszt hospitalizacji rozliczanych poza programem lekowym w leczeniu epizodu związanego ze zdarzeniami w obrębie naczyń obwodowych

Nazwa JGP	Liczba hospitalizacji/epizod	Średni czas trwania pojedynczej hospitalizacji	Średni koszt hospitalizacji/epizod	Odsetek pacjentów wśród pacjentów ze zdarzeniami w obrębie naczyń obwodowych
Choroby naczyń	1	7	2 496,00 zł	■
Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	1	7	572,00 zł	■
Średnia			2 389,11 zł	

Dodatkowe wizyty ambulatoryjne związane z leczeniem zdarzeń w obrębie naczyń obwodowych

W kolejnym etapie wyznaczono koszt związany z dodatkowymi wizytami specjalistycznymi. Według ekspertów zdarzenia w obrębie naczyń obwodowych wymagają czterech wizyt ambulatoryjnych. Założono, że wizyty te mogą zostać rozliczone jako świadczenie pohospitalizacyjne [62], obejmujące ocenę przebiegu procesu leczenia po zakończeniu hospitalizacji w wynikającym z niej zakresie (Tabela 103).

Tabela 103.
Koszty wizyt specjalistycznych – zdarzenia w obrębie naczyń obwodowych

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena za punkt NFZ	Koszt świadczenia
5.30.00.0000001	Świadczenie pohospitalizacyjne	4,0	10,00 zł	40,00 zł
Koszt świadczenia obejmujący wszystkie potrzebne wizyty				160,00 zł

Podsumowanie

W poniższej tabeli (Tabela 104) zestawiono średnie koszty związane z leczeniem zdarzeń w obrębie naczyń obwodowych.

Tabela 104.
Koszty leczenia epizodu zdarzenia w obrębie naczyń obwodowych

Kategoria	Średni koszt przypadający na epizod zdarzenia w obrębie naczyń obwodowych
Hospitalizacje	2 389,11 zł
Dodatkowe wizyty ambulatoryjne	160,00 zł
Łączny koszt	2 549,11 zł

Żyłne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe

W celu wyznaczenia kosztu leczenia epizodu związanego z żyłnymi zaburzeniami zakrzepowo-zatorowymi uwzględniono następujące elementy:

- koszt hospitalizacji,
- koszt dodatkowych wizyt ambulatoryjnych.

W analizie nie uwzględniono kosztów leków, ponieważ żaden lek nie został wskazany przez ankietowanych ekspertów. Ponadto szeroki zakres żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych uniemożliwia szczegółowe określenie stosownych leków oraz ich dawkowania, a co za tym idzie, wiarygodne wyznaczenie ich kosztów.

Koszty dodatkowych procedur diagnostycznych są uwzględnione w koszcie hospitalizacji lub koszcie dodatkowych wizyt ambulatoryjnych, nie zostały więc uwzględnione oddzielnie.

Hospitalizacje

W celu określenia kosztu hospitalizacji wykorzystano dane z badania ankietowego, do których przypisano następnie koszty odpowiednich grup JGP [69, 81]. W badaniu PACE [82] wśród żylnych zaburzenia zakrzepowo-zatorowe jako najczęściej występujące raportowano:

- zakrzepice żył głębokich,
- zatorowość płucną,
- zakrzepowe zapalenie żył powierzchniowych,
- zakrzep żył siatkówki.

W poniższych tabelach zestawiono grupy JGP, które przypisano pacjentom w ramach niniejszej analizy (Tabela 105, Tabela 106).

Tabela 105.

Grupy JGP przypisane pacjentom hospitalizowanym poza programem lekowym w leczeniu epizodu związanego z żyłnymi zaburzeniami zakrzepowo-zatorowymi

Kod produktu	Kod JGP	Nazwa JGP	Wartość punktowa hospitalizacji	Liczba dni pobytu finansowana grupą	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą
5.51.01.0005055	E55	Zakrzepica żył głębokich	40	17	3
5.51.01.0004016	D16	Zator płucny	80	26	5
5.51.01.0015066	Q66	Choroby naczyń	48	21	3
5.51.01.0002098	B98	Leczenie zachowawcze okulistyczne	42	13	5

Tabela 106.
Koszt leczenia w ramach uwzględnionych grup JGP – żyłne zaburzenia zakrzepowo-zatorowymi

Nazwa JGP	Wartość punktowa hospitalizacji	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą	Cena za punkt NFZ	Koszt hospitalizacji rozliczanej grupą JGP	Koszt osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą
Zakrzepica żył głębokich	40	3	52,00 zł	2 080,00 zł	156,00 zł
Zator płucny	80	5	52,00 zł	4 160,00 zł	260,00 zł
Choroby naczyń	48	3	52,00 zł	2 496,00 zł	156,00 zł
Leczenie zachowawcze okulistyczne	42	5	52,00 zł	2 184,00 zł	260,00 zł

Koszt hospitalizacji oszacowano na podstawie opinii ekspertów dotyczących liczby hospitalizacji i średniego czasu trwania pojedynczej hospitalizacji oraz na podstawie danych z badania PACE (stan na 6 stycznia 2014) dotyczących częstości występowania poszczególnych żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (Tabela 107).

Tabela 107.
Koszt hospitalizacji rozliczanych poza programem lekowym w leczeniu epizodu związanego z żylnymi zaburzeniami zakrzepowo-zatorowymi

Nazwa JGP	Liczba hospitalizacji/epizod	Średni czas trwania pojedynczej hospitalizacji	Średni koszt hospitalizacji/epizod	Odsetek pacjentów wśród pacjentów z żylnymi zaburzeniami zakrzepowo-zatorowymi
Zakrzepica żył głębokich	1	7	2 080,00 zł	■
Zator płucny	1	7	4 160,00 zł	■
Choroby naczyń	1	7	2 496,00 zł	■
Leczenie zachowawcze okulistyczne	1	7	2 184,00 zł	■
Średnia			2 990 zł	

Dodatkowe wizyty ambulatoryjne związane z leczeniem żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

W kolejnym etapie wyznaczono koszt związany z dodatkowymi wizytami specjalistycznymi. Według ekspertów żyłne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe wymagają czterech wizyt ambulatoryjnych. Założono, że wizyty te mogą zostać rozliczone jako świadczenie pohospitalizacyjne [62], obejmujące ocenę przebiegu procesu leczenia po zakończeniu hospitalizacji w wynikającym z niej zakresie (Tabela 108).

Tabela 108.
Koszty wizyt specjalistycznych – żyłne zaburzenia zakrzepowo-zatorowych

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena za punkt NFZ	Koszt świadczenia
5.30.00.0000001	Świadczenie pohospitalizacyjne	4,0	10,00 zł	40,00 zł
Koszt świadczenia obejmujący wszystkie potrzebne wizyty				160,00 zł

Podsumowanie

W tabeli poniżej (Tabela 109) zestawiono średnie koszty związane z leczeniem żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych.

Tabela 109.
Koszty leczenia epizodu żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Kategoria	Średni koszt przypadający na epizod żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych
Hospitalizacje	2 990,00 zł
Dodatkowe wizyty ambulatoryjne	160,00 zł
Łączny koszt	3 150,00 zł

Podsumowanie

Uwzględnione w analizie koszty leczenia zdarzeń niepożądanych zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 110).

Tabela 110.
Koszty zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie

Zdarzenie niepożądane	Perspektywa	
	NFZ + MZ	NFZ + MZ + pacjent
Ból w jamie brzusznej	1 617,87 zł	1 629,42 zł
Biegunka	1 614,21 zł	1 616,42 zł
Hipofosfatemia	0,00 zł	0,00 zł
Zwiększona aktywność lipazy	0,00 zł	0,00 zł
Hiperglikemia	0,00 zł	0,00 zł
Zapalenie trzustki	3 016,00 zł	3 016,00 zł
Trombocytopenia	2 858,17 zł	2 858,17 zł
Neutropenia	3 470,91 zł	3 470,91 zł
Leukocytopenia	3 493,34 zł	3 493,34 zł
Anemia	786,24 zł	786,24 zł
Ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe	8 016,49 zł	8 016,49 zł

Zdarzenie niepożądane	Perspektywa	
	NFZ + MZ	NFZ + MZ + pacjent
Ciężkie zdarzenia mózgowo-naczyniowe	4 005,80 zł	4 005,80 zł
Zdarzenia w obrębie naczyń obwodowych	2 549,11 zł	2 549,11 zł
Żylna zaburzenia zakrzepowozatorowymi	3 150,00 zł	3 150,00 zł

14.2.7.7. Allogeniczna transplantacja komórek hematopoetycznych

Przeszczep

W celu oszacowania średniego kosztu przeszczepu krwiotwórczych komórek szpiku przeanalizowano dane NFZ [62, 69] oraz dane Poltransplantu [83–87].

W katalogu świadczeń gwarantowanych publikowanym w Zarządzeniach Prezesa NFZ, występują dwie zależne od rodzaju dawcy procedury wyceny allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych [69]. Koszty związane z transplantacją w zależności od każdej z tych procedur przedstawiono poniżej (Tabela 111).

Tabela 111.
Koszty związane z transplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych

Kod	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny (pkt)	Cena za pkt NFZ	Koszt roczny
5.51.01.0016022	Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA	2 353	52 zł	122 356 zł
5.51.01.0016023	Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego	4 705	52 zł	244 660 zł

Na podstawie umów podpisanych z NFZ przez świadczeniodawców w 2015 roku [88] wyznaczono średni koszt świadczenia obejmującego badanie zgodności tkankowej (Tabela 112).

Tabela 112.
Koszt badania zgodności tkankowej w poszczególnych oddziałach NFZ w 2015 roku

Oddział NFZ	Ośrodek	Cena
Dolnośląski	Dolnośląskie Centrum Transplantacji Komórkowych z Krajowym Bankiem Dawców Szpiku	540,00 zł
Kujawsko-Pomorski	Brak	-
Lubelski	Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Lublinie	580,00 zł
Lubuski	Brak	-
Łódzki	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi	600,00 zł
Małopolski	Uniwersytecki Szpital Dziecięcy W Krakowie	590,00 zł

Oddział NFZ	Ośrodek	Cena
Mazowiecki	Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny	520,00 zł
	Instytut Hematologii i Transfuzjologii	520,00 zł
	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej "Medigen Diagnostyka Molekularna"	520,00 zł
	Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus	520,00 zł
	Wojskowy Instytut Medyczny	520,00 zł
	Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka" w Warszawie	520,00 zł
Opolski	Brak	-
Podkarpacki	Brak	-
Podlaski	Podlaska Służba Krwi	560,00 zł
Pomorski	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne	666,00 zł
Śląski	Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa	585,00 zł
Świętokrzyski	Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Kielcach	520,00 zł
Warmińsko-Mazurski	Brak	-
Wielkopolski	Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa	550,00 zł
Zachodniopomorski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 2 Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego	522,00 zł
Średnia		552,06 zł

Na podstawie biuletynu Poltransplantu z 2015 roku [87] oszacowano również koszt związany z poszukiwaniem dawcy niespokrewnionego ponoszony przez Ministerstwo Zdrowia (MZ). Koszty związane z transplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 113).

Tabela 113.

Koszt związany z transplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych (badania zgodności tankowej i doboru dawcy niespokrewnionego) ponoszony przez MZ

Parametr	Koszt
Koszt procedury doboru niespokrewnionych dawców szpiku	20 000,00 zł

W rejestrze Poltransplantu [83–87] odnaleziono dane dotyczące podziału przeszczepów wykonywanych u pacjentów ze względu na rodzaj dawcy potrzebne do oszacowania kosztów alloSCT. Na tej podstawie oszacowano odsetki pacjentów, którzy otrzymali przeszczep od dawcy rodzinnego oraz od dawcy niespokrewnionego w latach 2010–2015 (Tabela 114). Do dalszych obliczeń wykorzystano dane dotyczące wszystkich pacjentów z alloSCT (niezależnie od wskazania), ponieważ liczba przeprowadzonych przeszczepów w CML raportowana w analizowanym rejestrze jest zbyt mała i uzyskany na jej podstawie szacunek może nie być do końca wiarygodny. Wartości rozkładu ze względu na rodzaj dawcy wszystkich alloSCT niezależnie od wskazania uzyskane z danych Poltransplantu są stabilne. Można przypuszczać, że znalezienie dawcy nie jest zależne od wskazania

do przeprowadzenia alloSCT. Ze względu na wspomnianą stabilność w czasie ostatecznie w analizie zastosowano dane z 2014 roku (najbardziej aktualne).

Tabela 114.
Podział przeszczepów ze względu na rodzaj dawcy

Parametr	Liczba pacjentów		Rozkład procentowy	
	Dawca rodzinny	Dawca niespokrewniony	Dawca rodzinny	Dawca niespokrewniony
Dane Poltransplantu				
CML 2014^a	11	17	39,29%	60,71%
Wszystkie alloSCT 2014	162	368	30,57%	69,43%
CML 2013	5	16	23,81%	76,19%
Wszystkie alloSCT 2013	160	294	35,24%	64,76%
CML 2012	5	12	29,41%	70,59%
Wszystkie alloSCT 2012	170	246	40,87%	59,13%
CML 2011	8	9	47,06%	52,94%
Wszystkie alloSCT 2011	135	214	38,68%	61,32%
Wszystkie alloSCT 2010^b	146	233	38,52%	61,48%

a) brak dostępnych danych dotyczących liczby przeszczepów rodzinnych / od dawców niespokrewnionych we wskazaniu CML w roku 2014 bez retransplantacji (przyjęto transplantacje ogółem)

b) brak dostępnych danych dotyczących liczby przeszczepów rodzinnych / od dawców niespokrewnionych we wskazaniu CML w roku 2010

Średni koszt przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z rozróżnieniem na średni koszt poniesiony wyłącznie przez NFZ oraz średni łączny koszt NFZ i MZ (Tabela 115) wyznaczono na podstawie danych zamieszczonych w powyższych tabelach. W analizie przyjęto koszt z perspektywy NFZ + MZ.

Tabela 115.
Średni koszt przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych

Rodzaj przeszczepu	Odsetek	NFZ	NFZ + MZ
Dawca spokrewniony	30,57%	122 908,06 zł	122 908,06 zł
Dawca niespokrewniony	69,43%	245 212,06 zł	265 212,06 zł
Średnia		207 823,73 zł	221 709,73 zł

Monitorowanie po przeszczepie

Na koszty monitorowania po alloSCT składają się:

- koszty wizyt ambulatoryjnych,
- koszty leków immunosupresyjnych,
- koszty hospitalizacji,
- koszty transfuzji krwi.

Wizyty ambulatoryjne

Monitorowanie pacjentów, u których przeprowadzony zostanie przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych można rozliczyć w ramach świadczenia *Monitorowanie skutków leczenia u chorego po przeszczepie szpiku lub wątroby lub serca i/lub płuca lub trzustki*. Koszt powyższego świadczenia oszacowano w oparciu o Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 roku w sprawie określania warunków i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [62] (Tabela 116).

Tabela 116.
Koszt monitorowania pacjentów po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych

Kod	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena za pkt NFZ	Koszt wizyty diagnostycznej
5.05.00.0000048	Monitorowanie skutków leczenia u chorego po przeszczepie szpiku lub wątroby lub serca i/lub płuca lub trzustki	29	10 zł	290 zł

Częstość wizyt w kolejnych latach po alloSCT określono na podstawie opinii ekspertów (Tabela 117).

Tabela 117.
Koszty wizyt w kolejnych latach po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych

Kategoria	1. rok po alloSCT	2. rok po alloSCT	Kolejne lata po alloSCT
Koszt wizyty diagnostycznej	290,00 zł	290,00 zł	290,00 zł
Roczna częstość wizyt	16 – 24	12	4
Średni koszt wizyt	5 800 zł	3 480 zł	1 160 zł

Leki immunosupresyjne

Oprócz badań diagnostycznych monitorujących skutki alloSCT, pacjent po przeszczepie musi stosować leki immunosupresyjne aby zapobiec odrzuceniu przeszczepu. Koszty terapii immunosupresyjnej zostały oszacowane w oparciu o informacje na temat dawkowania na podstawie opinii ekspertów zebranych w ramach przeprowadzonej ankiety oraz na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 28 października 2015 [56] (Tabela 118, Tabela 119, Tabela 120).

Tabela 118.
Ceny leków immunosupresyjnych uwzględnione w analizie – cyklosporyna [zł]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Koszt 100 mg z perspektywy NFZ	Koszt 100 mg z perspektywy pacjenta
Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg	50 kaps.	54,00	56,70	67,18	5,11	0,27
Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg	50 kaps.	113,94	119,64	134,12	5,24	0,13

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Koszt 100 mg z perspektywy NFZ	Koszt 100 mg z perspektywy pacjenta
Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	50 kaps.	238,68	250,61	269,09	5,30	0,08
Ciclosporinum	Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	54,00	56,70	67,18	5,11	0,27
Ciclosporinum	Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	113,94	119,64	134,12	5,24	0,13
Ciclosporinum	Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	238,68	250,61	269,09	5,30	0,08
Ciclosporinum	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	277,61	291,49	311,28	6,16	0,06
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 kaps.	101,12	106,18	116,65	5,11	4,22
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 kaps.	171,43	180,00	194,48	5,24	2,54
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 kaps.	343,44	360,61	379,09	5,30	2,28
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	362,66	380,79	400,58	6,16	1,85
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 10 mg	60 kaps.	46,72	49,06	55,87	4,83	4,48

Tabela 119.
Ceny leków immunosupresyjnych uwzględnione w analizie – mykofenolan mofetylu [zł]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Koszt 100 mg z perspektywy NFZ	Koszt 100 mg z perspektywy pacjenta
Mycophenolas mofetil	CellCept, tabl., 500 mg	50 tabl.	275,40	289,17	308,90	1,22	0,01
Mycophenolas mofetil	CellCept, kaps. twarde, 250 mg	100 kaps.	275,40	289,17	308,90	1,22	0,01
Mycophenolas mofetil	CellCept, proszek do sporządzenia zawiesiny doustnej, 1 g/5 ml	110 g (175 ml)	385,50	404,78	427,40	0,39	0,00

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Koszt 100 mg z perspektywy NFZ	Koszt 100 mg z perspektywy pacjenta
Mycophenolas mofetil	Mycophenolate Mofetil Accord, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	108,00	113,40	133,13	0,52	0,01
Mycophenolas mofetil	Mycophenolate Mofetil Accord, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	108,00	113,40	133,13	0,52	0,01
Mycophenolas mofetil	Mycophenolate mofetil Apotex, kaps., 250 mg	100 kaps.	275,40	289,17	308,90	1,22	0,01
Mycophenolas mofetil	Mycophenolate mofetil Apotex, tabl. powł., 500 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	275,40	289,17	308,90	1,22	0,01
Mycophenolas mofetil	Mycophenolate mofetil Sandoz 500, tabl. powł., 500 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	140,40	147,42	167,15	0,66	0,01
Mycophenolas mofetil	Mycophenolate mofetil Stada, kaps., 250 mg	100 kaps.	137,16	144,02	163,75	0,64	0,01
Mycophenolas mofetil	Mycophenolate mofetil Stada, tabl. powł., 500 mg	50 tabl.	137,16	144,02	163,75	0,64	0,01
Mycophenolas mofetil	Myfenax, kaps. twarde, 250 mg	100 kaps.	275,40	289,17	308,90	1,22	0,01
Mycophenolas mofetil	Myfenax, tabl. powł., 500 mg	50 tabl.	275,40	289,17	308,90	1,22	0,01

Tabela 120.
Koszty leków immunosupresyjnych po alloSCT

Lek	Dawkowanie	Czas leczenia [dni]	Perspektywa NFZ + MZ		Perspektywa NFZ + MZ + pacjent	
			Koszt za 100 mg	Całkowity koszt terapii	Koszt za 100 mg	Całkowity koszt terapii
Cyklosporyna	2x 150-175 mg ^a	150 – 180 ^c	5,28 zł	2 833,73 zł	5,63 zł	3 019,10zł
Mykofenolan mofetylu	3x 360 lub 2x 720 mg ^b	60	1,20 zł	903,65 zł	1,21 zł	913,15 zł
Suma				3 737,39 zł		3 932,25 zł

a) założono średnią dawkę 325 mg / dzień; b) założono średnią dawkę 1260 mg / dzień; c) założono średni czas leczenia (165 dni)

Hospitalizacje

Koszty hospitalizacji określono równoległe dwiema metodami:

- na podstawie przeglądu systematycznego i niesystematycznego badań kosztowych dot. alloSCT,
- na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród dwóch ekspertów dla ALL.

W celu odnalezienia danych dotyczących czasu hospitalizacji pacjentów po przeszczepie szpiku, został przeprowadzony przegląd systematyczny bazy Pubmed [23]. Strategia wyszukiwania została przedstawiona w rozdz. 14.9.9. Dokonano również dodatkowego niesystematycznego przeszukania sieci Internet.

W wyniku przeszukania 6 publikacji raportujących liczbę dni hospitalizacji u pacjentów z białaczką po alloSCT zostało włączonych do analizy (Tabela 121). Tylko jedna publikacja dotyczyła pacjentów z CML (Bennet 1999 [89]) i raportowała medianę liczby dni pobytu w szpitalu w okresie do 100 dni po przeszczepie (dane dla pacjentów z przeszczepieniem komórek macierzystych z krwi obwodowej [PBSCT] i przeszczepem szpiku kostnego [BMT]). Ponieważ publikacja ta podawała mediany zamiast średnich, została ona wykluczona z analizy. Dwa spośród odnalezionych artykułów prezentowały liczbę dni hospitalizacji w okresie 5 lat po przeszczepie (Barr 1996 [90], Welch 1989 [91]), bez podania rocznych wartości, dlatego one również nie zostały uwzględnione (w niniejszym modelu wyróżniono koszty w pierwszym, drugim i kolejnych latach po alloSCT).

Badanie Schwarzenbach 2000 [92] raportuje liczbę dni hospitalizacji w pierwszych sześciu miesiącach i w pierwszym roku po alloSCT.

Publikacja Cordonnier 2005 [93] podaje długość hospitalizacji dla pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML), poddawanym kondycjonowaniu mieloablacyjnemu lub niemieloablacyjnemu, z podziałem na pierwotną hospitalizację (przeszczep) i kolejne hospitalizacje (dane zbierane przez 12 miesięcy po przeszczepie lub do śmierci). Kondycjonowanie mieloablacyjne polega na przygotowaniu pacjenta do przeszczepu poprzez całkowite zniszczenie hematopoezy biorcy za pomocą chemioterapii lub radioterapii. Kondycjonowanie niemieloablacyjne polega na przygotowaniu do przeszczepu przy zastosowaniu leków immunosupresyjnych i jest stosowane najczęściej u starszych pacjentów.

Badaniem van Agthoven 2002 [94] objęto dorosłych pacjentów z AML lub ALL. W badaniu tym raportowano średnią liczbę dni hospitalizacji w zależności od typu przeszczepu w czterech okresach: bezpośrednio po transplantacji, od momentu wypisu po transplantacji do 6 miesięcy po transplantacji, 6–12 miesięcy po transplantacji oraz 12–24 miesięcy po transplantacji.

Tabela 121.
Liczba dni hospitalizacji po alloSCT – dane z badań

Publikacja	Populacja	Subpopulacja	N	Okres obserwacji	Średnia / mediana	Liczba dni hospitalizacji po alloSCT	
						bez proceduryz alloSCT	z włączeniem procedury alloSCT
Bennett 1999 [89]	Dorośli pacjenci z nowotworami układu krwiotwórczego (w tym CML)	PBSCT	21	100 dni po przeszczepie	Mediana	17	–
	Dorośli pacjenci z nowotworami układu krwiotwórczego (w tym CML)	BMT	13		Mediana	22	–
Schwarzenbach 2000 [92]	pacjenci z AML w pierwszej całkowitej remisji	BMT	10	Pierwsze 6 miesięcy	Średnia	–	80,5
	pacjenci z AML w pierwszej całkowitej remisji	BMT	10	Pierwszy rok	Średnia	–	104,3
Cordonnier 2005 [93]	AML	Kondycjonowanie mieloablacyjne	12	Pierwsza hospitalizacja	Średnia	–	48
	AML	Kondycjonowanie niemieloablacyjne	11		Średnia	–	22
	AML	Kondycjonowanie mieloablacyjne	12	Kolejna hospitalizacja (dane zbierane przez 12 miesięcy po przeszczepie lub do śmierci)	Średnia	16	–
	AML	Kondycjonowanie niemieloablacyjne	11		Średnia	34	–
Welch 1989 [91]	AML	BMT	17	5 lat	Średnia	–	130,2
Barr 1996 [90]	AML	BMT	5	5 lat	Średnia	–	60,6
	ALL	BMT	5	5 lat	Średnia	–	53,4

Publikacja	Populacja	Subpopulacja	N	Okres obserwacji	Średnia / mediana	Liczba dni hospitalizacji po alloSCT	
						bez proceduryz alloSCT	z włączeniem proceduryz alloSCT
van Agthoven 2002 [94]	dorośli pacjenci z AML lub ALL	BMT (rodzeństwo zgodne w HLA)	47		Średnia	–	39,74
	dorośli pacjenci z AML lub ALL	MUD (BMT lub PBSCT, dawca niespokrewniony)	29	Faza transplantacji	Średnia	–	43,1
	dorośli pacjenci z AML lub ALL	PBSCT (rodzeństwo zgodne w HLA)	21		Średnia	–	43,33
	dorośli pacjenci z AML lub ALL	BMT (rodzeństwo zgodne w HLA)	47		Średnia	19,43	–
	dorośli pacjenci z AML lub ALL	MUD (BMT lub PBSCT, dawca niespokrewniony)	29	od momentu wypisu po transplantacji do 6 miesięcy po transplantacji	Średnia	28,19	–
	dorośli pacjenci z AML lub ALL	PBSCT (rodzeństwo zgodne w HLA)	21		Średnia	13,2	–
	dorośli pacjenci z AML lub ALL	BMT (rodzeństwo zgodne w HLA)	47		Średnia	12,79	–
	dorośli pacjenci z AML lub ALL	MUD (BMT lub PBSCT, dawca niespokrewniony)	29	6–12 miesięcy po transplantacji	Średnia	18,79	–
	dorośli pacjenci z AML lub ALL	PBSCT (rodzeństwo zgodne w HLA)	21		Średnia	9,94	–
	dorośli pacjenci z AML lub ALL	BMT (rodzeństwo zgodne w HLA)	47		Średnia	12,53	–
	dorośli pacjenci z AML lub ALL	MUD (BMT lub PBSCT, dawca niespokrewniony)	29	12–24 miesięcy po transplantacji	Średnia	18	–
	dorośli pacjenci z AML lub ALL	PBSCT (rodzeństwo zgodne w HLA)	21		Średnia	6,82	–

a) mediana

Najbardziej adekwatnym źródłem danych dotyczących liczby dni hospitalizacji po przeszczepie jest publikacja Agthoven 2002 (Tabela 122). Ponieważ czas trwania fazy transplantacji w tej publikacji był dłuższy niż hospitalizacja związana z przeszczepem w Polsce (39,7–43,3 vs 30 dni), całkowita liczba dni hospitalizacji związanej z alloSCT w pierwszym roku została obliczona jako suma liczby dni z fazy transplantacji oraz od momentu wypisu po transplantacji do 6 miesięcy po transplantacji oraz 6–12 miesięcy po transplantacji. Następnie została ona pomniejszona o 30 dni w celu wyznaczenia liczby dni hospitalizacji związanej z monitorowaniem po przeszczepie. Liczbę dni hospitalizacji po alloSCT w pierwszym i drugim roku ze względu na typ przeszczepu przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 123).

Tabela 122.
Liczba dni hospitalizacji w pierwszym roku po alloSCT – van Agthoven 2002

Okres obserwacji	Rodzaj przeszczepu	Liczba dni hospitalizacji
Faza transplantacji	BMT (rodzeństwo zgodne w HLA)	39,74
	MUD (BMT lub PBSCT, dawca niespokrewniony)	43,1
	PBSCT (rodzeństwo zgodne w HLA)	43,33
Od momentu wypisu po transplantacji do 6 miesięcy po transplantacji	BMT (rodzeństwo zgodne w HLA)	19,43
	MUD (BMT lub PBSCT, dawca niespokrewniony)	28,19
	PBSCT (rodzeństwo zgodne w HLA)	13,2
6–12 miesięcy po transplantacji	BMT (rodzeństwo zgodne w HLA)	12,79
	MUD (BMT lub PBSCT, dawca niespokrewniony)	18,79
	PBSCT (rodzeństwo zgodne w HLA)	9,94
Od transplantacji do 12 miesięcy po transplantacji	BMT (rodzeństwo zgodne w HLA)	71,96
	MUD (BMT lub PBSCT, dawca niespokrewniony)	90,08
	PBSCT (rodzeństwo zgodne w HLA)	66,47
Całkowita liczba dni hospitalizacji w pierwszym roku pomniejszona o 30 dni związane z procedurą przeszczepu szpiku	BMT (rodzeństwo zgodne w HLA)	41,96
	MUD (BMT lub PBSCT, dawca niespokrewniony)	60,08
	PBSCT (rodzeństwo zgodne w HLA)	36,47

Tabela 123.
Liczba dni hospitalizacji w pierwszym i drugim roku po alloSCT – van Agthoven 2002

Rodzaj przeszczepu	I rok	II rok
BMT (rodzeństwo zgodne w HLA)	41,96	12,53
MUD (BMT lub PBSCT, dawca niespokrewniony)	60,08	18,00
PBSCT (rodzeństwo zgodne w HLA)	36,47	6,82

W celu wyznaczenia średniej liczby dni hospitalizacji bez względu na typ przeszczepu, wykorzystano dane Poltransplantu [87] (Tabela 124, Tabela 125).

Tabela 124.
Rozkład pacjentów z CML ze względu na rodzaj dawcy szpiku – dane Poltransplantu

Dawca	Rozkład pacjentów z CML
Spokrewniony	30,57%
Niespokrewniony	69,43%

Tabela 125.
Rozkład pacjentów z CML otrzymujących przeszczep od spokrewnionego dawcy ze względu na źródło przeszczepu – dane Poltransplantu

Typ przeszczepu	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów
BMT	29	16,57%
PBSCT	146	83,43%

W tabeli poniżej przedstawiono wyznaczoną średnią liczbę dni hospitalizacji w pierwszym i drugim roku po alloSCT (Tabela 126).

Tabela 126.
Średnia liczba dni hospitalizacji - van Agthoven 2002

	1. rok po alloSCT	2. rok po alloSCT
Średnia liczba dni hospitalizacji	53,14	14,87

W analizie przyjęto, że hospitalizacja pacjentów z CML po przeszczepie będzie rozliczana w ramach grup JGP *Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia* oraz *Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 10 dni*, których koszt określono zgodnie z Zarządzeniem Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 [69] (Tabela 127).

Tabela 127.
Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach hospitalizacji po alloSCT (obliczenia na podstawie danych z badań)

Kod produktu, Grupa JGP	Wartość punktowa hospitalizacji	Liczba dni pobytu finansowana grupą	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą	Koszt hospitalizacji	Koszt dnia ponad ryczałt
5.51.01.0016003 S03 Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	49	4	15	2 548,00 zł	780,00 zł
5.51.01.0016002 S02 Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 10 dni	190	16	15	9 880,00 zł	780,00 zł

Publikacja van Agthoven 2002 nie precyzuje w ramach ilu hospitalizacji realizowana jest raportowana liczba dni. Założono zatem najbardziej konserwatywne podejście, polegające na wyborze możliwie jak najdłuższych hospitalizacji (Tabela 128).

Tabela 128.
Całkowity koszt hospitalizacji w pierwszym i drugim roku po alloSCT - van Agthoven 2002

	1. rok	2. rok
Liczba dni	53,14	14,87
Liczba hospitalizacji	3 x S02 (3 x 16 dni) + 1 x S03 (1 x 4 dni) + 1,14 dni ponad limit finansowany grupą	1 x hospitalizacja S02
Całkowity koszt hospitalizacji	33 077,62 zł	9 880,00 zł

Dodatkowo oszacowano koszty na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego dla ALL. W ramach ankiet eksperci wskazali średnią liczbę hospitalizacji w kolejnych latach związanych z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD), przewlekłą GVHD oraz innymi infekcjami w tym infekcją cytomegalowirusem (CMV). Roczne liczby hospitalizacji oszacowano jako średnie liczby z dwóch przeprowadzonych ankiet (Tabela 129) z następującymi wyjątkami:

- Dla trzeciego i kolejnych lat po alloSCT założono, że hospitalizacje nie są wymagane, zgodnie z opinią eksperta pracującego w ośrodku z większą liczbą przeprowadzanych przeszczepów, jest to założenie konserwatywne.
- Przyjęto częstość hospitalizacji w związku z CMV na podstawie opinii eksperta pracującego w ośrodku z większą liczbą przeprowadzanych przeszczepów. Konstrukcja ankiety nie pozwala określić przyczyny braku informacji o hospitalizacjach związanych z CMV w ankiecie drugiego eksperta.

Tabela 129.
Liczba hospitalizacji w kolejnych latach po alloSCT – opinie ekspertów

Przyczyna	Źródło	1.rok po alloSCT	2.rok po alloSCT	Kolejne lata po alloSCT
Ostre GVHD	Ekspert 1	1	0	0
	Ekspert 2	5	4	2
	Liczba przyjęta w analizie	3	2	0
Przewlekłe GVHD	Ekspert 1	1	1	0
	Ekspert 2	3	2	2
	Liczba przyjęta w analizie	2	1,5	0
Inne infekcje (w tym CMV)	Ekspert 1	1	1	0
	Ekspert 2	–	–	–
	Liczba przyjęta w analizie	1	1	0

Koszty hospitalizacji określono zgodnie z Zarządzeniem Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 [69] (Tabela 130).

Tabela 130.
Świadczenia hospitalizacyjne po alloSCT (obliczenia na podstawie opinii ekspertów)

Przyczyna	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa hospitalizacji	Koszt hospitalizacji	Udział	Średni koszt
Przewlekłe GVHD	Przewlekłe odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu)	60	3 120 zł	-	3 120,00
	Ostre odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu	370	19 240 zł	65% ^a	20 550,40
Ostre GVHD	Ostre sterydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu	442	22 984 zł	35% ^a	
Inne infekcje (w tym CMV)	Powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) > 3 dni	218	11 336 zł	56% ^b	18 362,55
	Ciężkie powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku, wymagające intensywnego leczenia przeciwrzybiczego i/lub przeciwwirusowego - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu > 3 dni	458	23 816 zł	44% ^b	

a) na podstawie opinii eksperta; b) na podstawie danych ze statystyk JGP [81]

W celu określenia odsetka pacjentów, u których występują uwzględnione powikłania po alloSCT wykorzystano dane z badania Piekarska 2015 [36] oraz opinii eksperta. W kolejnej tabeli przedstawiono średnie koszty hospitalizacji w kolejnych latach po alloSCT (Tabela 131).

Tabela 131.
Średnie koszty hospitalizacji w kolejnych latach po alloSCT (obliczenia na podstawie opinii ekspertów)

Przyczyna	Odsetek pacjentów	Liczba hospitalizacji			Koszt pojedynczej hospitalizacji	Koszty hospitalizacji		
		1.rok	2.rok	Kolejne lata		1.rok po alloSCT	2.rok po alloSCT	Kolejne lata po alloSCT
Ostre GVHD	26% ^a	3	2	0	20 550,40	15 983,64	10 655,76	0,00
Przewlekłe GVHD	43% ^a	2	1,5	0	3 120,00	2 674,29	2 005,71	0,00
Inne infekcje (w tym CMV)	40% ^b	1	1	0	18 362,55	7 345,02	7 345,02	0,00
Suma						26 002,95	20 006,50	0,00

a) na podstawie Piekarska 2015; b) na podstawie opinii eksperta

Transfuzje krwi

Podobnie jak koszty hospitalizacji, koszty transfuzji określono równoległe dwiema metodami:

- na podstawie przeglądu systematycznego i niesystematycznego badań kosztowych dot. alloSCT,
- na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród dwóch ekspertów dla ALL.

Dwie spośród odnalezionych publikacji raportowały zużycie zasobów dotyczące transfuzji krwi w pierwszym roku po alloSCT. Cordonnier 2005 [93] prezentował stopień zużycia zasobów banku krwi od dnia -8 do 179 oraz od dnia 180 do 365 (Tabela 132). Z powodu braku rozróżnienia na liczbę otrzymanych jednostek krwinek czerwony i płytkowych oraz okres obserwacji obejmujący czas przed przeszczepem, dane z tej publikacji nie zostały uwzględnione w obliczeniach.

Tabela 132.
Stopień zużycia zasobów banku krwi zgodnie z Cordonnier 2005

	Kondycjonowanie mieloablacyjne	Kondycjonowanie niemieloablacyjne
Stopień zużycia zasobów banku krwi od dnia -8 do 179	6,6	2,96
Stopień zużycia zasobów banku krwi od dnia 180 do 365	0	6,09

Publikacja Bennett 1999 [89] prezentowała medianę liczby otrzymanych jednostek krwinek czerwonych oraz płytek krwi w ciągu 100 dni po alloSCT (Tabela 133). Ze względu na brak innych danych, wartości z tej publikacji zostały uwzględnione w analizie. Zgodnie z danymi raportowanymi w biuletynach Poltransplantu [53, 54], w ostatnich latach preferowanym źródłem komórek krwiotwórczych do przeszczepienia alogenicznego była krew obwodowa, dlatego przyjęto zużycie jednostek raportowane dla PBSCT.

Tabela 133.
Liczba przetoczonych jednostek krwi do dnia 100 po transplantacji – Bennett 1999

	PBSCT	BMT
Krwinki czerwone (jednostki, mediana)	4	8
Płytki krwi (jednostki, mediana)	8	14

Koszt transfuzji określono zgodnie z Zarządzeniem Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r [69] (Tabela 134). Przyjęto, że przetoczenie krwi będzie odbywać się w ramach uwzględnionej już hospitalizacji (Tabela 128).

Tabela 134.
Koszt transfuzji krwi u pacjentów po alloSCT (obliczenia na podstawie badań)

Rodzaj transfuzji	Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu	koszt jednostki	Liczba jednostek	Koszt transfuzji
Przetoczenie krwinek czerwonych	5.53.01.0001455	Przetoczenie ubogoleukocytarne koncentratu krwinek czerwonych	5,06	52 zł	263,12 zł	4,00	1 052,48 zł
Przetoczenie płytek krwi	5.53.01.0001456	Przetoczenie ubogoleukocytarne koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej	4,24	52 zł	220,48 zł	8,00	1 763,84 zł
Całkowity koszt transfuzji							2 816,32 zł

Dodatkowo oszacowano koszty na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego dla ALL. W ramach ankiet eksperci wskazali średnią liczbę transfuzji w kolejnych latach. Roczne liczby transfuzji oszacowano jako średnie liczby z dwóch przeprowadzonych ankiet (Tabela 135).

Tabela 135.
Liczby transfuzji w kolejnych latach po alloSCT – opinie ekspertów

Przyczyna	Źródło	Liczba jednostek na 1 transfuzję	1.rok po alloSCT	2.rok po alloSCT	Kolejne lata po alloSCT
Przetoczenie krwinek czerwonych	Ekspert 1	2	2	1	0
	Ekspert 2	2	0-1 / miesięcznie	0	0
	Liczba przyjęta w analizie	2	4	0,5	0
Przetoczenie płytek krwi	Ekspert 1	10	3	1	0
	Ekspert 2	5	0-1 / miesięcznie	0	0
	Liczba przyjęta w analizie	7,5	4,5	0,5	0
Przetoczenie limfocytów dawcy	Ekspert 1	–	1-3	1	0
	Ekspert 2	–	2	2	0
	Liczba przyjęta w analizie	–	2	1,5	0

Koszt transfuzji określono zgodnie z Zarządzeniem Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r [69] (Tabela 136, Tabela 137). Uwzględniono przy tym odsetki pacjentów wymagających transfuzji zgodnie z opinią eksperta. Przyjęto, że przetoczenie krwinek czerwonych i płytek krwi będzie odbywać się w ramach uwzględnionej już hospitalizacji (Tabela 131).

Tabela 136.
Koszt transfuzji krwi u pacjentów po alloSCT (obliczenia na podstawie opinii ekspertów)

Rodzaj transfuzji	Nazwa świadczenia	Koszt jednostki	Odsetek pacjentów	Koszt transfuzji		
				1.rok po alloSCT	2.rok po alloSCT	Kolejne lata po alloSCT
Przetoczenie krwinek czerwonych	Przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek czerwonych	263,12 zł	50%	1 052,48 zł	131,56 zł	0,00 zł
Przetoczenie płytek krwi	Przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej	220,48 zł	50%	3 735,52 zł	415,06 zł	0,00 zł
	Przetoczenie koncentratu/ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z aferezy	1 111,24 zł				
Suma				4 788,00 zł	546,62 zł	0,00 zł

Tabela 137.
Koszt przetoczenia limfocytów dawcy u pacjentów po alloSCT (obliczenia na podstawie opinii ekspertów)

Rodzaj transfuzji	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia	Odsetek pacjentów	Koszty przetoczeń		
						1.rok po alloSCT	2.rok po alloSCT	Kolejne lata po alloSCT
Przetoczenie limfocytów dawcy	Pobranie i przetoczenie limfocytów dawcy (DLI)	29	52 zł	1 508 zł	25%	754,00 zł	565,50 zł	0,00 zł

Podsumowanie

Porównanie całkowitych kosztów monitorowania w pierwszym, drugim i kolejnych latach po alloSCT zawierające koszt wizyt ambulatoryjnych, leków immunosupresyjnych, hospitalizacji oraz transfuzji krwi oszacowane na podstawie różnych źródeł zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 139).

Tabela 138.
Całkowite koszty monitorowania po alloSCT – porównanie kosztów oszacowanych na podstawie badań i opinii ekspertów

Kategoria	Całkowite koszty monitorowania		
	1. rok po alloSCT	2. rok po alloSCT	Kolejne lata po alloSCT
Leki immunosupresyjne (NFZ + MZ)	3 737 zł	0 zł	0 zł
Leki immunosupresyjne (NFZ + MZ + pacjenci)	3 932 zł	0 zł	0 zł
Wizyty ambulatoryjne	5 800 zł	3 480 zł	1 160 zł
Koszty hospitalizacji i transfuzji na podstawie badań kosztowych			

Kategoria	Całkowite koszty monitorowania		
	1. rok po alloSCT	2. rok po alloSCT	Kolejne lata po alloSCT
Hospitalizacje	33 078 zł	9 880 zł	0 zł
Przetoczenia krwi i płytek	2 816 zł	0 zł	0 zł
Przetoczenie limfocytów dawcy	0 zł	0 zł	0 zł
Suma (NFZ + MZ)	45 431 zł	13 360 zł	1 160 zł
Suma (NFZ + MZ + pacjenci)	45 626 zł	13 360 zł	1 160 zł
Koszty hospitalizacji i transfuzji na podstawie opinii ekspertów			
Hospitalizacje	26 003 zł	20 006 zł	0 zł
Przetoczenia krwi i płytek	4 788 zł	547 zł	0 zł
Przetoczenie limfocytów dawcy	754 zł	566 zł	0 zł
Suma (NFZ + MZ)	41 082 zł	24 599 zł	1 160 zł
Suma (NFZ + MZ + pacjenci)	41 277 zł	24 599 zł	1 160 zł

Sumaryczne koszty w pierwszym roku po alloSCT są zbliżone dla obydwu uwzględnionych wariantów. Koszty w drugim roku są wyższe w przypadku uwzględnienia opinii ekspertów. Ostatecznie w analizie uwzględniono koszty oszacowane na podstawie opinii ekspertów ze względu na fakt, że lepiej odzwierciedlają one polską praktykę leczenia powikłań po alloSCT oraz związane z nim zużycie zasobów. Koszty przyjęte w analizie zestawiono w kolejnej tabeli (Tabela 139).

Tabela 139.
Całkowite koszty monitorowania po alloSCT – koszty przyjęte w analizie

Perspektywa	Całkowite koszty monitorowania		
	1. rok po alloSCT	2. rok po alloSCT	Kolejne lata po alloSCT
Koszty roczne			
NFZ + MZ	41 082 zł	24 599 zł	1 160 zł
NFZ + MZ + pacjenci	41 277 zł	24 599 zł	1 160 zł
Koszty na cykl			
NFZ + MZ	10 271 zł	6 150 zł	290 zł
NFZ + MZ + pacjenci	10 319 zł	6 150 zł	290 zł

Podsumowanie

Koszty związane z allogeniczną transplantacją komórek hematopoetycznych przyjęte w analizie przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 140).

Tabela 140.
Koszty związane z allogeniczną transplantacją komórek hematopoetycznych (koszty na cykl)

Perspektywa	Koszt przeszczepu	Koszt monitorowania [na cykl]		
		1. rok po SCT	2. rok po SCT	3. rok po SCT
NFZ + MZ	221 710 zł	10 271 zł	6 150 zł	290 zł
NFZ + MZ + pacjenci	221 710 zł	10 319 zł	6 150 zł	290 zł

14.2.7.8. Nawrót choroby po alloSCT w CP

W ramach analizy założono, że w okresie po nawrocie choroby pacjenci są leczeni tym samym lekiem, którym byli leczeni przed alloSCT (zgodnie z opinią ekspertów). AlloSCT w CP jest uwzględniony jako komparator dla ponatinibu, zatem będzie stosowany po niepowodzeniu terapii TKI we wcześniejszej linii leczenia, tj. dazatynibem lub nilotynibem, przy czym według ekspertów udziały tych leków w populacji pacjentów po nawrocie po alloSCT są równe.

Założono, że średni czas trwania leczenia dazatynibem lub nilotynibem po nawrocie wynosi 12 miesięcy. Model ekonomiczny dla CP wykorzystany w niniejszej analizie nie pozwala na rozróżnienie stosowanej terapii w pierwszym roku po nawrocie po alloSCT i w kolejnych latach. W konsekwencji oszacowano odsetek czasu w horyzoncie od nawrotu do zgonu, w którym stosowane będą dazatynib i nilotynib tak, aby odpowiadał on jednemu rokowi terapii. Odsetek ten wyniósł 18%, i został podzielony po równo pomiędzy dazatynib i nilotynib (zgodnie z opinią ekspertów). W kolejnych latach założono, że stosowane są imatynib i hydroksymocznik, przy czym założono równe udziały tych leków (zgodnie z opinią ekspertów).

W poniższej tabeli zestawiono koszty terapii poszczególnymi lekami oraz średni koszt leczenia po nawrocie po alloSCT na podstawie kosztów z obwieszczenia MZ z dnia 28 października 2015 r. [56]. (Tabela 141). W ramach analizy wrażliwości przyjęto koszty wyznaczone na podstawie danych NFZ dotyczących wielkości sprzedaży tych leków w okresie od stycznia do lipca 2015 roku [60] (Tabela 142).

Tabela 141.
Koszty terapii po nawrocie po alloSCT – analiza podstawowa [zł]

Lek	Koszty miesięczne [zł]	Koszty na cykl [zł]	Odsetek pacjentów	Koszty na cykl [zł] z uwzględnieniem odsetka pacjentów
DAZA	14 924,70	44 774,10	9%	4 029,67
NILO	16 746,72	50 240,17	9%	4 508,05 ^a
IMA	747,85	2 243,55	41%	919,85
Hydroksymocznik	82,56	247,68	41%	101,55
Średni koszt				9 559,12^a

a) z uwzględnieniem RDI dla nilotynibu i dazatynibu (por. rozdz. 14.2.7.2)

Tabela 142.
Koszty terapii po nawrocie po alloSCT – analiza wrażliwości [zł]

Lek	Koszty miesięczne [zł]	Koszty na cykl [zł]	Odsetek pacjentów	Koszty na cykl [zł] z uwzględnieniem odsetka pacjentów
DAZA	14 860,13	44 580,40	9%	4 012,24
NILO	14 065,26	42 069,19	9%	3 786,23 a
IMA	228,83	686,48	41%	281,46
Hydroksymocznik	77,03	231,08	41%	94,74
Średni koszt				8 174,67^a

a) z uwzględnieniem RDI dla nilotinibu i dazatynibu (por. rozdz. 14.2.7.2)

14.2.7.9. Leczenie u schyłku życia

U wszystkich pacjentów naliczany jest jednorazowo koszt opieki paliatywnej prowadzonej w ostatnim etapie życia chorego. Koszt ten jest niezależny od fazy CML oraz stosowanej opcji leczenia.

Na podstawie Zarządzenia Nr 73/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna [95], przyjęto, iż opieka paliatywna pacjentów będzie odbywać się w ramach świadczeń *świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym* lub *świadczenia w hospicjum domowym*. Średni koszt osobodnia tych świadczeń został określony na podstawie umów podpisanych z NFZ przez świadczeniodawców [88]. Na podstawie analizy ekonomicznej do zlecenia AOTMiT 60/2015 [96] dotyczącej przewlekłej białaczki limfocytowej, przyjęto, że średnia długość pobytu w hospicjum stacjonarnym wynosi 19,0 dni, a średnia długość leczenia w hospicjum domowym to 56,2 dni. Takie same wartości założono w dwóch innych analizach ekonomicznych dotyczących chorób nowotworowych [97, 98]. Określenie odsetka pacjentów leczonych w poszczególnych typach ośrodków jest utrudnione, w poszczególnych regionach liczba pacjentów pod opieką hospicjów stacjonarnych i domowych jest zróżnicowana [99, 100]. W obliczeniach przyjęto, że 1/3 pacjentów pozostaje pod opieką hospicjów stacjonarnych, a 2/3 chorych korzysta ze świadczeń w hospicjum domowym. Oszacowany przy powyższych założeniach koszt leczenia pacjentów u schyłku życia przedstawiono poniżej (Tabela 143).

Tabela 143.
Koszt leczenia u schyłku życia

	Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	Świadczenia w hospicjum domowym	Źródło
Koszt osobodnia	215,59 zł	41,67 zł	Informator o umowach NFZ przez świadczeniodawców w 2015 roku [88]
Liczba dni pobytu	19,0	56,2	Analiza kosztów efektywności dla Gazyvaro (przewlekła białaczka limfocytowa) [96]
Koszt całkowity pobytu	4 096,19 zł	2 342,06 zł	–
Rozkład pacjentów	33%	67%	Założenie

	Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	Świadczenia w hospicjum domowym	Źródło
Średni koszt leczenia u schyłku życia	2 920,92 zł		-

14.3. Charakterystyka modelu

14.3.1. Założenia

- Do obliczeń wykorzystano modele Markowa.
- Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (MZ + NFZ) oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Jedynym kosztem różnicującym wyniki uzyskane z obu założonych w analizie perspektywach są koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty monitorowania po alloSCT (koszty leków immunosupresyjnych).
- Populację docelową w analizie stanowią dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych.
- Interwencją ocenianą jest ponatinib. Zakres analizy ustalono w ramach analizy problemu decyzyjnego [5].
- Uwzględnionymi komparatorami są w CP: alloSCT i BSC, w AP i w BP: BSC..
- W CP założono, że pacjenci, którzy nie uzyskują odpowiedzi na leczenie lub przerywają terapię ponatinibem leczeni są dożywotnio BSC. W AP i BP założono, że pacjenci są leczeni ponatinibem przez 3 miesiące (1 cykl), w przypadku uzyskania odpowiedzi hematologicznej kwalifikowani są do przeszczepu, w przypadku braku odpowiedzi są leczeni dożywotnio BSC.
- Modelowanie efektywności leczenia ponatinibem oparto na danych klinicznych dotyczących:
 - najlepszej uzyskanej odpowiedzi (CCyR, PCyR, CHR/MaHR, brak odpowiedzi),
 - przeżycia wolnego od progresji zależne od uzyskanej odpowiedzi,
 - przeżycia wolnego od progresji w AP,
 - przeżycia całkowitego w AP i BP,
 - czasu trwania terapii,
 - wystąpienia zdarzeń niepożądanych,
 - przeżycia całkowitego po alloSCT,
 - czasu wolnego od nawrotu po alloSCT,
 - przeżycia całkowitego u pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do alloSCT z powodu braku remisji,
 - przeżycia wolnego od progresji (PFS) u pacjentów w AP, którzy nie zostali zakwalifikowani do alloSCT z powodu braku remisji.

- Parametry dotyczące skuteczności oraz dawkowania ponatinibu określono na podstawie danych z badania PACE. Parametry dotyczące skuteczności komparatorów określono na podstawie badań zidentyfikowanych w ramach analizy klinicznej oraz dodatkowych przeszukań systematycznych.
- Użyteczności stanów zdrowia oszacowano na podstawie badań odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego baz informacji medycznej. Uwzględniono użyteczności zależne od fazy choroby oraz uzyskanej odpowiedzi, a także użyteczności stanów po przeszczepie i zdarzeń niepożądanych.
- W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztowe:
 - koszty leków (ocenianych w analizie),
 - koszty alloSCT i monitorowania w kolejnych latach po przeszczepie,
 - koszty terapii po nawrocie po alloSCT
 - koszty monitorowania terapii,
 - koszty leczenia zdarzeń niepożądanych
 - koszty leczenia u schyłku życia.

14.3.2. Zasada działania

W analizie wykorzystano modele kosztów-efektywności dostarczony przez Zamawiającego. W celu oceny opłacalności ponatinibu wykorzystano dwa modele:

- dla pacjentów rozpoczynających terapię ponatinibem w CP,
- dla pacjentów rozpoczynających terapię ponatinibem w AP lub BP.

Zasady działania modeli wraz ze schematami przedstawiono w rozdziale 14.1.2.

14.4. Wyniki

14.4.1. CP

14.4.1.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana dla populacji docelowej średnia wartość QALY w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 5,72 QALY dla PONA, 4,05 QALY dla alloSCT oraz 1,55 QALY dla BSC. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a alloSCT oraz BSC wynosi odpowiednio 1,67 QALY i 4,17 QALY.

Zestawienie wyników oceny klinicznej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 144).

Tabela 144.
Wyniki oceny klinicznej [QALY] – CP

	PONA	AlloSCT	BSC
Wartości bezwzględne	5,72	4,05	1,55
Różnica względem PONA	–	1,67	4,17

Dodatkowo w pliku obliczeniowym dostępne są wyniki dla lat życia.

14.4.1.2. Wyniki ekonomiczne – perspektywa NFZ + MZ

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[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]

14.4.1.3. Wyniki ekonomiczne – perspektywa NFZ + MZ + pacjent

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

14.4.1.4. Analiza PSA

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

14.4.2. AP

14.4.2.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana dla populacji docelowej średnia wartość QALY w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 3,44 QALY dla PONA oraz 0,40 QALY dla BSC. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a BSC wynosi 3,04 QALY.

Zestawienie wyników oceny klinicznej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 155).

Tabela 155.
Wyniki oceny klinicznej [QALY] – AP

	PONA	BSC
Wartości bezwzględne	3,44	0,40
Różnica względem PONA	–	3,04

Dodatkowo w pliku obliczeniowym dostępne są wyniki dla lat życia.

14.4.2.2. Wyniki ekonomiczne – perspektywa NFZ + MZ

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

14.4.2.3. Wyniki ekonomiczne – perspektywa NFZ + MZ + pacjent

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

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

14.4.2.4. Analiza PSA

[REDACTED]
[REDACTED]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

14.4.3. BP

14.4.3.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana dla populacji docelowej średnia wartość QALY w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 1,30 QALY dla PONA oraz 0,19 QALY dla BSC. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a BSC wynosi 1,11 QALY.

Zestawienie wyników oceny klinicznej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 166).

Tabela 166.
Wyniki oceny klinicznej [QALY] – BP

	PONA	BSC
Wartości bezwzględne	1,30	0,19
Różnica względem PONA	–	1,11

Dodatkowo w pliku obliczeniowym dostępne są wyniki dla lat życia.

14.4.3.2. Wyniki ekonomiczne – perspektywa NFZ + MZ

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[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]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

14.4.3.3. Wyniki ekonomiczne – perspektywa NFZ + MZ + pacjent

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

14.4.3.4. Analiza PSA

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

14.5. Analiza wrażliwości

14.5.1. Jednokierunkowa analiza wrażliwości dla zakresów parametrów uwzględnionych w modelu

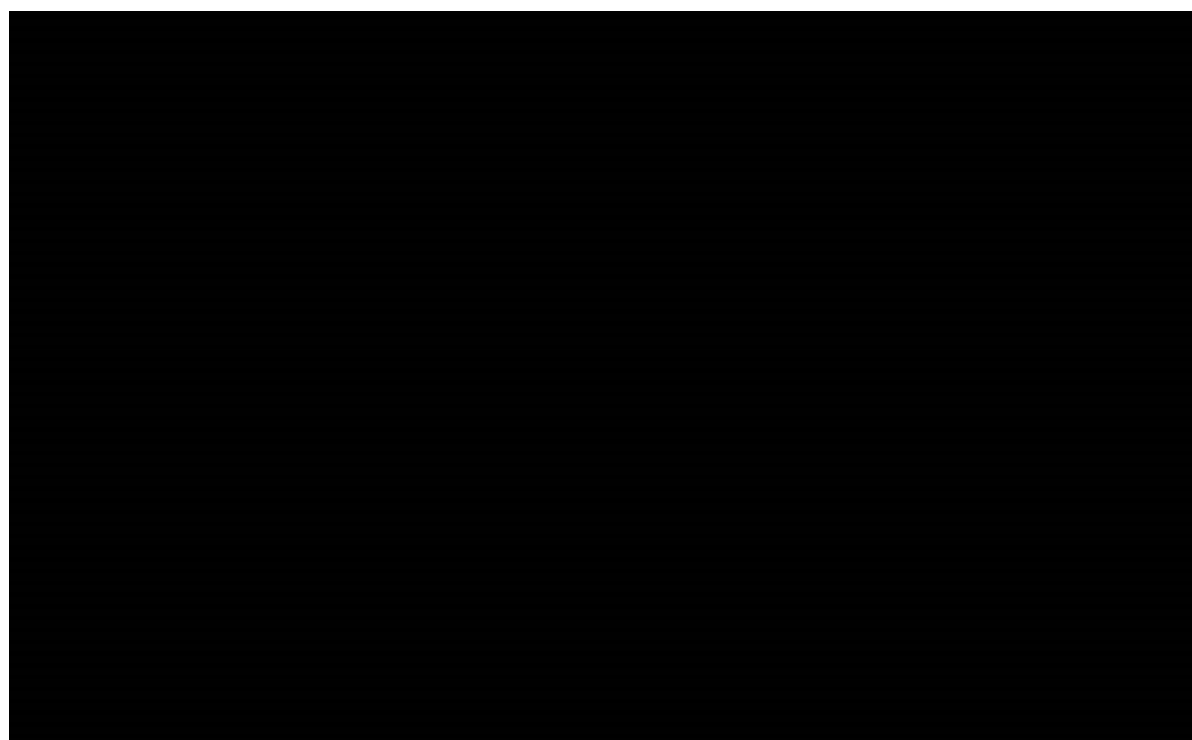
W pierwszej kolejności przeprowadzono analizę wrażliwości dla większości parametrów uwzględnionych w analizie w oparciu o dolne i górne zakresy parametrów, określone jako wartość średnia \pm 20%. Następnie na podstawie uzyskanych wyników przeanalizowano trzy najbardziej wpływające na wyniki analizy parametry (o ile dostępne były alternatywne dane).

Analizę przeprowadzono jedynie dla perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS. Wpływ poszczególnych parametrów na wyniki z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów oraz z uwzględnieniem RSS byłby analogiczny, zatem w celu określenia parametrów mających największy wpływ na wyniki analizy wystarczające jest przedstawienie wyżej wymienionych wyników.

14.5.1.1. Wyniki – CP

Wyniki analiz wrażliwości zestawiono w postaci wykresów typu „tornado” (*tornado diagrams*) dla poszczególnych porównań (██████████, ██████████). Na wykresach zestawiono najbardziej wpływowe parametry.

██████████



[Redacted]

[Redacted]

Największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry:

- dla porównania PONA vs alloSCT
 - parametr kształtu dla krzywej OS dla alloSCT,
 - współczynnik stały dla krzywej czasu trwania leczenia,
 - użyteczność po nawrocie po alloSCT,
- dla porównania PONA vs BSC
 - współczynnik stały dla krzywej czasu trwania leczenia,
 - współczynnik dla CCyR dla krzywej czasu trwania leczenia,
 - parametr kształtu dla krzywej PFS dla braku odpowiedzi po 3 miesiącach leczenia PONA.

14.5.1.2. Wyniki – AP

[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

Największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry:

- parametr kształtu dla krzywej OS dla alloSCT,
- użyteczność po alloSCT w trzecim i kolejnych cyklach,
- odsetek pacjentów z MaHR dla ponatinibu.

14.5.1.3. Wyniki – BP

[Redacted text]

Największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry:

- parametr kształtu dla krzywej OS dla alloSCT,
- parametr kształtu dla krzywej OS dla BSC,
- użyteczność po alloSCT w trzecim i kolejnych cyklach.

14.5.1.4. Podsumowanie

W poniższej tabeli przedstawiono parametry najbardziej wpływające na wyniki analizy wraz z alternatywnymi źródłami danych (Tabela 177).

Tabela 177.
Zestawienie parametrów najbardziej wpływających na wyniki analizy

Parametr	Wartość domyślna	Wartość alternatywna
CP		
Parametry krzywej czasu trwania leczenia	Dopasowanie na podstawie badania PACE	Brak alternatywnego źródła danych. Krzywe mogą być uznane za wiarygodne.
Parametr kształtu dla krzywej OS dla alloSCT	Dopasowanie na podstawie badania Jabbour 2011	Brak alternatywnego źródła danych. Parametr może być uznany za wiarygodny.
Odsetek pacjentów z CCyR dla ponatinibu	Wartość z badania PACE	Brak alternatywnego źródła danych. Parametr może być uznany za wiarygodny.
Użyteczność po nawrocie po alloSCT	Średnia wartości dla CP/AP/BP z uwzględnieniem odpowiedzi, ważona rozkładem pacjentów z odnalezionych badań	Wartość minimalna i maksymalna obliczona na podstawie odnalezionych badań (min: 0,41, max: 0,67).

Parametr	Wartość domyślna	Wartość alternatywna
Parametr kształtu dla krzywej PFS dla braku odpowiedzi po 3 miesiącach leczenia PONA	Dopasowanie na podstawie badania Loveman 2012	Brak alternatywnego źródła danych. Parametr może być uznany za wiarygodny.
AP		
Parametr kształtu dla krzywej OS dla alloSCT	Dopasowanie na podstawie badania Radich 2010	Brak alternatywnego źródła danych. Parametr może być uznany za wiarygodny.
Odsetek pacjentów z MaHR dla ponatinibu	Wartość z badania PACE	Brak alternatywnego źródła danych. Parametr może być uznany za wiarygodny.
Użyteczność po alloSCT w trzecim i kolejnych cyklach	Wartość z publikacji Loveman 2012	Wartość użyteczności jak dla CP z odpowiedzią pomniejszona o wartość z publikacji Lee 1997 (0,079) u 59% pacjentów, u których raportowano GVHD. Uzyskana w ten sposób użyteczność wynosi 0,79.
BP		
Parametr kształtu dla krzywej OS dla alloSCT	Dopasowanie na podstawie badania Radich 2010	Dopasowanie na podstawie badania Ahmed 2011
Użyteczność po alloSCT w trzecim i kolejnych cyklach	Wartość z publikacji Loveman 2012	Wartość użyteczności jak dla CP z odpowiedzią pomniejszona o wartość z publikacji Lee 1997 (0,079) u 59% pacjentów, u których raportowano GVHD. Uzyskana w ten sposób użyteczność wynosi 0,79.
Parametr kształtu dla krzywej OS dla BSC	Dopasowanie na podstawie badania Kantarjian 2007	Dopasowanie na podstawie badania Kantarjian 2001

Ze względu na brak alternatywnych danych dla większości najbardziej wpływowych parametrów w CP, przeprowadzono w ramach tej fazy analizy wrażliwości dla tych samych parametrów jak w analizie dla AP i BP, tj.:

- użyteczność po alloSCT w trzecim i kolejnych cyklach,
- parametr kształtu dla krzywej OS dla BSC w BP.

14.5.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

14.5.2.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Tabela 178.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie
1a		5% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych	
1b	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej
1c		5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	
2	Odsetki pacjentów z odpowiedzią na terapię ponatinibem (wartości dla populacji ogólnej, Tabela 21, Tabela 27)	Wartości dla populacji pacjentów z mutacją T315I (Tabela 21, Tabela 27)	Populacja pacjentów z mutacją T315I stanowi podgrupę populacji docelowej.
3	Koszty leków zgodne z aktualnym Obwieszczeniem MZ (Tabela 42)	Koszty leków zgodne z aktualnym komunatem NFZ o wielkości kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań (Tabela 43)	Rzeczywiste ceny leków stosowanych w programie lekowym mogą się różnić od tych podawanych w Obwieszczeniu MZ
4a	Użyteczność po nawrocie po alloSCT – model CP	Wartość minimalna: 0,41 (Tabela 32)	
4b	(0,55, Tabela 32)	Wartość maksymalna: 0,67 (Tabela 32)	
5	Użyteczność po alloSCT w trzecim i kolejnych cyklach – model CP, AP, BP (0,71, Tabela 33)	0,79 (rozdz. 14.2.6, 14.5.1)	Parametry, które zostały ocenione jako najbardziej wpływające na wyniki analizy (por. rozdz. 14.5.1)
6	Krzywa OS dla alloSCT w BP – model BP (Radich 2010, Wykres 15)	Ahmed 2011 (Wykres 13)	
7	Krzywa OS dla BSC w BP – model CP, BP (Kantarjian 2007, Wykres 7)	Kantarjian 2001 (Wykres 5)	
8	Krzywa czasu trwania odpowiedzi cytogenetycznej – krzywa log-normalna (rozdz. 14.2.2.2)	Krzywa log-logistyczna (rozdz. 14.2.2.2)	
9	Krzywe PFS w CP – CCyR: krzywa log-normalna, PCyR: krzywa Weibulla, CHR: krzywa Weibulla (rozdz. 14.2.2.4)	CCyR: krzywa log-logistyczna, PCyR: krzywa log-normalna, CHR: krzywa wykładnicza (rozdz. 14.2.2.4)	
10	Krzywa dla czasu wolnego od nawrotu po alloSCT – krzywa log-normalna (rozdz. 14.2.2.6)	Krzywa log-logistyczna (rozdz. 14.2.2.6)	Alternatywne dopasowanie w celu analizy wpływu doboru krzywej na wyniki analizy.
11	Krzywa OS dla BSC w AP – model CP, AP – krzywa log-normalna (rozdz. 14.2.2.5)	Krzywa log-logistyczna (rozdz. 14.2.2.5)	
12	Krzywe OS dla ponatinibu w AP/BP – krzywa log-normalna/Weibulla (rozdz. 14.2.3.4)	Krzywa log-logistyczna (rozdz. 14.2.3.4)	
13	Krzywe PFS dla ponatinibu w AP – krzywa log-normalna (rozdz. 14.2.3.5)	Krzywa log-logistyczna (rozdz. 14.2.3.5)	

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie
14	Krzywa czasu trwania terapii w AP/BP – AP: krzywa log-normalna, BP: krzywa log-logistyczna (rozdz. 14.2.3.2)	AP: krzywa log-logistyczna, BP: krzywa log-normalna	
15	Odsetek pacjentów kwalifikujących się do alloSCT po progresji do AP/BP – 0% (rozdz. 14.2.2.7)	100% - dla porównania PONA vs AlloSCT, 0% - dla porównania PONA vs BSC (rozdz. 14.2.2.7)	Pacjenci po progresji po terapii ponatinibem mają możliwość przeprowadzenia alloSCT. W ramach niniejszej analizy porównanie z alloSCT zostało przeprowadzone w populacji pacjentów, u których alloSCT może być wykonane, natomiast porównanie z BSC w populacji pacjentów niekwalifikujących się do alloSCT. Stąd, w ramach analizy wrażliwości testowano skrajny wariant polegający na kwalifikacji do alloSCT wszystkich pacjentów po progresji po terapii ponatinibem (tylko w przypadku porównania z alloSCT).

14.5.2.2. Wyniki

CP

Terapia	Kategori a	Scenariusz analizy																		
		Podst	1a	1b	1c	2	3	4a	4b	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
PONA	Koszty [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Koszty PONA [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	QALY	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	CUR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
AlloSCT	Koszty [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Koszty PONA [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	QALY	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	CUR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
BSC	Koszty [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Koszty PONA [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	QALY	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	CUR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych

Terapia	Kategori a	Scenariusz analizy																		
		Podst	1a	1b	1c	2	3	4a	4b	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
PONA vs alloSCT	Koszty [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Koszty PONA [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	QALY	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	ICUR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PONA vs BSC	Koszty [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Koszty PONA [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	QALY	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	ICUR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■



Terapia	Kat.	Scenariusz analizy																		
		Podst.	1a	1b	1c	2	3	4a	4b	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
PONA	Koszty [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Koszty PONA [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	QALY	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	CUR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych

Terapia	Kat.	Scenariusz analizy																		
		Podst.	1a	1b	1c	2	3	4a	4b	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
AlloSCT	Koszty [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Koszty PONA [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	QALY	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	CUR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
BSC	Koszty [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Koszty PONA [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	QALY	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	CUR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PONA vs alloSCT	Koszty [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Koszty PONA [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	QALY	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	ICUR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PONA vs BSC	Koszty [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Koszty PONA [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	QALY	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	ICUR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Terapia	Kategori a	Scenariusz analizy																		
		Podst	1a	1b	1c	2	3	4a	4b	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
PONA	Koszty [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Koszty PONA [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	QALY	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	CUR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
AlloSCT	Koszty [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Koszty PONA [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	QALY	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	CUR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
BSC	Koszty [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Koszty PONA [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	QALY	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	CUR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PONA vs alloSCT	Koszty [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Koszty PONA [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	QALY	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych

Terapia	Kategoria	Scenariusz analizy																		
		Podst	1a	1b	1c	2	3	4a	4b	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
PONA vs BSC	ICUR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Koszty [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Koszty PONA [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	QALY	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	ICUR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

[Redacted text]

Terapia	Kategoria	Scenariusz analizy																		
		Podst	1a	1b	1c	2	3	4a	4b	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
PONA	Koszty [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Koszty PONA [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	QALY	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	CUR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
AlloSCT	Koszty [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Koszty PONA [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	QALY	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych

Terapia	Kategori a	Scenariusz analizy																		
		Podst	1a	1b	1c	2	3	4a	4b	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
BSC	CUR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Koszty [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Koszty PONA [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	QALY	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	CUR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PONA vs alloSCT	Koszty [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Koszty PONA [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	QALY	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	ICUR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PONA vs BSC	Koszty [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Koszty PONA [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	QALY	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	ICUR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

AP



Terapia	Kategoria	Scenariusz analizy																		
		Podst.	1a	1b	1c	2	3	4a	4b	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
PONA	Koszty [zł]	■	■	■	■	■	■			■						■	■	■	■	
	Koszty PONA [zł]	■	■	■	■	■	■			■						■	■	■	■	
	QALY	■	■	■	■	■	■			■						■	■	■	■	
	CUR	■	■	■	■	■	■			■						■	■	■	■	
BSC	Koszty [zł]	■	■	■	■	■	■			■						■	■	■	■	
	Koszty PONA [zł]																			
	QALY	■	■	■	■	■	■			■						■	■	■	■	
	CUR	■	■	■	■	■	■			■						■	■	■	■	
PONA vs BSC	Koszty [zł]	■	■	■	■	■	■			■						■	■	■	■	
	Koszty PONA [zł]	■	■	■	■	■	■			■						■	■	■	■	
	QALY	■	■	■	■	■	■			■						■	■	■	■	
	ICUR	■	■	■	■	■	■			■						■	■	■	■	

Terapia	Kategoria	Scenariusz analizy																		
		Podst.	1a	1b	1c	2	3	4a	4b	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
PONA	Koszty [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Koszty PONA [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	QALY	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	CUR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
BSC	Koszty [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Koszty PONA [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	QALY	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	CUR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PONA vs BSC	Koszty [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Koszty PONA [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	QALY	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	ICUR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Terapia	Kategoria	Scenariusz analizy																		
		Podst.	1a	1b	1c	2	3	4a	4b	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
PONA	Koszty [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych

Terapia	Kategoria	Scenariusz analizy																		
		Podst.	1a	1b	1c	2	3	4a	4b	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	Koszty PONA [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	QALY	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	CUR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
BSC	Koszty [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Koszty PONA [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	QALY	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PONA vs BSC	CUR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Koszty [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Koszty PONA [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	QALY	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	ICUR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■



Terapia	Kategoria	Scenariusz analizy																		
		Podst.	1a	1b	1c	2	3	4a	4b	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
PONA	Koszty [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Koszty PONA [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	QALY	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych

Terapia	Kategoria	Scenariusz analizy																		
		Podst.	1a	1b	1c	2	3	4a	4b	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
BSC	CUR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Koszty [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Koszty PONA [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	QALY	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	CUR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PONA vs BSC	Koszty [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Koszty PONA [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	QALY	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	ICUR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

BP



Terapia	Kategoria	Scenariusz analizy																		
		Podst.	1a	1b	1c	2	3	4a	4b	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
PONA	Koszty [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Koszty PONA [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	QALY	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych

Terapia	Kategoria	Scenariusz analizy																		
		Podst.	1a	1b	1c	2	3	4a	4b	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
BSC	CUR	█	█	█	█	█	█			█	█	█					█		█	
	Koszty [zł]	█	█	█	█	█	█			█	█	█					█		█	
	Koszty PONA [zł]																			
	QALY	█	█	█	█	█	█			█	█	█					█		█	
	CUR	█	█	█	█	█	█			█	█	█					█		█	
PONA vs BSC	Koszty [zł]	█	█	█	█	█	█			█	█	█					█		█	
	Koszty PONA [zł]	█	█	█	█	█	█			█	█	█					█		█	
	QALY	█	█	█	█	█	█			█	█	█					█		█	
	ICUR	█	█	█	█	█	█			█	█	█					█		█	



Terapia	Kategoria	Scenariusz analizy																		
		Podst.	1a	1b	1c	2	3	4a	4b	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
PONA	Koszty [zł]	█	█	█	█	█	█			█	█	█					█		█	
	Koszty PONA [zł]	█	█	█	█	█	█			█	█	█					█		█	
	QALY	█	█	█	█	█	█			█	█	█					█		█	
BSC	CUR	█	█	█	█	█	█			█	█	█					█		█	
	Koszty [zł]	█	█	█	█	█	█			█	█	█					█		█	

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych

Terapia	Kategoria	Scenariusz analizy																		
		Podst.	1a	1b	1c	2	3	4a	4b	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
PONA vs BSC	Koszty PONA [zł]	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	QALY	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	CUR	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	Koszty [zł]	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	Koszty PONA [zł]	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	QALY	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
PONA vs BSC	ICUR	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█



Terapia	Kategoria	Scenariusz analizy																		
		Podst.	1a	1b	1c	2	3	4a	4b	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
PONA	Koszty [zł]	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	Koszty PONA [zł]	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	QALY	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	CUR	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
BSC	Koszty [zł]	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	Koszty PONA [zł]	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	QALY	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych

Terapia	Kategoria	Scenariusz analizy																		
		Podst.	1a	1b	1c	2	3	4a	4b	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	CUR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Koszty [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PONA vs BSC	Koszty PONA [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	QALY	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	ICUR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■



Terapia	Kategoria	Scenariusz analizy																		
		Podst.	1a	1b	1c	2	3	4a	4b	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	Koszty [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PONA	Koszty PONA [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	QALY	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	CUR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Koszty [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
BSC	Koszty PONA [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	QALY	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	CUR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PONA vs BSC	Koszty [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych

Terapia	Kategoria	Scenariusz analizy																		
		Podst.	1a	1b	1c	2	3	4a	4b	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	Koszty PONA [zł]	■	■	■	■	■	■			■	■	■					■		■	
	QALY	■	■	■	■	■	■			■	■	■					■		■	
	ICUR	■	■	■	■	■	■			■	■	■					■		■	

Ceny progowe



Kat.	Opak.	Scenariusz analizy																		
		Podst.	1a	1b	1c	2	3	4a	4b	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
CP																				
PONA vs alloSCT																				
Cena prog. - ICUR	15 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■		■	■	■	■	■				■
	45 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■		■	■	■	■	■				■
Cena prog. - CUR	15 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■		■	■	■	■	■				■
	45 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■		■	■	■	■	■				■
PONA vs BSC																				
Cena prog. - ICUR	15 mg	■	■	■	■	■	■					■	■	■	■	■				
	45 mg	■	■	■	■	■	■					■	■	■	■	■				
Cena prog. - CUR	15 mg	■	■	■	■	■	■					■	■	■	■	■				
	45 mg	■	■	■	■	■	■					■	■	■	■	■				
AP - PONA vs BSC																				

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych

Kat.	Opak.	Scenariusz analizy																		
		Podst	1a	1b	1c	2	3	4a	4b	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Cena prog. - ICUR	15 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	45 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Cena prog. - CUR	15 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	45 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
BP - PONA vs BSC																				
Cena prog. - ICUR	15 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	45 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Cena prog. - CUR	15 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	45 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■



Kat.	Opak.	Scenariusz analizy																		
		Podst	1a	1b	1c	2	3	4a	4b	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
CP																				
PONA vs alloSCT																				
Cena prog. - ICUR	15 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	45 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Cena prog. - CUR	15 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	45 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PONA vs BSC																				
Cena	15 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych

Kat.	Opak.	Scenariusz analizy																		
		Podst	1a	1b	1c	2	3	4a	4b	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
prog.-ICUR	45 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Cena prog.-CUR	15 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Cena prog.-CUR	45 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
AP - PONA vs BSC																				
Cena prog.-ICUR	15 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Cena prog.-ICUR	45 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Cena prog.-CUR	15 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Cena prog.-CUR	45 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
BP - PONA vs BSC																				
Cena prog.-ICUR	15 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Cena prog.-ICUR	45 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Cena prog.-CUR	15 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Cena prog.-CUR	45 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

14.5.2.3. Podsumowanie

[Redacted content]

14.6. Walidacja

Niniejsza analiza została opracowana przez dostosowanie dwóch modeli farmakoekonomicznych dostarczonych przez Zamawiającego. Modele zostały zaprojektowane jako modele globalne z możliwością dostosowania do danych lokalnych. Modele te były oceniane przez agencje HTA w innych państwach, m.in. w Kanadzie, Walii i Szkocji. Podczas adaptacji modeli do warunków polskich nie ingerowano w oryginalną strukturę modeli i obliczenia. Walidacja modeli została przeprowadzona przez jego twórców.

Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji modeli porównano wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania (zastosowane strategie, wyniki przeszukania, opis procesu selekcji badań) znajduje się w rozdz.14.9.1.

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 5 analiz ekonomicznych dla ponatinibu wykorzystywanego w ramach rozważanego problemu zdrowotnego (CML). Trzy spośród odnalezionych analiz przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności [101–103], jedną w

formie analizy kosztów-konsekwencji [104], i jedną formie analizy minimalizacji kosztów [105]. Szczegółowe wyniki wszystkich odnalezionych analiz ekonomicznych znajdują się w rozdz. 14.11.

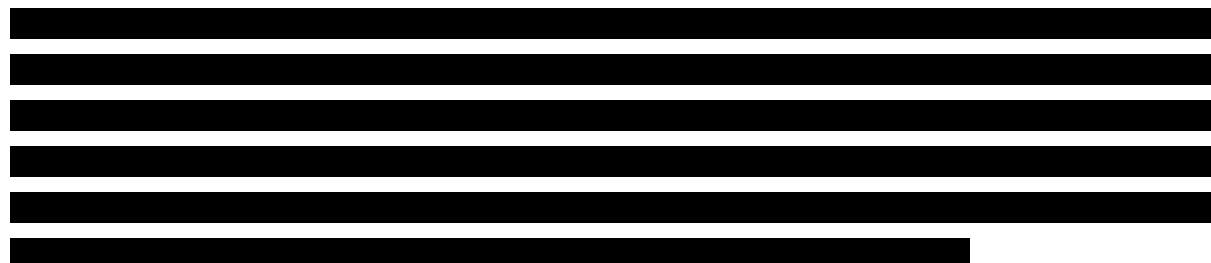


Tabela 193.
Porównanie wyników w zakresie QALY niniejszej analizy i innych opublikowanych analiz kosztów-użyteczności

Porównanie	ΔQALY (dyskontowanie 3,5%)			ΔQALY (dyskontowanie 5%)	
	Niniejsza analiza	AWMSG 2014	SMC 2015	Niniejsza analiza	pCODR 2015
CP					
PONA vs alloSCT	■	2,54	2,54	2,20	2,86
PONA vs BSC	■	5,32	5,32	4,39	3,63
AP					
PONA vs BSC	■	–	2,60 ^a	3,02	2,81
BP					
PONA vs BSC	■	–	0,11 ^a	1,45	1,64

a) na podstawie porównania bez uwzględnienia alloSCT

14.7. Ograniczenia analizy ekonomicznej

- Analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wyników analizy efektywności klinicznej, w związku z czym wszystkie ograniczenia analizy klinicznej mają zastosowanie także w niniejszej analizie.
- Parametry modelowane przez krzywe przeżycia (w tym PFS dla pacjentów w CP) dostępne były jedynie w ograniczonym horyzoncie czasowym. Z tego względu konieczna była ekstrapolacja danych na dłuższy horyzont.
- W celu określenia czasu do progresji choroby zależnego od typu uzyskanej odpowiedzi wykorzystano dane dotyczące drugiej linii leczenia, ze względu na brak alternatywnych danych.
- Efektywność BSC w CP określono na podstawie badań dotyczących pacjentów leczonych w ramach pierwszej linii terapii. Odpowiedź na leczenie w przypadku pacjentów, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych będzie niższa, zatem zastosowane podejście jest konserwatywne.

- Dla przeżycia całkowitego po alloSCT wybrano krzywe, które nie były krzywymi najlepiej dopasowanymi biorąc pod uwagę jako kryterium metodę najmniejszych kwadratów. Wybór krzywych najlepiej dopasowanych wiązałby się z nierealistycznym modelowaniem poprzez zawyżenie przeżycia po alloSCT.
- Czas wolny od progresji i przeżycie całkowite u pacjentów leczonych BSC w AP i BP zostały określone na podstawie danych z badań dotyczących pacjentów w drugiej linii leczenia (po niepowodzeniu terapii imatinibem). Parametry dotyczące PFS i OS u pacjentów, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych będą prawdopodobnie wskazywały na krótsze przeżycie i krótsze przeżycie wolne od progresji choroby, zatem zastosowane podejście jest konserwatywne.
- Ze względu na brak danych nie uwzględniono występowania zdarzeń niepożądanych w przypadku terapii BSC. Takie postępowanie stanowi podejście konserwatywne.
- Koszty monitorowania terapii, koszty po alloSCT oraz koszty zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie opinii ekspertów dotyczących zużycia zasobów w ramach leczenia CML. Nie odnaleziono opublikowanych analiz kosztowych ani szczegółowych statystyk pozwalających na bardziej wiarygodne oszacowanie.
- Nie zidentyfikowano polskich źródeł danych pozwalających na określenie wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia. W analizie zastosowano wartości z badań zagranicznych.
- Użyteczność dla pacjentów w pierwszym cyklu po alloSCT określono na podstawie badania dla pacjentów z opornym lub nawrotowym chłoniakiem nieziarnicznym lub chłoniakiem Hodgkina. Nie odnaleziono danych dla alloSCT u pacjentów z CML, można jednak przypuszczać, że jakość życia po przeszczepie jest jednakowa niezależnie od choroby będącej przyczyną przeszczepu.
- Użyteczność po nawrocie po alloSCT określono jako średnią ważoną z użyteczności dla CP, AP i BP. Nie odnaleziono danych dotyczących jakości życia pacjentów po nawrocie po alloSCT, można jednak założyć, że będzie ona zależna od fazy CML zdiagnozowanej po nawrocie i skuteczności terapii stosowanej po nawrocie. Stąd oszacowanie średniej ważonej odsetkami pacjentów w poszczególnych fazach po nawrocie (określonymi na podstawie odnalezionych badań) z uwzględnieniem uzyskania odpowiedzi wydaje się być najbardziej wiarygodnym podejściem.

14.8. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 194.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku.
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 14.4
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 14.4.1.4, 14.4.2.3, 14.4.3.3, 14.5
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. 14.9.1, 14.12
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 14.4
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 14.4
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 14.1, 14.2, 14.11
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 14.1, 14.2, 14.3.1
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań stanowi załącznik do niniejszej analizy.
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	-
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	-
§ 5.5	

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<ol style="list-style-type: none"> 1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka
§ 5.6	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	<ol style="list-style-type: none"> 1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia
	<ol style="list-style-type: none"> 2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) 3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik k, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników k, o których mowa w pkt 2.
§ 5.7	
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. 14.1.8
§ 5.8	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. 14.9.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Rozdz. 14.5.2.1
2. uzasadnienie zakresów zmienności	Rozdz. 14.5.2.1, 14.1.11
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Rozdz. 14.5, 14.4.1.4, 14.4.2.3, 14.4.3.3
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz. 14.1.3
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 14.1.4
§ 5.12	

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. 14.9.1, 14.9.2
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 13
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

14.9. Strategie wyszukiwania

14.9.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych, porównujących koszty oraz efekty zdrowotne stosowania leku ponatinib u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z kosztami i efektami leków opcjonalnych, przeszukano następujące bazy danych:

- PubMed [23] ,
- CEAR (*Cost-Effectiveness Analysis Registry* – rejestr analiz ekonomicznych) [106],
- DARE (*Database of Abstracts of Review of Effects*) [107],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [108],
- CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [109],
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) [110],
- SMC (*Scottish Medicine Consortium*) [111],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [112],
- AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [113] .

Przeszukania przeprowadzono w dniu 10 sierpnia 2015 roku. Szczegółowy opis zaimplementowanych strategii oraz wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 195, Tabela 196).

Tabela 195.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#4	#1 AND #2 AND #3	5
#3	ponatinib OR 3-(2-(imidazo(1,2-b)pyridazin-3-yl)ethynyl)-4-methyl-N-(4-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl)benzamide OR ponatinib hydrochloride OR AP24534 OR AP-24534 OR AP 24534 OR Iclusig	214
#2	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	922 602
#1	("Chronic Myeloid Leukemia" OR CML OR ((leukemia OR leukemia) AND (Myeloid OR Myelocytic OR Myelogenous OR granulocytic OR "Philadelphia-Positive" OR "Philadelphia Positive" OR "Ph1 Positive" OR "Ph1-Positive" OR chronic)))	121 708

Data wyszukania: 10 sierpnia 2015 roku

Tabela 196.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej

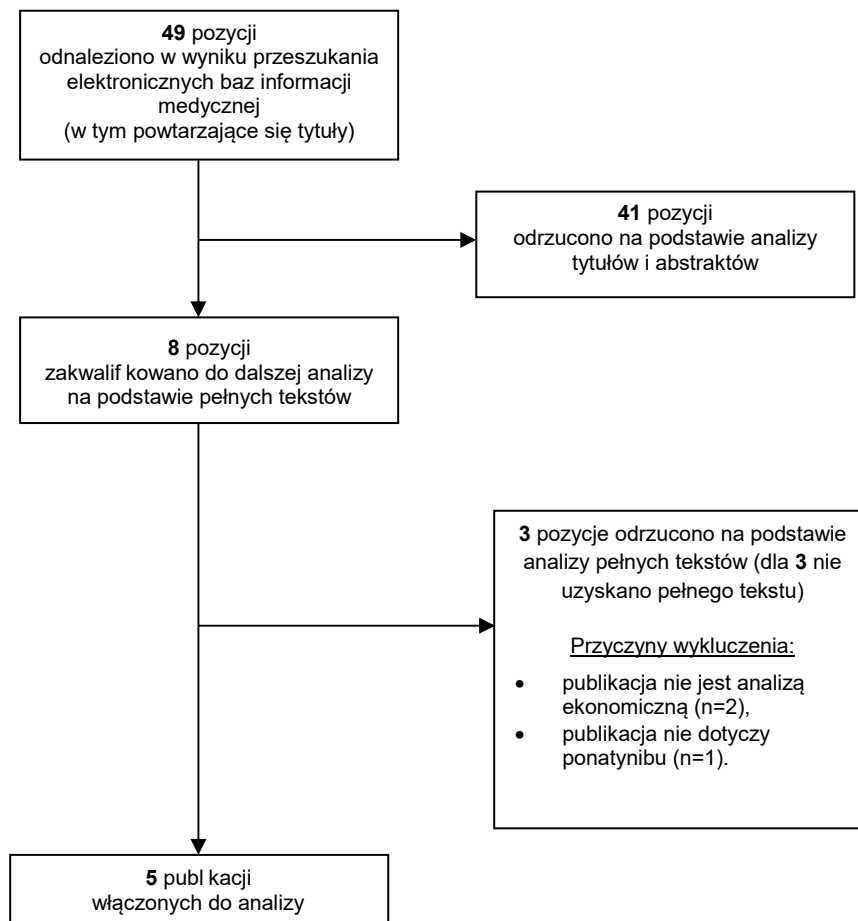
L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników							
		NICE	PBAC	SMC	DARE	CEAR	ISPOR	CADTH	AOTMIT
#1	ponatinib	1	10	4	4	0	6	4	0
#2	Iclusig	0	5	4	2	0	0	4	0

Data wyszukania: 10 sierpnia 2015 roku

W wyniku przeprowadzonego przeszukania wspomnianych baz danych odnaleziono łącznie 49 publikacji (razem z powtarzającymi się tytułami). Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów i abstraktów, do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano łącznie 8 pozycji.

Selekcja na poziomie pełnych tekstów odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania publikacji pozwoliła na wyodrębnienie 5 analiz. Na poniższym rysunku (Rysunek 9) przedstawiono dokładny schemat selekcji odnalezionych prac.

Rysunek 9.
Schemat QUOROM selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego dotyczącego analiz ekonomicznych dla leczenia przewlekłego CML



14.9.2. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową przeprowadzono przeszukanie bazy PubMed [23]. W tabeli poniżej (Tabela 197) przedstawiono zastosowaną strategię wyszukania oraz liczbę uzyskanych wyników. Przeszukanie zostało przeprowadzone 16 czerwca 2015 roku.

Tabela 197.
Strategia wyszukiwania danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia zastosowana w bazie PubMed

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	(("CGL" OR "PBSz" OR ("chronic" AND ("myelocytic" OR "myelogenous" OR "myeloid" OR "granulocytic" OR Ph-positive OR Philadelphia-positive OR Philadelphia NEAR/3 positive OR Ph+ALL OR „Ph+” OR bcr-abl OR Bcr/abl OR Bcr-abl* OR Bcr-abl positive OR „Ph1 positive” OR „Ph 1 positive” OR „Philadelphia 1 chromosome” OR "Philadelphia chromosome-positive" OR "Philadelphia Chromosome"[Mesh]) AND (leukem* OR leukaem*)))	30 334

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#2	(QoL OR "quality of life" OR Quality-of-Life OR QALY OR QUALY OR "quality adjusted life years")	247 689
#3	#1 AND #2	254
Data wyszukiwania: 16 czerwca 2015		

W wyniku zastosowanej strategii odnaleziono 254 publikacji. Przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych w oparciu o tytuły i abstrakty, w wyniku której wyodrębniono 46 pozycji. Następnie przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty badań. Na tym etapie przeprowadzono również doszukanie w oparciu o referencje podane we wcześniej odnalezionych publikacjach. Łącznie do analizy pełnych tekstów włączono 82 publikacji. W wyniku analizy pełnych tekstów publikacji, zostało włączonych 8 pozycji, na podstawie których zostały wyznaczone użyteczności uwzględnionych w analizie stanów zdrowia pacjentów z CML. Poniżej (Rysunek 10) przedstawiono dokładny schemat selekcji odnalezionych prac. W kolejnej tabeli (Tabela 198) opisano charakterystykę badań uwzględnionych w analizie.

Rysunek 10.
Schemat QUOROM selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego dotyczącego użyteczności stanów zdrowia

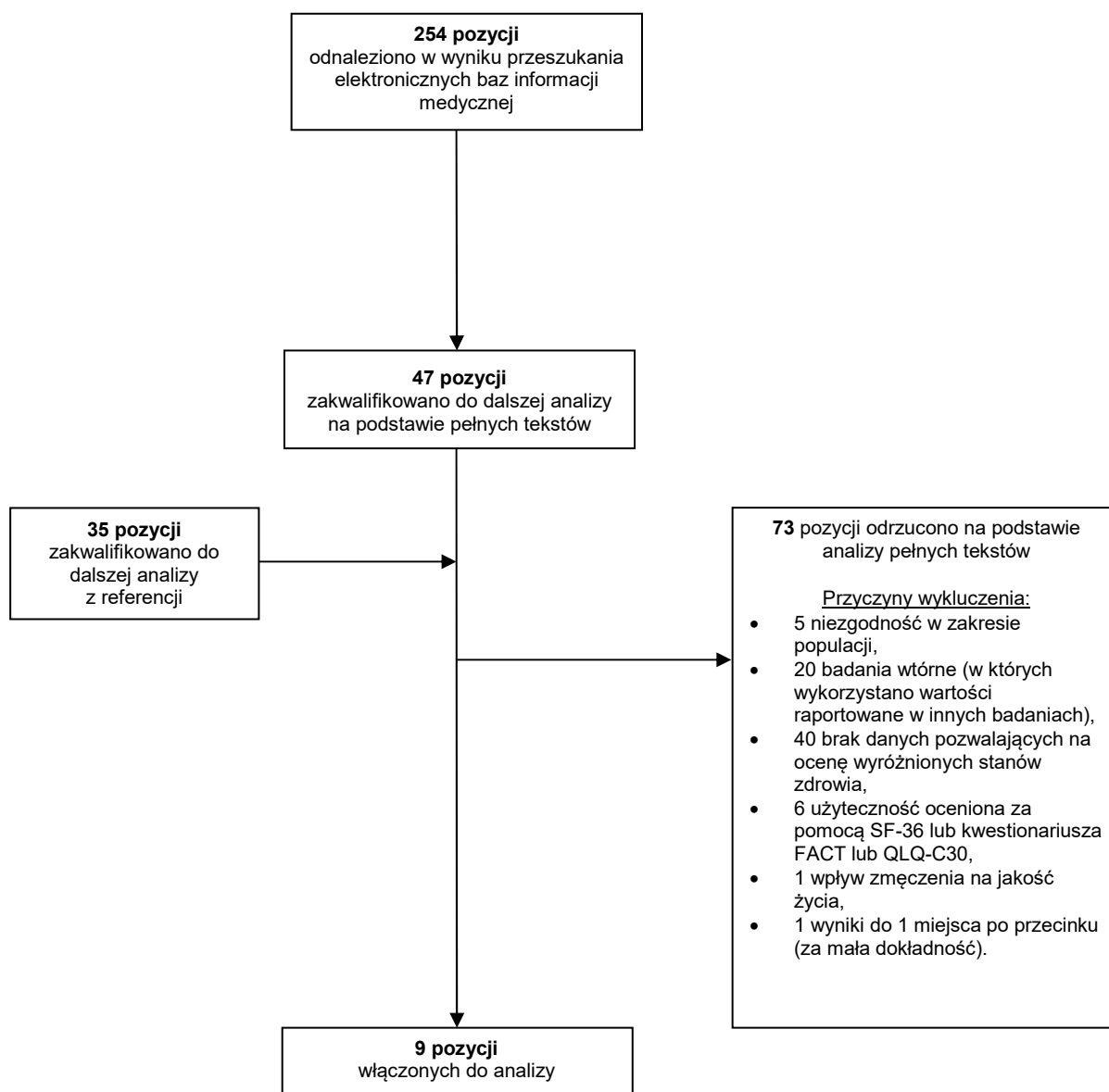


Tabela 198.
Charakterystyka badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w analizie

Publikacja	Sposób pomiaru	Liczebność próby	Państwo	Charakterystyka	Czy badanie uwzględniono w obliczeniach analizy?
Lee 1997 [52]	SG, opinia lekarzy	bd	USA	Cel badania: Porównanie wpływu wczesnej transplantacji, opóźnionej transplantacji oraz braku transplantacji u pacjentów w CP na podstawie dyskontowanego QALY Populacja: pacjenci z CML	Badanie zostało uwzględnione w obliczeniach analizy na podstawie referencji z publikacji Loveman 2012
van Agthoven 2001 [48]	EQ-5D	PBSCT ^a : 62 ABMT ^b : 29	Holandia	Cel badania: analiza kosztów-użyteczności dla autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych krwi obwodowej lub autologicznego przeszczepu szpiku kostnego. Populacja: pacjenci z opornym lub nawrotowym chłoniakiem nieziarnicznym lub chłoniakiem Hodgkina	Badanie zostało uwzględnione w obliczeniach analizy.
Dalziel 2005 [46]	EQ-5D	bd	UK	Cel badania: analiza ekonomiczna porównująca stosowanie IMA z IFN α w pierwszej linii leczenia. Populacja: pacjenci z CML.	Badanie zostało uwzględnione obliczeniach analizy. Uwaga: Badania Dalziel 2005 oraz Reed 2004 przedstawiają wartości użyteczności dla tej samej grupy pacjentów z tą różnicą, że uwzględniono różne możliwe stany zdrowia.
Reed 2004 [34]	EQ-5D	bd	UK	Cel badania: analiza kosztów-efektywności porównująca stosowanie IMA z IFN α nowo zdiagnozowanych pacjentów z CML. Populacja: pacjenci z CML.	
Gordois 2003 [47]	EQ-5D, opinia ekspertów	bd	UK	Cel badania: analiza kosztów-użyteczności dla stosowania IMA. Populacja: pacjenci z zaawansowanym CML.	Analiza nie została uwzględniona w obliczeniach ze względu na metody pomiaru (brakujące dane dotyczące różnych stanów zdrowia uzupełnione zostały o wartości podane przez ekspertów).
Szabo 2010 [49]	TTO, SG	339	Australia, UK, Kanada, USA	Cel badania: określenie użyteczności stanów zdrowia doświadczanych przez pacjentów z CML. Populacja: populacja ogólna.	Badanie zostało uwzględnione w obliczeniach analizy.
Loveman 2012 [29]	EQ-5D	bd	UK	Cel badania: analiza kosztów-użyteczności dla stosowania dazatynibu, nilotyynibu i wysokiej dawki IMA Populacja: pacjenci z CML oporni na imatynib	Badanie zostało uwzględnione w obliczeniach analizy.
Guest 2012 [50]	TTO, SG	241	UK	Cel badania: określenie użyteczności stanów zdrowia doświadczanych przez pacjentów z CML. Populacja: populacja ogólna.	Badanie zostało uwzględnione obliczeniach analizy.
Guest 2014 [51]	TTO, SG	235	UK	Cel badania: określenie użyteczności stanów zdrowia doświadczanych przez pacjentów z CML. Populacja: populacja ogólna.	Badania nie uwzględniono w obliczeniach analizy ze względu na brak możliwości wyróżnienia wartości użyteczności dla wszystkich rodzajów odpowiedzi na leczenie oraz wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w modelu.

a) PBSCT – przeszczep komórek macierzystych krwi obwodowej; b) ABMT – autologiczny przeszczep szpiku kostnego

Przeszukanie bazy CEA Registry

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia dla przewlekłej białaczki szpikowej, przeszukano również bazę CEA Registry [106]. Po wprowadzeniu frazy „chronic myeloid leukemia” otrzymano 23 wyniki, które zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 199). Przeszukania dokonano dnia 22 czerwca 2015 roku.

Tabela 199.
Użyteczności odnalezione w bazie CEAR

Stan zdrowia	Metoda pomiaru	Wartość	Źródło
CP w CML, pacjenci otrzymujący dazatynib, nilotynib lub wysokie dawki imatynibu	EQ5D	0,85	Hoyle 2011
BP w CML	EQ5D	0,52	Hoyle 2011
CP w CML	EQ5D	0,73	Hoyle 2011
CP w CML, trzecia linia terapii interferonami α	EQ5D	0,85	Hoyle 2011
CP w CML, druga linia terapii interferonami α	EQ5D	0,71	Hoyle 2011
BP w CML	EQ5D	0,29	Ghatnekar 2010
AP w CML	EQ5D	0,53	Ghatnekar 2010
CP w CML – brak odpowiedzi	EQ5D	0,72	Ghatnekar 2010
CP w CML – wystąpienie odpowiedzi	EQ5D	0,9	Ghatnekar 2010
BP w CML	bd	0,72	Stam 2008
AP lub BP w CML	EQ5D	0,595	Reed 2004
Terapia IFN + LDAC w CP	EQ5D	0,71	Reed 2004
Terapia imatynibem - CP - CML	EQ5D	0,854	Reed 2004
CML – BP – leczenie paliatywne	EQ5D	0,04	Warren 2004
CML – BP – chemioterapia	EQ5D	0,91	Warren 2004
CML – AP – leczenie paliatywne	EQ5D	0,34	Warren 2004
CML – AP - chemioterapia	EQ5D	0,01	Warren 2004
CML – CP	EQ5D	0,9	Warren 2004
Toksyczność terapii (terapia jest przerywana w kolejnym miesiącu) – CML	Inna	0	Beck 2001
Progresja choroby, CML	Inna	0,5	Beck 2001
Terapia cytarabiną – CML	Inna	1	Beck 2001
Terapia interferonem – CML	Inna	0,9	Beck 2001
Chemioterapia – CML	Inna	1	Beck 2001

bd – brak danych, LDAC – cytarabina w niskiej dawce (*low-dose cytarabine*)

14.9.3. Rozkład pacjentów z nawrotem CML po SCT leczonych TKI z rozróżnieniem na fazę i uzyskanie CCyR

W celu wyznaczenia wartości użyteczności u pacjentów z nawrotem CML po SCT, dokonano przeszukania danych dotyczących rozkładu pacjentów z nawrotem CML po SCT leczonych TKI z rozróżnieniem na fazę i uzyskanie CCyR w bazie Pubmed [23]. Strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 200).

Tabela 200.
Strategia wyszukiwania danych dotyczących rozkładu pacjentów z nawrotem CML po SCT leczonych TKI z rozróżnieniem na fazę i uzyskanie CCyR

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	66
#4	imatinib or dasatinib or nilotinib or TKI	14 139
#3	efficacy OR effectiveness OR response	2 575 800
#2	"Chronic Myeloid Leukemia" OR PBSz OR ((leukemia OR leukemia) AND (Myeloid OR Myelocytic OR Myelogenous OR chronic))	113 492
#1	relapse AND (Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation OR allo-HSCT OR SCT OR AlloSCT)	4 248
Data przeszukania: 17 lipca 2015		

W wyniku przeprowadzonego przeszukania, odnaleziono 8 badań (Olavarria 2003 [114], Kantarijan 2002 [115], Wright 2010 [116], DeAngelo 2004 [117], Kim 2004 [118], Au 2002 [119], Rodriguez 2001, Wassmann 2001) przeprowadzonych wśród pacjentów z nawrotem CML po przeszczepie szpiku, leczonych TKI, które prezentowały rozkład pacjentów ze względu na fazę choroby i uzyskanie odpowiedzi CCyR.

14.9.4. Czas wolny od progresji u pacjentów w CP

W celu odnalezienia danych dotyczących czasu wolnego od progresji choroby (PFS) u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w zależności od odpowiedzi na leczenie dokonano przeszukania przeglądów systematycznych dotyczących skuteczności leków stosowanych w CML opublikowanych w bazie Pubmed [23]. Wykorzystaną strategię przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 201).

Tabela 201.
Strategia wyszukiwania danych dotyczących czasu wolnego od progresji u pacjentów z CML

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#5	#4 Filters: Article types: Systematic Reviews	84
#4	#1 AND #2 AND #3	3517

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#3	failure OR failed OR intolerance OR intolerant OR resistance OR resistant OR termination OR terminated OR stop OR ceased OR interruption OR interrupted OR discontinuat* OR discontinue OR PFS OR progression free survival or effectiveness	2184367
#2	ponatin b OR nilotinib OR dasatin b OR imatinib OR TKI OR "tyrosine-kinase inh bitor" OR "tyrosine kinase inhibitor" OR "tyrosine-kinase inhibitors" OR "tyrosine kinase inhibitors" OR Iclusig OR Tasigna OR Sprycel OR Glivec OR Gleevec	26534
#1	"Chronic Myeloid Leukemia" OR PBSz OR ((leukemia OR leukemia) AND (Myeloid OR Myelocytic OR Myelogenous OR chronic))	113157
Data przeszukania: 25 czerwca 2015		

W wyniku zaimplementowanej strategii otrzymano 84 wyniki. Poszukiwano przeglądów systematycznych zawierających dane na temat PFS w zależności od uzyskanej odpowiedzi na leczenie:

- CCyR;
- PCyR;
- CHR;
- braku odpowiedzi.

Jedynym odnalezionym przeglądem systematycznym prezentującym dane PFS dla wszystkich powyższych rodzajów odpowiedzi była publikacja Loveman 2012 [29].

14.9.5. Czas wolny od progresji i przeżycie całkowite pacjentów w AP/BP, u których nie może być wykonany przeszczep

W celu odnalezienia danych dotyczących czasu wolnego od progresji choroby (PFS) oraz całkowitego przeżycia (OS) pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w AP oraz BP, u których przeszczep nie może być wykonany, dokonano przeszukania przeglądów systematycznych zawierających dane o OS i PFS pacjentów w zaawansowanych fazach CML opublikowanych w bazie Pubmed [23]. Poszukiwano danych dotyczących pacjentów otrzymujących terapię BSC bez inhibitorów kinaz tyrozynowych. Wykorzystaną strategię przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 201).

Tabela 202.
Strategia wyszukiwania danych dotyczących przeżycia całkowitego u pacjentów z CML w AP/BP

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#5	#4 Filters: Article types: Systematic Reviews	20
#4	#1 AND #2 AND #3	1688
#3	PFS OR progression free survival or effectiveness or overall survival or OS or failure OR failed	2414789
#2	((accelerated or blast) AND (phase or crisis)) OR (ap or bp or ap/bp)	229444

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	"Chronic Myeloid Leukemia" OR PBSz OR ((leukemia OR leukemia) AND (Myeloid OR Myelocytic OR Myelogenous OR chronic))	113238
Data przeszukania: 30 czerwca 2015		

W wyniku dokonanego przeszukania zostały odnalezione z referencji badania Kantarijan 2001 [31], Kantarijan 2007 [32] i Cervantes 1996 [33] oraz analiza ekonomiczna Reed 2004 [34].

14.9.6. Czas wolny od nawrotu u pacjentów leczonych alloSCT w CP

W celu odnalezienia danych dotyczących czasu wolnego od nawrotu u pacjentów leczonych alloSCT w CP dokonano przeszukania w bazie Pubmed [23]. Zastosowaną strategię przedstawiono poniżej

Tabela 203.
Strategia wyszukiwania danych dotyczących czasu wolnego od nawrotu u pacjentów leczonych alloSCT w CP

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	61
#4	chronic phase or CP	91 425
#3	"leukemia-free survival" OR "relapse-free survival"	5 791
#2	Allo-HSCT OR AlloSCT OR Allogeneic stem cell transplantation OR Allogeneic transplantation OR Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	99 213
#1	"Chronic Myeloid Leukemia" OR PBSz OR ((leukemia OR leukemia) AND (Myeloid OR Myelocytic OR Myelogenous OR chronic))	113 772
Data przeszukania: 5 sierpnia 2015		

14.9.7. Przeżycie całkowite pacjentów w AP i BP, którzy uzyskali remisję i zostali poddani alloSCT

W celu odnalezienia danych dotyczących przeżycia pacjentów w AP i BP, którzy otrzymali przeszczep po uzyskaniu remisji, dokonano przeszukania w bazie PubMed [23]. Ze względu na ograniczoną dostępność odpowiednich danych, zastosowana strategia została rozszerzona w porównaniu z innymi przeszukaniami dotyczącymi OS (por. rozdz. 14.9.5). Zastosowaną strategię przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 204).

Tabela 204.
Strategia wyszukiwania danych dotyczących przeżycia całkowitego pacjentów w AP i BP, którzy uzyskali remisję i zostali poddani alloSCT

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#5	#4 Filters: English, Polish	289

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#4	#1 AND #2 AND #3	318
#3	TKI or tyrosine kinase inhibitor or tyrosine kinase inh bitors	69230
#2	Allo-HSCT OR AlloSCT OR Allogeneic stem cell transplantation OR Allogeneic transplantation OR Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	99113
#1	"Chronic Myeloid Leukemia" OR PBSz OR ((leukemia OR leukemia) AND (Myeloid OR Myelocytic OR Myelogenous OR chronic))	113581
Data przeszukania: 22 lipca 2015		

W wyniku dokonanego przeszukania odnaleziono dwie publikacje Radich 2010 [39, 40] oraz publikacje Kim 2004 [41], Wang 2008 [42] oraz abstrakt Ahmed 2011 [43].

14.9.8. Efektywność BSC

W celu odnalezienia danych dotyczących czasu wolnego od progresji choroby (PFS) oraz całkowitego przeżycia (OS) pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w AP oraz BP, a także odsetka pacjentów z całkowitą odpowiedzią hematologiczną (CHR) w CP leczonych hydroksymocznikiem (BSC) w II linii, dokonano przeszukania bazy PubMed [23]. Zastosowano strategię użytą w analizie efektywności klinicznej [5], z zawężeniem do słów kluczowych obejmujących hydroksymocznik (Tabela 205).

Tabela 205.
Strategia wyszukiwania danych dotyczących efektywności hydroksymocznika w II linii w AP i BP

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
#1	"Chronic Myeloid Leukemia"	9 489
#2	"Chronic Myelogenous Leukemia"	6 998
#3	"Chronic Myelocytic Leukemia"	1 159
#4	"Chronic Granulocytic Leukemia"	788
#5	CML	13 716
#6	"leukemia, myelogenous, chronic, bcr-abl positive"[MeSH Terms]	15 961
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	27 485
#8	hydroxyurea	10 517
#9	"hydroxyurea"[Supplementary Concept]	7 397
#10	hydroxycarbamide	10 586
#11	oncocarbide	10 519
#12	hydra	10 527
#13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	10 598

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
#14	"third line" OR "third-line" OR "second-line" OR "second line" OR retreated OR retreatment OR intolerant OR intolerance OR failure OR relapsed OR suboptimal OR refractory OR resistance OR relapse OR suboptimal OR resistant OR relapsers OR "non-responders" OR "non-responding" OR "nonresponders" OR "nonresponding"	1 981 420
	#7 AND #13 AND #14	206
Data przeszukania: 28 lipca 2015		

Odnaleziono dwa badania oceniające skuteczność BSC w II linii leczenia w AP lub BP (Kantarijan 2007 [32], Griesshammer 1998 [120]) oraz trzy badania raportujące odsetek pacjentów z CHR w CP w I linii leczenia w CP (Dalziel 2004 [24], Hehlmann 1994 [25], Benelux 1998 [26]). Ponieważ nie odnaleziono badań odnoszących się do odsetka pacjentów z CHR w CP w II linii leczenia, wzięto pod uwagę badania, w których raportowany jest odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią hematologiczną (CHR) w CP w I linii leczonych hydroksymocznikiem (BSC).

14.9.9. Monitorowanie po przeszczepie

W celu odnalezienia danych dotyczących hospitalizacji pacjentów po przeszczepie szpiku, został przeprowadzony przegląd systematyczny bazy Pubmed [23]. dodatkowego niesystematycznego przeszukania sieci Internet.

Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 206).

Tabela 206.
Strategia wyszukiwania danych dotyczących monitorowania pacjentów po alloSCT

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
#6	#4 AND #5	54
#5	review	2 476 172
#4	#1 AND #2 AND #3	234
#3	HSCT OR SCT OR "haematopoietic transplantation" OR "hematopoietic transplantation" OR "allogeneic transplantation" OR "bone marrow transplantation" OR alloSCT OR allo-HSCT OR "allogeneic stem cell transplantation" OR "allogeneic haematopoietic stem cell transplantation" OR "allogeneic hematopoietic stem cell transplantation"	93 925
#2	("Chronic Myeloid Leukemia" OR CML OR ((leukemia OR leukemia) AND (Myeloid OR Myelocytic OR Myelogenous OR granulocytic OR "Philadelphia-Positive" OR "Philadelphia Positive" OR "Ph1 Positive" OR "Ph1-Positive" OR chronic)))	122 650
#1	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	932 497
Data przeszukania: 19 sierpnia 2015		

W wyniku dokonanego przeszukania do analizy włączono 6 publikacji przedstawiających liczbę hospitalizacji pacjentów z białaczką po alloSCT (Bennett 1999 [89], Schwarzenbach 2000 [92], Cordonnier 2005 [93], Welch 1989 [91], Barr 1996 [90], van Agthoven 2002 [94]).

14.10. Szablon ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów

Ze względu na udział w pracach nad analizą przedstawicieli ARIAD Pharmaceuticals ankieta przeprowadzona została w języku angielskim.

Treatment patterns

1. Thinking of a patient in CP-CML treated with dasatinib or nilotinib as 3rd line TKI in your clinic in the last 12 months; what is the therapeutic approach when the exclusion criteria of lack of CyR is met (sum should add up to 100%)?
 - a. Another TKI (i.e. imatinib high dose)
 - b. Allo-SCT
 - c. Best Supportive Care (specify)
 - d. Other (specify)
2. Thinking of a patient with AP- and BP-CML, what do you use as Best Supportive Care?

Treatment with SCT

3. What is the age limit to receive an SCT in CML in Poland?
4. How many CP-CML patients, not progressing to AP have received a SCT in your clinic in the last 12 months?
5. How many patients progressed to AP/BP CML have received a SCT in your clinic in the last 12 months?
6. Thinking of the patients progressed to AP-CML or BP CML from CP-CML, in what % would an SCT be performed?

For patients presenting in AP/BP, after failure of previous TKIs, i.e. imatinib, dasatinib, nilotinib, would you agree that ponatinib would be used as “bridge” to SCT, i.e. would be used in order to achieve remission and after achieving remission patients are qualified to allo-SCT (as soon as possible)?

If YES – please specify what level of response patients need to achieve to be qualified to allo-SCT.

If NO – please specify what the positioning of ponatinib in AP/BP patients, who have failed imatinib, dasatinib, nilotinib, would be.

7.

a. How many follow-up visits are necessary (per year) after allo-SCT?

	1 st year after SCT	2 nd year after SCT	≥ 3 years after SCT
Number of visits			

b. What immunosuppressive drugs are used **after leaving the hospital** after allo-SCT?

Drug	Average dose	Average number of days of therapy	Percentage of patients using the drug

c. What tests are necessary in patients after SCT **after leaving the hospital**?

Test	Frequency		
	1 st year after SCT	2 nd year after SCT	≥ 3 years after SCT

8. What is the treatment pattern in case of relapse after SCT?

Drug	Percentage of patients
Dasatinib	
Nilotinib	
Imatinib	
Hydroxyurea	
Other (specify)	
.....	

Monitoring of treatment

9. How frequently patients with CML are hospitalized because of reasons other than adverse events? (please, provide percentages of hospitalized patients in each group; per year)?

	During treatment with TKI in drug program	Not treated with TKI, outside the drug program
CP-CML		
AP-CML		
BP-CML		

10. What percentage of hospitalization is financed outside the drug program? What is the average duration of single hospitalization?

	During treatment with TKI in drug program			Not treated with TKI, outside the drug program	
	Percentage financed outside the program	Average duration of single hospitalization	Number of hospitalizations [per year]	Average duration of single hospitalization	Number of hospitalizations [per year]
CP-CML					
AP-CML					
BP-CML					

11. What ICD-10 codes are used in case of hospitalizations financed outside the drug program? What ICD-9 procedures codes are used?

	During treatment with TKI in drug program		Not treated with TKI, outside the drug program	
	Diagnosis (ICD-10)	Procedures (ICD-9)	Diagnosis (ICD-10)	Procedures (ICD-9)
CP-CML	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.
AP-CML	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.
BP-CML	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.

12. Please list and specify frequency of tests and outpatient visits in patients with CML during monitoring outside the program (after stopping TKI therapy, per year).

	CP-CML	AP-CML	BP-CML
Average number of outpatient visits			
Average number of tests:			
Complete blood count			
Cytogenic analysis			
Bone marrow aspiration (with biopsy)			
FISH			
PCR			
Flow Cytometry			
Cytochemistry analysis			
Blood film exam			
Blood chemistry			
Kinase domain mutation			
Other (specify)			
Average number of interventions:			
Blood transfusion			
Donor lymphocyte transfusion			
Platelet transfusion			
Other (specify)			

Treatment of adverse events

13. Please specify the resource use for the following AEs (per event):

a. drugs

	Drugs	Dose	Duration	Percentage of patients using the drug
Abdominal pain	1.	1.	1.	1.
	2.	2.	2.	2.
	3.	3.	3.	3.
	4.	4.	4.	4.
Anemia	1.	1.	1.	1.
	2.	2.	2.	2.
	3.	3.	3.	3.
	4.	4.	4.	4.
Diarrhea	1.	1.	1.	1.
	2.	2.	2.	2.
	3.	3.	3.	3.
	4.	4.	4.	4.
Hyperglycemia	1.	1.	1.	1.
	2.	2.	2.	2.
	3.	3.	3.	3.
	4.	4.	4.	4.

	Drugs	Dose	Duration	Percentage of patients using the drug
Hypophosphatemia	1.	1.	1.	1.
	2.	2.	2.	2.
	3.	3.	3.	3.
	4.	4.	4.	4.
Leukocytopenia	1.	1.	1.	1.
	2.	2.	2.	2.
	3.	3.	3.	3.
	4.	4.	4.	4.
Lipase increased	1.	1.	1.	1.
	2.	2.	2.	2.
	3.	3.	3.	3.
	4.	4.	4.	4.
Neutropenia	1.	1.	1.	1.
	2.	2.	2.	2.
	3.	3.	3.	3.
	4.	4.	4.	4.
Pancreatitis	1.	1.	1.	1.
	2.	2.	2.	2.
	3.	3.	3.	3.
	4.	4.	4.	4.
Thrombocytopenia	1.	1.	1.	1.
	2.	2.	2.	2.
	3.	3.	3.	3.
	4.	4.	4.	4.
Cardiovascular	1.	1.	1.	1.
	2.	2.	2.	2.
	3.	3.	3.	3.
	4.	4.	4.	4.
Cerebrovascular	1.	1.	1.	1.
	2.	2.	2.	2.
	3.	3.	3.	3.
	4.	4.	4.	4.
Peripheral vascular	1.	1.	1.	1.
	2.	2.	2.	2.
	3.	3.	3.	3.
	4.	4.	4.	4.
Venous thromboembolism	1.	1.	1.	1.
	2.	2.	2.	2.
	3.	3.	3.	3.
	4.	4.	4.	4.

b. outpatient visits and tests

	Outpatient visits – number <u>per event</u>	Tests – types	Tests - numbers <u>per event</u>
Abdominal pain		1.	1.
		2.	2.
		3.	3.
		4.	4.
Anemia		1.	1.
		2.	2.
		3.	3.
		4.	4.

	Outpatient visits – number <u>per event</u>	Tests – types	Tests - numbers <u>per event</u>
Diarrhea	1. 2. 3. 4.		1. 2. 3. 4.
Hyperglycemia	1. 2. 3. 4.		1. 2. 3. 4.
Hypophosphatemia	1. 2. 3. 4.		1. 2. 3. 4.
Leukocytopenia	1. 2. 3. 4.		1. 2. 3. 4.
Lipase increased	1. 2. 3. 4.		1. 2. 3. 4.
Neutropenia	1. 2. 3. 4.		1. 2. 3. 4.
Pancreatitis	1. 2. 3. 4.		1. 2. 3. 4.
Thrombocytopenia	1. 2. 3. 4.		1. 2. 3. 4.
	Outpatient visits – number <u>per year</u>	Tests – types	Tests - numbers <u>per year</u>
Cardiovascular	1. 2. 3. 4.		1. 2. 3. 4.
Cerebrovascular	1. 2. 3. 4.		1. 2. 3. 4.
Peripheral vascular	1. 2. 3. 4.		1. 2. 3. 4.
Venous thromboembolism	1. 2. 3. 4.		1. 2. 3. 4.

c. hospitalizations

	1-day hospitalizations – number <u>per event</u>	> 1 day hospitalizations		Diagnosis (ICD-10)	Procedures (ICD-9)
		Number <u>per event</u>	Average duration		
Abdominal pain					
Anemia					
Diarrhea					
Hyperglycemia					
Hypophosphatemia					
Leukocytopenia					
Lipase increased					
Neutropenia					
Pancreatitis					
Thrombocytopenia					
	1-day hospitalizations – number <u>per year</u>	> 1 day hospitalizations		Diagnosis (ICD-10)	Procedures (ICD-9)
		Number <u>per year</u>	Average duration		
Cardiovascular					
Cerebrovascular					
Peripheral vascular					
Venous thromboembolism					

14.12. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 209.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencja	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
						Różnica w QALY	
						1. 3,13	
						2. 3,21	
						3. 2,54	
						4. 5,32	
						5. 5,32	
						Różnica w kosztach (£)	
AWMSG 2014 [101]	Dorośli pacjenci CP CML	Ponatinib vs	Połączenie Modelu Markowa i AUC, analiza kosztów-użyteczności	40 lat, 3 msc	UK/Walia, płatnik publiczny	1. 71 938	Koszty i efekty zdrowotne - 3,5%
		1. Dazatynib				2. 61 972	
		2. Bozutyn b				3. 11 565	
		3. SCT				4. 78 126	
		4. Hydroksymocznik				5. -23 441	
						ICER (£/QALY)	
						1. 23 000	
						2. 19 310	
						3. 4 549	
						4. 14 678	
						5. Dominacja PONA	

Autor, rok	Populacja	Interwencja	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa w analizie	Wyniki				Stopa dyskontowa
						QALY (AP, SCT)	QALY (AP, bez SCT)	QALY (BP, SCT)	QALY (BP, bez SCT)	
AWMSG 2014 [101]	Dorośli pacjenci AP i BP CML	Ponatinib vs 1. Bozutynib 2. SCT 3. Hydroksymocznik (BSC)	Model Markowa, analiza kosztów-użyteczności	Dożywotni, 3 msc	UK/Walia, płatnik publiczny	PONA: 3,13	PONA: 3,00	PONA: 0,38	PONA: 0,37	Koszty i efekty zdrowotne - 3,5%
						1. 2,20	1. 2,05	1. 0,64	1. 0,63	
						2. 0,72	2. -	2. 0,42	2. -	
						3. -	3. 0,40	3. -	3. 0,26	
						KOSZTY (£) (AP, SCT)	KOSZTY (£) (AP, bez SCT)	KOSZTY (£) (BP, SCT)	KOSZTY (£) (BP, bez SCT)	
						PONA: 78 100	PONA: 48 607	PONA: 22 392	PONA: 19 998	
						1. 62 399	1. 38 068	1. 19 616	1. 18 424	
						2. 136 020	2. -	2. 130 556	2. -	
						3. -	3. 6 394	3. -	3. 6 407	
						ICER (£/QALY) (AP, SCT)	ICER (£/QALY) (AP, bez SCT)	ICER (£/QALY) (BP, SCT)	ICER (£/QALY) (BP, bez SCT)	
						1. 16 923	1. 11 013	1. Dominacja bozutyn bu	1. Dominacja bozutynibu	
						2. Dominacja PONA	2. -	2. -	2. -	
						3. -	3. 16 215	3. -	3. 119 344	

Autor, rok	Populacja	Interwencja	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
SMC 2015 [102]	Dorośli pacjenci CP CML	Ponatinib vs 1. Dazatynib 2. Bozutynib 3. SCT 4. Hydroksymocznik 5. IFN-α	Połączenie Modelu Markowa i AUC, analiza kosztów-użyteczności	Dożywotni	UK/Szkocja, płatnik publiczny	Różnica w QALY	
						1. 3,13	
						2. 3,21	
						3. 2,54	
						4. 5,32	
						5. 5,32	
						Różnica w kosztach (£)	
						1. 72 696	
						2. 62 794	
						3. 9 754	
						4. 79 097	
						5. -12 451	
						ICER (£/QALY)	
						1. 23 242	
						2. 19 566	
3. 3 837							
4. 14 860							
5. Dominacja PONA							
							-

Autor, rok	Populacja	Interwencja	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa w analizie	Wyniki				Stopa dyskontowa												
						Różnica w QALY (AP, SCT)	Różnica w QALY (AP, bez SCT)	Różnica w QALY (BP, SCT)	Różnica w QALY (BP, bez SCT)													
SMC 2015 [102]	Dorośli pacjenci AP i BP CML	Ponatinib vs 1. Bozutyrib 2. SCT 3. Hydroksymocznik (BSC)	Model Markowa, analiza kosztów-użyteczności	Dożywotni	UK/Szkocja, płatnik publiczny	Różnica w QALY (AP, SCT)				-												
						1. 0,78	1. 0,95	1. -0,2	1. -0,26													
						2. 2,60	2. -	2. 0,29	2. -													
						3. -	3. 2,60	3. -	3. 0,11													
						Różnica w kosztach (£) (AP, SCT)					Różnica w kosztach (£) (AP, bez SCT)				Różnica w kosztach (£) (BP, SCT)				Różnica w kosztach (£) (BP, bez SCT)			
						1. 8 436	1. 10 524	1. 5 768	1. 1 562													
						2. -13 061	2. -	2. -67 135	2. -													
						3. -	3. 41 727	3. -	3. 13 191													
						ICER (£/QALY) (AP, SCT)					ICER (£/QALY) (AP, bez SCT)				ICER (£/QALY) (BP, SCT)				ICER (£/QALY) (BP, bez SCT)			
						1. 10 734	1. 10 997	1. Dominacja bozutyribu	1. Dominacja bozutyribu													
						2. Dominacja PONA	2. -	2. Dominacja PONA	2. -													
						3. -	3. 16 029	3. -	3. 115 835													

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych

Autor, rok	Populacja	Interwencja	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa w analizie	Wyniki			Stopa dyskontowa
						Koszty(€)	Czas trwania MCyR (miesiące)	Średni koszt na miesiąc MCyR (€)	
Chirola 2013 [104]	Pacjenci z białaczką Ph+	Ponatinib vs 2G TKI	Analiza kosztów-konsekwencji	3 lata, 1 rok	Włochy	2G TKI: 58,51 mln Ponatinib: 79,54 mln	2G TKI: 2 536 Ponatin b: 5 649	2G TKI: 23 068 Ponatin b: 14 079	-
PBAC 2014 [105]	Dorośli pacjenci CML	Ponatinib vs 1. Dazatynib 2. Nilotynib	Analiza minimalizacji kosztów	-	Australia	Brak udostępnionych danych			-
pCODR 2015 [103]	Pacjenci z CML w CP, AP i BP	Ponatinib vs 1. Dazatynib 2. Nilotynib 3. SCT 4. Hydroksymocznik 5. IFN-α	Analiza kosztów-użyteczności	-	Kanada	Różnica w QALY (CP)			5% ^a
						Różnica w QALY (AP)			
						Różnica w QALY (BP)			
						1. 3,22	1. -	1. -	
						2. 3,21	2. -	2. -	
						3. 2,86	3. Brak informacji	3. Brak informacji	
						4. 3,63	4. 2,81	4. 1,64	
						5. 3,60	5. -	5. -	
						Różnica w kosztach (£) (CP)			
						Różnica w kosztach (£) (AP)			
Różnica w kosztach (£) (BP)									
1. 213 519	1. -	1. -							
2. 211 114	2. -	2. -							
3. 185 047	3. Brak informacji	3. Brak informacji							
4. 248 656	4. 110 683	4. 102 924							
5. 143 310	5. -	5. -							
ICER (£/QALY) (CP)									
ICER (£/QALY) (AP)									
ICER (£/QALY) (BP)									
1. 66 351	1. -	1. -							
2. 65 708	2. -	2. -							
3. 64 659	3. Dominacja PONA	3. Dominacja PONA							
4. 68 454	4. 39 455	4. 62 870							
5. 39 859	5. -	5. -							

2G TKI - inhibitory kinazy tyrozynowej drugiej generacji, MCyR – większa odpowiedź cytogenetyczna (major cytogenetic response); ALL – ostra białaczka limfoblastyczna (*acute lymphoblastic leukemia*), AUC – powierzchnia pod krzywą (*area under the curve*) a) stopa dyskontowa nie była raportowana w publikacji, zgodnie z kanadyjskimi wytycznymi stosuje się stopę 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych [121]