

Analiza ekonomiczna dla produktu
Kymriah® (tisagenlecleucel)
stosowanego w leczeniu dzieci,
młodzieży i młodych dorosłych
w wieku do 25 lat włącznie z ostrą
białaczką limfoblastyczną (ALL)
z komórek B, oporną na leczenie,
która znajduje się w fazie nawrotu
po transplantacji lub w fazie drugiego
bądź kolejnego nawrotu

Instytut Arcana

Ul. Kuklińskiego 17

30-720 Kraków

Tel./Fax: +48 12 2636 038

www.inar.pl



SPIS TREŚCI

Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy	4
Indeks skrótów	5
Streszczenie	6
1. Analiza ekonomiczna.....	9
1.1. Metodyka	9
1.1.1. Cel analizy.....	9
1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego.....	9
1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej.....	10
1.1.4. Perspektywa.....	11
1.1.5. Horyzont czasowy.....	11
1.1.6. Dyskontowanie.....	11
1.1.7. Technika analityczna	11
1.2. Model decyzyjny	12
1.2.1. Opis modelu.....	12
1.2.2. Główne założenia modelu	13
1.2.3. Walidacja modelu.....	15
1.3. Parametry modelu.....	15
1.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu	15
1.3.2. Dane dotyczące skuteczności klinicznej [36].....	16
1.3.2.1. Przeżycie całkowite (OS).....	19
1.3.2.2. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS).....	22
1.3.2.3. Odpowiedź na leczenie	22
1.3.2.4. Długość remisji (DoR).....	25
1.3.2.5. Przeżycie wolne od nawrotu (RFS).....	26
1.3.2.6. Przeszczepienie allo-HSCT.....	27
1.3.2.7. Jakość życia.....	29
1.3.3. Dane wejściowe w modelu w zakresie skuteczności klinicznej.....	31
1.3.3.1. Przeżycie całkowite (OS) – okres 5-letni w modelu CUA	31
1.3.3.2. Długotrwałe przeżycie pacjentów.....	34
1.3.3.3. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) – okres 5-letni w modelu CUA.....	36
1.3.4. Dane dotyczące kosztów	38
[REDACTED]	38
1.3.5.1. Koszt leukoferezy	41
1.3.5.2. Koszt chemioterapii pomostowej.....	41
1.3.5.3. Koszt chemioterapii limfodeplecyjnej.....	43
[REDACTED]	44
[REDACTED]	45

1.3.5.6. Koszty komparatora – blinatumomab.....	46
1.3.5.7. Koszt monitorowania i diagnostyki u pacjentów leczonych schematem z wykorzystaniem blinatumomabu.....	48
1.3.5.8. Koszty przeszczepu (autoSCT/alloSCT).....	48
1.3.5.9. Koszty leczenia paliatywnego.....	49
1.3.5.10. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	49
1.3.6. Compliance.....	51
1.3.7. Użyteczności.....	51
1.4. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość	52
1.5. Przegląd analiz ekonomicznych	53
1.6. Zestawienie parametrów wejściowych modelu	53
1.7. Zestawienie kosztów i konsekwencji.....	56
1.8. Wyniki analizy użyteczności kosztów	56
1.8.1. Analiza podstawowa.....	56
1.8.2. Analiza wrażliwości.....	57
1.8.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	58
1.9. Ograniczenia analizy.....	61
1.10. Dyskusja i wnioski	63
2. Załączniki	64
2.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych	64
2.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	65
2.1.2. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu	65
2.2. Strategie wyszukiwania użyteczności	68
2.2.1. Diagram wyszukiwania użyteczności.....	71
2.2.2. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu	71
3. Piśmiennictwo.....	74
4. Spis tabel.....	78
5. Spis wykresów i diagramów	80

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.
ul. Kuklińskiego 17
30-732 Kraków
tel./fax: +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy: Novartis Polska Sp. z o.o.

Autorzy nie zgłosili konfliktu i interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUA	Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>Cost-Utility Analysis</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PICO	populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>)
QALY	zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności terapii geneowej z użyciem produktu Kymriah® (tisagenlecleucel) stosowanego w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie z ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. acute lymphoblastic leukemia, ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Novartis Polska Sp. z o.o.*

Metodyka i założenia

Ocenę opłacalności stosowania produktu leczniczego Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie z ostrą białaczką limfoblastyczną z prekursorowych komórek B (ang. acute lymphoblastic leukemia, ALL), u których wystąpiła oporność, nawrót po przeszczepie lub drugi i kolejny nawrót choroby, wykonano w ramach analizy użyteczności kosztów (ang. *Cost-Utility Analysis*, CUA).

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano model decyzyjny (arkusz kalkulacyjny Microsoft® Office Excel®) dostarczony przez wnioskodawcę [14] i zaadoptowany do warunków Polskich: *CUA_Kymriah_PL.xlsm*, który pozwolił oszacować koszty stosowania technologii medycznych w przyjętym dożywotnym horyzoncie czasowym.

Ze względu na charakter schorzenia jakim jest ostra białaczka limfoblastyczną (konsekwencje zdrowotne mogą objawić się w trakcie całego dalszego życia chorego), został skonstruowany model dla dożywotnego horyzontu czasowego przy założeniu górnej granicy wieku pacjentów na poziomie 100 lat. W powyższym modelu, jako długość cyklu przyjęto 1 miesiąc (12 cykli / rok).

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia). Nie rozważano perspektywy wspólnej tj. płatnika publicznego (NFZ) i świadczeniobiorcy z uwagi na brak współpłacenia ze strony pacjenta.

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników analizy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości poprzez modyfikację wartości parametrów wpływających na wyniki oraz dodatkowo probabilistyczną analizę wrażliwości.

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą problemu decyzyjnego oraz analizą efektywności klinicznej [36]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), efekty zdrowotne (ang. *outcomes*).

Populacja (P) – Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) [10] oraz informacją EMA [52] Kymriah® (tisagenlecleucel) jest wskazany w leczeniu:

- dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie z ostrą białaczką limfoblastyczną z prekursorowych komórek B, u których wystąpiła oporność, nawrót po przeszczepie lub drugi i kolejny nawrót choroby,
- dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym, chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub więcej liniach leczenia.

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią dzieci, młodzież i młode osoby dorosłe do 25 roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną z prekursorowych komórek B, u których wystąpiła oporność, nawrót po przeszczepie lub drugi i kolejny nawrót choroby. Wnioskowana populacja docelowa zawiera się w populacji objętej wskazaniem rejestracyjnym z ChPL [10].

Interwencja (I) – Ocenianą interwencją stanowi nowa terapia produktem leczniczym Kymriah® (tisagenlecleucel). Szczegółowy opis interwencji znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [18].

Komparator (C) – Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię [1].

Analiza polskich i zagranicznych wytycznych leczenia wnioskowanej populacji oraz aktualnej praktyki klinicznej w Polsce potwierdzonej opinią ekspertów, wskazała jednoznacznie, iż **brak jest obecnie w pełni adekwatnego komparatora** dla terapii opartej o innowacyjną technologię wykorzystującą tisagenlecleucel (Kymriah®) [18].

Mając na uwadze standardy i wytyczne postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, jak również refundację leków ze środków publicznych w Polsce oraz specyfikę problemu zdrowotnego, ostatecznie do analizy HTA dla ocenianej interwencji jako komparator wybrano [18]:

- **Blinatumomab** – jest aktualnie refundowany u osób dorosłych z ALL w ramach programu lekowego [39] oraz u dzieci z ALL w ramach RDTL [41])

Szczegółowy opis procesu wyboru komparatora znajduje się w APD (analizie problemu decyzyjnego) [18].

Efekty Zdrowotne (O) – W oparciu o wyniki analizy klinicznej [36] przyjętą miarą efektywności klinicznej w modelu są lata życia skorygowane o jakość (QALY; ang. *Quality Adjusted Life-Years*). Podstawowy wynik analizy, tj. współczynnik koszty-żyteczność ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyraża koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALY).

Wyniki analizy

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy użyteczności kosztów, gdzie jednostką efektywności były zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla dożywotnego horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta.

Tabela 1. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania Kymriah® vs Blinatumomab – perspektywa NFZ

Parametr	Perspektywa NFZ	
	Interwencja	Komparator
Efekt [QALY]	10,09	2,71
Efekt inkrementalny [QALY]	7,38	

Zastosowanie tisagenlecleucelu pozwala na uzyskanie **10,09 lat** życia skorygowanych o jakość (QALY), natomiast leczenie schematem Blinatumomab wiąże się z uzyskaniem tylko **2,71 QALY**. Zastąpienie dotychczasowych opcji terapeutycznych przez Kymriah® pozwala na uzyskanie **dodatkowo aż 7,38 lat** życia skorygowanych o jakość.

Wyniki analizy CUA z perspektywy NFZ wskazują, że terapia z udziałem produktu Kymriah® jest bardziej kosztowna, ale jednocześnie przyczynia się do uzyskania (niespotykanych w dotychczasowej praktyce klinicznej) znacznie korzystniejszych efektów zdrowotnych. Współczynnik ICUR znacznie poniżej progu opłacalności 147 024 PLN/QALY, stąd **Kymriah jest opłacalną technologią medyczną w porównaniu z blinatumomabem**.

Wnioski końcowe

Na podstawie przeprowadzonej analizy ekonomicznej można stwierdzić, iż wnioskowana interwencja medyczna przynosi **znacząco lepsze efekty w postaci liczby zyskanych lat życia skorygowanych o jakość** w porównaniu z aktualnie dostępnymi opcjami terapeutycznymi w Polsce, co przekłada się na zmianę podejścia do względnie wysokiego kosztu terapii produktem Kymriah® w początkowej fazie leczenia, który to może zostać potraktowany jako inwestycja.

Obecnie refundowana ze środków publicznych opcje terapeutyczne nie zaspokajają w pełni potrzeb chorych z nawrotem B-ALL w zakresie wydłużonego przeżycia czy remisji choroby.

Pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu Kymriah® wpłynie korzystnie na poprawę efektywności leczenia pacjentów z nawrotem B-ALL oraz stanowi szansę znaczącej poprawy jakości ich życia.

1. ANALIZA EKONOMICZNA

1.1. Metodyka

1.1.1. Cel analizy

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności terapii genowej z użyciem produktu Kymriah® (tisagenlecleucel) stosowanego w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie z ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. acute lymphoblastic leukemia, ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Novartis Polska Sp. z o.o.*

1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocenę opłacalności stosowania produktu leczniczego Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie z ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. acute lymphoblastic leukemia, ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu, wykonano w ramach analizy użyteczności kosztów (ang. *Cost-Utility Analysis, CUA*).

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano model decyzyjny Markowa (arkusz kalkulacyjny Microsoft® Office Excel® dostarczony przez wnioskodawcę [14] i zaadoptowany do warunków Polskich: *CUA_Kymriah_PL.xlsm*), który pozwolił oszacować koszty stosowania technologii medycznych w przyjętym horyzoncie czasowym. W kalkulatorze nie zastosowano zaokrągleń, natomiast w dokumencie Microsoft® Office Word przedstawiono wartości zaokrąglone (z zaokrągleniami do wyświetlanej dokładności).

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą problemu decyzyjnego oraz analizą efektywności klinicznej [36]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), efekty zdrowotne (ang. *outcomes*).

Populacja (P)

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) [10] Kymriah® (tisagenlecleucel) jest wskazany w leczeniu:

- Dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu,
- Dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego.

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią dzieci, młodzież i młode osoby dorosłe do 25 roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną z prekursorowych komórek B, u których wystąpiła oporność, nawrót po przeszczepie lub drugi i kolejny nawrót choroby kwalifikujący się do programu lekowego **Leczenie tisagenlecleucelem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (ICD-10 C91.0)** [43].

Wnioskowana populacja docelowa zawiera się w populacji objętej wskazaniem rejestracyjnym z ChPL [10].

Interwencja (I)

Ocenianą interwencję stanowi nowa terapia produktem leczniczym Kymriah® (tisagenlecleucel).

Kymriah należy podawać w wykwalifikowanym ośrodku leczenia. Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez personel medyczny, który jest doświadczony w leczeniu nowotworów hematologicznych oraz przeszkolony w monitorowaniu i diagnostyce leczenia pacjentów po zastosowaniu produktu Kymriah® (tisagenlecleucel) [10].

Szczegółowy opis interwencji znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [18].

Komparator (C)

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię [1].

Analiza polskich i zagranicznych wytycznych leczenia wnioskowanej populacji oraz aktualnej praktyki klinicznej w Polsce potwierdzonej opinią ekspertów, wskazała jednoznacznie, iż **brak jest obecnie w pełni adekwatnego komparatora** dla terapii opartej o innowacyjną technologię wykorzystującą tisagenlecleucel (Kymriah®) [18].

Mając na uwadze standardy i wytyczne postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, jak również refundację leków ze środków publicznych w Polsce oraz specyfikę problemu zdrowotnego, ostatecznie do analizy HTA dla ocenianej interwencji jako komparator wybrano [18]:

- **Blinatumomab** – jest aktualnie refundowany u osób dorosłych z ALL w ramach programu lekowego [39] oraz u dzieci z ALL w ramach RDTL [41]

Szczegółowy opis procesu wyboru komparatora znajduje się w APD (analizie problemu decyzyjnego) [18].

Efekty Zdrowotne (O)

W oparciu o wyniki analizy klinicznej [36] przyjętą miarą efektywności klinicznej w modelu są lata życia skorygowane o jakość (QALY; ang. *Quality Adjusted Life-Years*). Podstawowy wynik analizy, tj. współczynnik koszty-użyteczność ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyraża koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALY).

1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o wytyczne HTA opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] przewiduje się dwie strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

- Opracowanie analizy ekonomicznej *de novo* w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej;
- Dostosowanie istniejącej – w przypadku gdy dostępna jest opracowana wcześniej analiza ekonomiczna badająca rozważany problem zdrowotny, możliwe jest wykorzystanie takiej analizy w formie dostosowanej do aktualnych lokalnych uwarunkowań przygotowanego raportu HTA.

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wcześniej wykonanej analizy problemu decyzyjnego [18] oraz w analizie efektywności klinicznej, przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [36] przy wykorzystaniu dostarczonego przez wnioskodawcę modelu ekonomicznego [14], który zaadaptowano do warunków polskich w zakresie danych wejściowych: kosztów oraz zużytych zasobów. W modelu zachowano schemat leczenia oraz wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych strategii terapeutycznych z uwzględnieniem wyników analizy efektywności klinicznej [36].

1.1.4. Perspektywa

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia). Nie rozważano perspektywy wspólnej tj. płatnika publicznego (NFZ) i świadczeniobiorcy z uwagi na brak współpłacenia ze strony pacjenta (procedura stosowana w ramach programu lekowego).

1.1.5. Horyzont czasowy

Ze względu na charakter schorzenia jakim jest ostra białaczka limfoblastyczna (konsekwencje zdrowotne mogą objawić się w trakcie całego dalszego życia chorego), został skonstruowany model dla dożywotniego horyzontu czasowego przy założeniu górnej granicy wieku pacjentów na poziomie 100 lat. W powyższym modelu, jako długość cyklu przyjęto 1 miesiąc (12 cykli/rok).

Uznano, iż powyższy horyzont jest wystarczająco długi, by możliwa była ocena ewentualnych różnic między efektami i kosztami ocenianej technologii medycznej i komparatorów. Powyższe założenie jest zgodne z wytycznymi AOTMiT [1].

1.1.6. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych [1]. W ramach analizy wrażliwości rozważono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych. Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z *Wytycznymi AOTMiT* [1].

1.1.7. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną należy w pierwszej kolejności przeprowadzić w formie analizy użyteczności kosztów (której wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość) lub, gdy nie jest możliwe przeprowadzenie analizy użyteczności kosztów, analizy efektywności kosztów (koszt uzyskania dodatkowego roku życia). W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną, a technologią opcjonalną dopuszcza się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (wynik w postaci kosztu inkrementalnego).

W niniejszej analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu życia pacjentów z populacji docelowej (tj. dzieci, młodzieży i młodych dorosłych do 25 roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną z prekursorowych komórek B, u których wystąpiła oporność, nawrót po przeszczepie lub drugi i kolejny nawrót choroby; patrz rozdział 1.1.2), wykorzystując dostarczony model ekonomiczny [14].

Ze względu na występowanie istotnych różnic w wynikach klinicznych pomiędzy rozważaną technologią medyczną (Kymriah), a komparatorami [36], opłacalność stosowania produktu Kymriah® została wykonana w ramach analizy użyteczności kosztów CUA. Wynikiem przeprowadzonej analizy użyteczności kosztów (CUA) jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) obliczony według wzoru:

$$ICUR = \frac{Koszt_{\text{technologia oceniana}} - Koszt_{\text{technologia opcjonalna}}}{QALY_{\text{technologia oceniana}} - QALY_{\text{technologia opcjonalna}}}$$

Wpływ kluczowych, „niepewnych” parametrów analizy (związanych z kosztami, efektami i założeniami) na wyniki i wnioski oceniono w deterministycznej oraz w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W celu oszacowania zużycia zasobów koniecznych dla uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego dla porównania leczenia przy użyciu produktu Kymriah® versus przyjęty komparator (patrz rozdział 1.1.2) w populacji docelowej przeprowadzono:

- Analizę koszty-konsekwencje, będącą zestawieniem kosztów i wyników zdrowotnych bez końcowej kalkulacji kosztu inkrementalnego,
- Analizę użyteczności kosztów (CUA), wykorzystującą technikę modelowania, której wynikiem jest współczynnik koszty–użyteczność (ICUR) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALY) w przypadku zastosowania schematu z użyciem Kymriah zamiast wybranego komparatora.

1.2. Model decyzyjny

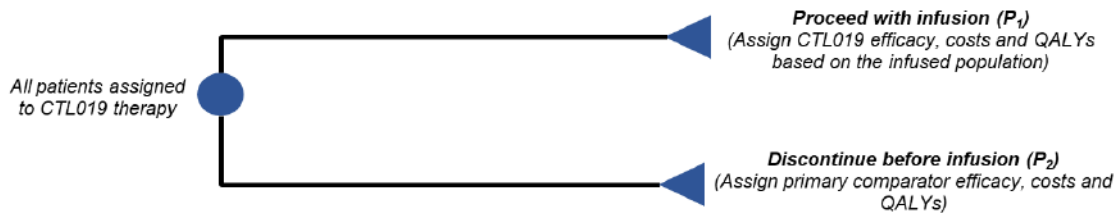
1.2.1. Opis modelu

W ramach modelu ekonomicznego uwzględniono strukturę drzewa decyzyjnego służącą do określenia odsetka pacjentów początkowo przypisanych do interwencji (tj. Kymriah®), którzy **rzeczywiście otrzymali rozważany produkt**:

- W przypadku pacjentów, którzy otrzymali terapię tisagenlecleucelem (**83,7% = 200/239; P₁** na wykresie poniżej) dane wejściowe dotyczące skuteczności były oparte na wyznaczonej krzywej ważonej OS oraz EFS dla tisagenlecleucelem.
- W przypadku pacjentów, którzy przerwali leczenie przed infuzją (**16,3% = 39/200; P₂** na wykresie poniżej), dane wejściowe dotyczące skuteczności oparto na krzywych OS i EFS dla komparatora (schemat z wykorzystaniem blinatumomabu jako terapia pomostowa do HSCT)
- Koszty i interwencji/komparatora zostały przypisane w zależności od ramienia **P₁** lub **P₂**

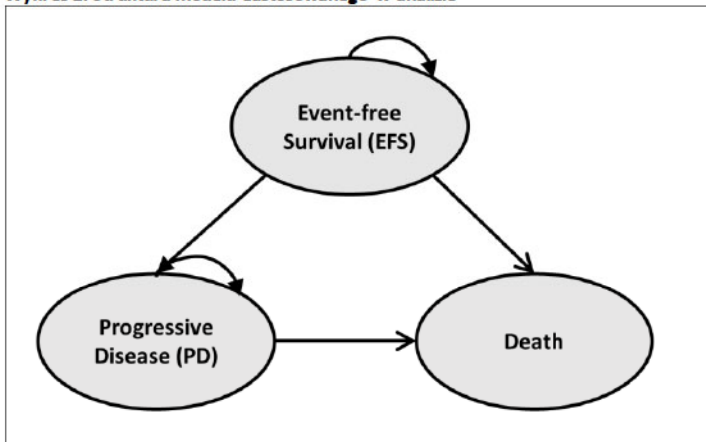
W ramach analizy wrażliwości uwzględniono, że 100% chorych otrzyma infuzje Kymriah.

Wykres 1. Struktura drzewa decyzyjnego w modelu ekonomicznym



W celu ekstrapolacji wyników trzech badań klinicznych dla produktu Kymriah® (ELIANA, ENSIGN, B2101J) uwzględnionych w raporcie klinicznym [36] poza horyzont czasowy w analizie koszty–użyteczność posłużono się dostarczonym modelem decyzyjnym [14], wykonanym w programie Microsoft Office Excel. Skonstruowany model uwzględnia najistotniejsze z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego stany, w jakich mogą znaleźć się młodzi pacjenci w wieku do 25 lat włącznie z ostrą białaczką limfoblastyczną z prekursorowych komórek B, u których wystąpiła oporność, nawrót po przeszczepie lub drugi i kolejny nawrót choroby. W rozważanym modelu długość cyklu wynosi 1 miesiąc (1 rok = 12 cykli). Struktura modelu oraz schemat przejść pomiędzy stanami zostały przedstawione na poniższym wykresie.

Wykres 2. Struktura modelu zastosowanego w analizie



Autorzy modelu skorzystali z analizy przeżycia PartSA (ang. *partitioned survival analysis*), którą zwykle wykorzystuje się w modelowaniu chorób onkologicznych i która została użyta w wielu raportach NICE i w szczególności w ocenie terapii CAR-T [14,54]. Zastosowane podejście PartSA jest podobne do modelu Markowa pod względem struktury wielostanowej, niemniej nie wymaga obliczania prawdopodobieństw przejść między stanami. Niewątpliwą zaletą PartSA jest bezpośrednie wyznaczanie rozkładu pacjentów w poszczególnych stanach w każdym cyklu w oparciu o przebieg funkcji przeżycia [64].

W modelu uwzględniono następujące stany zdrowia:

- **Event free Survival (EFS)** – stan określony jako czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia jednego ze zdarzeń: tj. śmierci (przejście do stanu terminalnego „*Death*”), nawrotu choroby lub niepowodzenia leczenia (przejście do stanu *PD*). Miesięczne cykle zostały wprowadzone, aby oszacować rozkład pacjentów w każdym stanie zdrowia wraz z upływem czasu. Wszyscy pacjenci zaczynają na początku modelu w rozważanym stanie *EFS*. Proporcja pacjentów w stanie zdrowia *EFS* została wyznaczona dzięki zastosowaniu równań dla krzywej *EFS* dla interwencji oraz przyjętego komparatora.
- **Progression Disease (PD)** – w stanie tym znajdują się pacjenci, którzy doświadczyli progresji lub nawrotu choroby. Rozkład chorych w niniejszym stanie *PD* wyznaczono, jako różnica pomiędzy proporcją żyjących pacjentów (krzywe *OS*; ang. overall survival), a proporcją pacjentów w stanie *EFS*.
- **„Zgon”** (ang. *Death*) – stan terminalny (zgon), możliwe przejście z dowolnego z powyższych stanów w modelu.

W niniejszym modelu [14] przyjęto podobną strukturę jak w analizie NICE „z zamiarem wyleczenia” [54], gdyż leczenie tisagenlecleucel zostało wprowadzone, w celu osiągnięcia remisji/wyleczenia choroby w perspektywie długoterminowej. Późniejszy ewentualny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*) został rozważony w modelu poprzez uchwycenie w oszacowaniach krzywych przeżycia (*OS* i *EFS*) oraz uwzględnieniu kosztów HSCT dla każdej z rozpatrywanych technologii (tj. w ramieniu interwencji i komparatora) w zależności od odsetka pacjentów, u których dokonano przeszczepu.

1.2.2. Główne założenia modelu

Głównym problemem przy konstruowaniu modelu jest oszacowanie prawdopodobieństw wystąpienia zdarzeń istotnych klinicznie dla rozważanego problemu decyzyjnego w okresie długoletnim na podstawie danych

uzyskanych z badań klinicznych obejmujących krótki horyzont czasowy. Podejście takie wymaga dokonania pewnych założeń, które umożliwią wiarygodne przeprowadzenie analizy:

- W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy (przy założeniu górnej granicy wieku pacjentów na poziomie 100 lat), taki sam dla pomiaru kosztów, jak i wyników zdrowotnych [14].
- Długość cyklu w modelu wynosi 1 miesiąc (12 cykli na rok).
- Dawkowanie poszczególnych leków wykorzystywanych w schemacie interwencji oraz komparatorów przyjęto zgodnie ze schematami leczenia zaprezentowanymi w zidentyfikowanych badaniach klinicznych [36].
- W obliczeniach kosztów chemioterapii uwzględniono zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ [39] rzeczywiste koszty z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniodawcy za miligram danej substancji z uwzględnieniem dopasowania opakowania leku (tj. optymalne opakowanie w celu minimalizacji strat leku).
- Ryzyko zgonu z przyczyn naturalnych (niezwiązanych z postępem choroby) oszacowano na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego na temat śmiertelności w populacji ogólnej przedstawionych w Tablicach Trwania Życia w 2018 roku [19]. Zgodnie z próbną oceną NICE [54], chorzy którzy **przeżyli 5 lat (tj. 60 miesięcy)** od momentu włączenia do terapii, zostali zakwalifikowani jako osoby „wyleczone”, tj. przypisano im prawdopodobieństwo zgonu odpowiadające populacji ogólnej (jest to podejście w pełni akceptowalne przez AOTMiT [5,4]). W przypadku wyboru w modelu opcji krótszego, niż zakładany 5 letni okres do czasu zakwalifikowania pacjenta jako „wyleczony” zastosowano analogicznie, jak autorzy modelu [14] SMR na poziomie **9,05** w oparciu o pracę MacArthur 2007 [31].
- Uwzględniono dyskontowanie kosztów i efektów odpowiednio na poziomie 5% i 3,5% w skali roku [1,47].
- W każdym cyklu pacjenci zostają rozdzieleni na trzy stany zdrowia, w tym stan absorbujący **Death** (zgon).
- Założono, że wartość użyteczności jest zależna tylko od przyjętych stanów zdrowia w modelu.
- W modelu rozważono ewentualną możliwość późniejszego przeszczepu HSCT po początkowej fazie leczenia: korzyść dotyczącą skuteczności HSCT uwzględniono w estymacji krzywych EFS i OS, natomiast koszty związane z przeszczepem przyjęto tylko i wyłącznie w odniesieniu do części pacjentów u których przeszczep został przeprowadzony. Analogicznie wartość **disutility** dla HSCT (tj. zmniejszenie wartości użyteczności w grupie osób poddanych przeszczepowi HSCT) przeskalowano udziałem pacjentów z HSCT w danym ramieniu.
- Wartość spadku użyteczności (**disutility**) w przypadku zastosowania blinatumomabu zaimplementowano w modelu w zależności od czasu leczenia, analogicznie w przypadku terapii genowej Kymriah® wartość **disutility** uwzględniono do czasu zakończenia hospitalizacji po podaniu tisagenlecleucelu. Opisane wartości **disutility** dla interwencji oraz komparatorów uwzględniają wszystkie zdarzenia niepożądane występujące w okresie leczenia, jedynie w przypadku zespołu uwalniania cytokin (CRS; ang. *cytokine release syndrome*) zastosowano dodatkową wartość spadku użyteczności (podejście wysoce konserwatywne ograniczające wynik zdrowotny interwencji poprzez założenie wartości 0,00 jak dla stanu zgon – patrz rozdział 1.3.7).
- Z uwagi na brak danych o EFS dla komparatora oraz bazując na dostępnych dowodach naukowych o silnej korelacji EFS z OS [49] autorzy modelu zastosowali podejście za prezentowane w raporcie NICE [54]: tj. krzywą EFS estymowano w oparciu o dane OS przyjmując stały skumulowany hazard względny (HR) [14] na poziomie **0,83**.

- Oprócz kosztów uwzględnionych opcji terapeutycznych oraz kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych w modelu zaimplementowani dodatkowe koszty monitorowania i diagnostyki w przyjętych stanach.
- Z uwagi na względnie niskie koszty leczenia wspomagającego (np. profilaktyczne leki przeciwwymiotne, leki steroidowe) stosowanego w okresie prowadzonej terapii (w szczególności chemioterapii) w analizie zdecydowano się na odstępianie od ich uwzględniania.
- W przypadku wystąpienia progresji choroby uwzględniono koszty monitorowania w oparciu o analizę autorów modelu [14] na poziomie **2 546,00 PLN** (tj. jak dla pierwszego roku leczenia schematem z użyciem blinatumomabu; patrz Tabela 28).
- Ponieważ maksymalny czas opieki na pacjentem w ramach programu lekowego wynosi 12 miesięcy [43], stąd w przypadku chorych z odpowiedzią na leczenie produktem Kymriah® (tj. w stanie remisji *EF5*) w drugim i kolejnych latach od podania tisagenlecleucelu zastosowano identyczne koszty monitorowania, jak w przypadku osób w stanie remisji po leczeniu schematem z wykorzystaniem blinatumomabu (patrz rozdział 1.3.5.7).
- Koszty leczenia paliatywnego w przypadku pacjentów w stanie terminalnym uwzględniono tylko w ostatnim miesiącu życia pacjenta (tj. 1 cykl) – patrz rozdział 1.3.5.9.

1.2.3. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z obliczeniami a autorzy modelu przeprowadzili walidację wewnętrzną poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu [14].

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 2.1.

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatora w porównaniu z ocenianą interwencją. [REDACTED]

1.3. Parametry modelu

1.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu

Charakterystyka pacjentów została oparta na wynikach trzech badań klinicznych dla produktu Kymriah® przeprowadzonych u dzieci i młodych dorosłych w wieku do 25 roku życia z B-ALL (ELIANA [11], ENSIGN [13] oraz B2101J [12]).

Tabela 2. Charakterystyka pacjentów

Parametr	Wartość parametru	Komentarz
Wiek początkowy [lata]	12,0 (SE=0,37)	Z uwagi na fakt, iż wyniki w wariancie podstawowym w zakresie efektywności klinicznej zaczerpnięto z danych zebranych z poziomu pacjentów z trzech prób klinicznych (ELIANA [11], ENSIGN [13] oraz B2101J [12]) oraz charakterystyki
Odsetek kobiet	46,5%	

Parametr	Wartość parametru	Komentarz
Srednia powierzchnia ciała (m ²)*	1,27 (SE=0,03)	wyjściowe chorych w poszczególnych badaniach były zbliżone w zakresie wieku, płci, średniej powierzchni i masy ciała zdecydowano się analogicznie, jak autorzy modelu ekonomicznego [14] uwzględnienie danych zbiorczych ze wskazanych wyżej badań.
Średnia masa ciała	41,7 kg (SE=1,50)	W kalkulatorze istnieje możliwość dowolnej modyfikacji w zakresie zmiennych ze szczególnym uwzględnieniem wyników badania ELIANA.

* Średnią powierzchnię ciała przeliczono na podstawie wagi i wzrostu pacjentów włączonych w dane badanie kliniczne korzystając ze wzoru DuBois'ów

1.3.2. Dane dotyczące skuteczności klinicznej [36]

W ramach systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań head-to-head, bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tisagenlecleucelu z adekwatnym komparatorem, tj. schematem z wykorzystaniem blinatumomabu w populacji dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, ang. acute lymphoblastic leukemia) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu [36].

Odnaleziono natomiast 3 jednoramienne badania kliniczne oceniające efektywność kliniczną Kymriah® (tisagenlecleucel) w analizowanej populacji pacjentów:

1. *ELIANA (B2202)* [34];
2. *ENSIGN (B2205J)* [34];
3. *Pedi CART19 (B2101J)* [34].

Zbiorcze zestawienie kluczowych informacji na temat zidentyfikowanych badań dla tisagenlecleucelu zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Badania kliniczne - Kymriah®

Charakterystyka	Badanie		
Akronim	Pedi CART19	ENSIGN	ELIANA
Kod ID	B2101J	B2205J	B2202
Numer NCT	NCT01626495	NCT02228096	NCT02435849
Opublikowane źródła*	Maude 2016, Levine 2016	Maude 2016, Maude 2018_poster	Maude 2018, Grupp 2018, Grupp 2019, Laetsch 2019
Cel badania	Określenie bezpieczeństwa, tolerancji oraz możliwości podania tisagenlecleucelu u pacjentów z nowotworami hematologicznymi z obecnością CD19. Ocena i dostosowanie dawki tis-cel	Określenie skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania tisagenlecleucelu u dzieci oraz młodych dorosłych z nawrotową/oporną pB-ALL	Ocenę skuteczności, bezpieczeństwa i farmakokinetyki komórkowej po zastosowaniu tisagenlecleucelu w populacji dzieci i młodych dorosłych z oporną/nawrotową postacią B-ALL
Typ badania	Jednoramienne badanie kliniczne fazy I/IIa	Jednoramienne badanie kliniczne fazy II	Jednoramienne badanie kliniczne fazy II
Data rozpoczęcia/zakończenia	sierpień 2011/lipiec 2019	sierpień 2014/maj 2019	kwiecień 2015/listopad 2022
Status	Zakończone	Zakończone	W toku

*uwzględniono źródła przedstawiające najliczniejszą populację pacjentów z najpóźniejszymi punktami odcięcia

Wyniki dla głównych badań włączonych do niniejszej analizy, których jeszcze nie opublikowano, zostały udostępnione przez Wnioskodawcę [34]. W pozostałych przypadkach opis wyników oparto o dane

opublikowane (m.in. część wyników dotyczących skuteczności tisagenlecleucel, wyniki oceny profilu bezpieczeństwa w próbie klinicznej *ELIANA*, wyniki badań dla blinatumomabu).

W związku z powyższym, celem przedstawienia porównania tisagenlecleucel vs blinatumomab przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie systematyczne dla komparatora. W jego wyniku zidentyfikowano łącznie 3 badania oceniające efektywność stosowania blinatumomabu w ALL:

1. *MT103-205*
2. *RIALTO*
3. *Horai (Horibe 2018_abstrakt)*.

Badanie *Horai (Horibe 2018)* jest badaniem fazy Ib/II, oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania blinatumomabu w populacji pacjentów azjatyckich (rasa żółta). W związku z tym, iż predefiniowane kryteria włączenia do niniejszego przeglądu obejmowały m.in. liczbę pacjentów zakwalifikowanych do udziału w badaniu ≥ 10 , próba *Horai* (w publikacji *Horibe 2018* przedstawiono wyniki dla 9 pacjentów) została wykluczona z ekspertyzy.

Próba kliniczna *MT103-205 (von Stackelberg 2017, Gore 2018)*, jest badaniem I/II fazy określającym optymalne dawkowanie blinatumomabu (I faza) i jednocześnie oceniającym jego skuteczność i bezpieczeństwo leczenia w analizowanej populacji (II faza).

Badanie *RIALTO (Locatelli 2018, Locatelli 2019)* jest badaniem typu *expanded access study*.

Wyniki próby *RIALTO* przedstawiono natomiast w ramach niniejszej analizy jako dodatkowe/uzupełniające. Wynika to głównie z następujących przesłanek:

- Rekomendacje refundacyjne dla blinatumomabu wydane przez brytyjski NICE oraz francuski HAS oparto o wyniki głównego badania rejestracyjnego *MT 103-205*. **Próba *RIALTO* traktowana jest jako badanie dodatkowe, którego głównym celem jest ocena bezpieczeństwa** a dodatkową intencją jest potwierdzenie wyników także z zakresu oceny skuteczności osiągniętych w *MT 103-205*;
- Jednym z kryteriów kwalifikacyjnych pacjentów do badań dla Kymriah® było: brak kwalifikacji do alloSCT ze względu na chorobę współistniejącą, przeciwwskazania do kondycjonowania alloSCT, odpowiedniego dawcy, wcześniejszy SCT lub odrzucony alloSCT (*ELIANA*), brak zgodny na alloHSCT (*Pedi CART19*) lub brak kwalifikacji do alloHSCT bez określenia przyczyn takiego stanu (*ENSIGN*). W badaniach dla tisa-celu ~60% a w *RIALTO* 45% pacjentów otrzymało SCT przed udziałem w omawianych próbach. W grupie leczonych tisa-celu przeszczep allo-HSCT wykonano u 17% chorych, a w próbie *RIALTO* u 37% pacjentów po zastosowaniu leczenia blinatumomabem. Ponad dwukrotnie wyższy odsetek pacjentów, którzy otrzymali przeszczep w przypadku próby *RIALTO* wskazuje na odmienną grupę badanych względem prób klinicznych oceniających efektywność tisagenlecleucel oraz pomostowy charakter terapii blinatumomabem w przypadku tej dodatkowej próby klinicznej;
- Brak danych o wykonanych HSCT w grupie pacjentów bez CR w badaniu *RIALTO*;
- Do próby *RIALTO* włączono 5% chorych po wcześniejszym leczeniu blinatumomabem;
- Różnice zidentyfikowano także w zakresie ilości blastów w szpiku kostnym w momencie kwalifikacji do udziału w badaniach: 60-75% blastów w szpiku kostnym w próbach dla tisagenlecleucel a w próbie *RIALTO* ~40% pacjentów miało $\geq 50\%$ blastów.

Należy mieć na uwadze, iż oprócz analizy statystycznej dla *ELIANA+ENSIGN+Pedi CART19 vs MT 103-205* (w pełni spójnej z załączonym do niniejszego wniosku modelem ekonomicznym) niniejsze opracowanie zawiera jakościowe zestawienie wyników wszystkich badań dla Kymriah® vs dwie włączone próby dla

blinatumomabu (MT 103-205, RIALTO) wraz ze stosowaną ich interpretacją, co niewątpliwie podnosi wartość i wiarygodność analizy.

Badania dla tisagenelecleucelu oraz główne badanie dla blinatumomabu (MT 103-205) mają generalnie zbliżone kryteria kwalifikacji. Niemniej jednak dostrzec należy pewne różnice pomiędzy porównywanymi populacjami.

Do prób klinicznych dla Kymriah® oraz w MT 103-205 włączono pacjentów z ALL z chromosomem Philadelphia (mimo iż wskazanie rejestracyjne dla BLIN dotyczy osób bez chromosomu Philadelphia), jednakże w przypadku B2202 i B2205J dodatkowym kryterium wśród tych pacjentów była nietolerancja lub niepowodzenie leczenia dwóch linii z udziałem inhibitora kinazy tyrozynowej (TKI) lub przeciwwskazania do TKI.

W badaniach z tis-celom uczestniczyli nieco starsi pacjenci (≥ 18 w momencie włączenia), podczas gdy do MT 103-205 kwalifikowano chorych < 18 r. Mediana wieku wynosiła odpowiednio 11 i 8 lat w badaniach dla Kymriah® i głównej próbie dla blinatumomabu. Co ważniejsze, minimalny i maksymalny wiek jest różny - 15% pacjentów w badaniach dla tis-celu było w wieku 18 lat lub starszych, natomiast żaden z pacjentów leczonych blinatumomabem nie miał ≥ 18 lat. Spośród pacjentów objętych terapią BLIN 14% było w wieku < 2 lata, a tylko jeden (0,5%) pacjent w próbach dla Kymriah® miał niż dwa lata.

Argumentację zasadności porównania obu populacji (badania dla Kymriah® vs dla BLIN) w kontekście tych samych metod leczenia przyjętych wg wytycznych klinicznych dla populacji pediatrycznej oraz młodych dorosłych zamieszczono w analizie problemu decyzyjnego stanowiącej część niniejszego wniosku.

Ponadto w badaniu rejestracyjnym dla blinatumomabu włączano pacjentów z $> 25\%$ blastów w szpiku kostnym, natomiast w próbach B2202 i B2205J kryterium kwalifikacyjnym było $\geq 5\%$ limfoblastów, a badanie B2101J nie miało kryteriów dotyczących liczby blastów.

Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla porównania technologii z wykorzystaniem tisagenelecleucelu vs blinatumomab, w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, którą znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu, oparto o następujące punkty końcowe:

- Przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*);
- Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, ang. *event-free survival*);
- Przeżycie wolne do nawrotu choroby (RFS, ang. *relapse-free survival*);
- Odpowiedź na leczenie: odpowiedź na leczenie ogółem (ORR, ang. *overall response rate*), całkowita remisja (CR, ang. *complete remission*), całkowita remisja z niepełną odbudową parametrów morfologii krwi obwodowej (CRi), całkowita remisja bez normalizacji poziomu płytek krwi (CRp), odpowiedź częściowa (PR, ang. *partial response*), brak odpowiedzi na leczenie (NR, ang. *non response*), podano również dane dotyczące MRD;
- Czas trwania remisji (DoR, ang. *duration of remission*);
- Jakość życia - w oparciu o kwestionariusze: PedsQL i EuroQoL (EQ-5D);
- Przeszczepienie allo-HSCT.

Wyniki przedstawione w badaniach dla Kymriah® obejmują dane uzyskane w populacji FAS (ang. *full analysis set*), czyli wszystkich pacjentów, którzy otrzymali infuzję tisagenelecleucel, określanej niejednokrotnie jako zmodyfikowana populacja ITT (mITT). Należy w tym miejscu poruszyć kwestię pojęcia jakim jest *intention-to-treat analysis* w kontekście dostępnych badań jednoramiennych i specyficznego problemu decyzyjnego, który z uwagi na rodzaj analizowanej interwencji (zaawansowana terapia genowa) wymaga przyjęcia

niestandardowego podejścia. Otóż zgodnie z definicją, analiza ITT w zamyśle dotyczy badań RCT. Jest to bowiem analiza polegająca na ocenie wystąpienia punktów końcowych w grupach, do których badane osoby były wyjściowo przydzielone przez randomizację, niezależnie od tego czy ostatecznie zostały poddane zaplanowanej interwencji, czy nie. Metoda ta pozwala zachować istotę randomizacji, czyli wyjściową równowagę znanych i nieznanymi czynników rokowniczych między grupami.

Niniejszą analizę oparto na wynikach badań jednoramiennych, w których autorzy stosują, jak wspomniano wyżej, określenia FAS i mITT.

W głównej próbie klinicznej ELIANA, jak wskazują dostępne źródła, do kwietnia 2018 roku skringowi poddano 113 pacjentów, 97 z nich została zakwalifikowana do udziału w badaniu, a 79 pacjentów poddano infuzji tisagenlecleucel. Zatem blisko 20% chorych pierwotnie zakwalifikowanych do terapii genowej Kymriah® z przyczyn niezależnych (zgon, progresja choroby, kwestie proceduralne) nie otrzymało leczenia. Interpretacja wyników dla pacjentów niepoddanych infuzji razem z leczonymi może prowadzić do uzyskania błędnych wniosków, tym bardziej, że oczekiwać należy, iż zdecydowana większość (lub wszyscy) pacjenci zakwalifikowani do wnioskowanego programu lekowego otrzyma przeciwieństwo tisagenlecleucel. Przyjęcie zatem populacji FAS, jako obowiązującej, jest zdaniem autorów niniejszego opracowania w pełni uzasadnione.

Natomiast w ramach oceny skuteczności stosowania blinatumomabu we wnioskowanej populacji analizowano następujące punkty końcowe:

- Przeżycie całkowite (OS);
- Przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS);
- Remisja choroby (w tym całkowita oraz częściowa remisja choroby);
- Odpowiedź molekularna MRD;
- Przeszczepienie allo-HSCT.

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu *MT103-205* była: maksymalna tolerowana dawka oraz maksymalna dawka, przy której jeden lub mniej z sześciu pacjentów doświadczyło toksyczności ograniczającej dawkę (faza I badania), oraz remisja choroby (CR rate) oceniana po dwóch cyklach leczenia blinatumomabem (faza II omawianego badania). Drugorzędowymi punktami końcowymi w fazie I były farmakokinetyka i częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Natomiast w badaniu *RIALTO* pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczył oceny szeroko zdefiniowanego bezpieczeństwa terapii BLIN.

W obu badaniach włączonych do analizy ocena skuteczności została przeprowadzona dla populacji FAS (ang. *full analysis set*), obejmującej wyniki dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną infuzję blinatumomabu.

1.3.2.1. Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite było oceniane w 3 badaniach oceniających efektywność kliniczną technologii opartej o tisagenlecleucel, tj. *ELIANA*, *ENSIGN*, *Pedi-CART19* oraz w 2 badaniach oceniających efektywność kliniczną blinatumomabu: *MT103-205*, *RIALTO*. Definicja punktu końcowego znajduje się w Charakterystyce badań w załączniku. [REDACTED]

Tabela 4. Przeżycie całkowite (OS)

Badanie	Przeżycie całkowite (OS)						
	6 msc., % (95% CI)	12 msc., % (95% CI)	18 msc., % (95% CI)	24 msc., % (95% CI)	36 msc., % (95% CI)	48 msc., % (95% CI)	Mediana, msc (95% CI)
[REDACTED]							

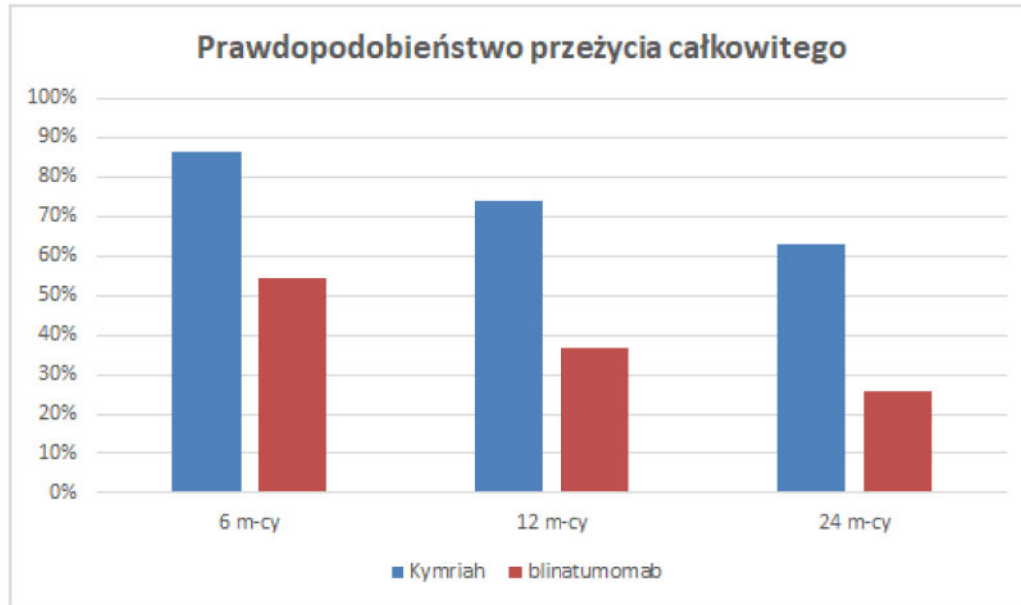
Tisagenlecleucel							
ELIANA, N=79*	88,4 (78,8; 93,8)	75,9 (64,5; 84,1) 76 (65; 85) [Grupp 2018/Grupp 2019]	70 (58; 79)	66,2 (52,9; 76,5)	66,2 (52,9; 76,5) - dane dla 30 m-cy	bd	ne (ne; ne)
ENSIGN, N=58*	79,3 (64,9; 88,4)	62,6 (45,8; 75,6)	bd	45,7 (25,5; 63,8)	n/o	n/o	23,8 (8,8; ne)
Pedi-CART19							
Maude 2016_abstrakt, N=59	bd	79 (60; 91)	bd	bd	bd	bd	bd
Blinatumomab							
RIALTO, N=110 (pod uwagę wzięto 98 pacjentów z ≥5% blastów w momencie włączenia do badania)	n/o	n/o	n/o	n/o	n/o	n/o	13,1 (9,8; 21,3)**

n/o – nie oceniono; *FAS (full analysis set), ne – not estimable (nie do oszacowania); ^oszacowania oparto o krzywą Kaplana-Meiera; bd – brak danych; # oszacowano na podstawie dostępnych danych. W związku z wystąpieniem heterogeniczności statystycznej przeprowadzono analizę wrażliwości, której wyniki zamieszczono w załączniku; **mediana okresu follow-up wyniosła 17,4 miesiący

Wyniki uzyskane w oparciu od dane z badania MT 103-205 ws kazują, iż w okresie półrocznym prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego wynosi 54,5%.

Dla 12 miesięcznego punktu czasowego odsetki te (dla populacji unmatched) wyniosły 73,9% dla tisagenlecleucelu vs 36,9% dla blinatumomabu, dla 18 m-cy 70% (Kymriah®; dla komparatora brak danych), natomiast dla 24 miesięcy 63,1% dla ocenianej interwencji vs 25,9% dla BLIN (dane z badania: MT 103-205).

Wykres 3. Porównanie wyników spoolowanych danych dla Kymriah® vs blinatumomab (MT 103-205) dla punktu końcowego prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego



Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w 36 miesiącu w populacji pacjentów objętych terapią tisagenlecleucelem oszacowano na poziomie 57,1%. W badaniach dla blinatumomabu nie oceniano OS dla tego punktu czasowego. Wysoki odsetek przeżycia całkowitego w grupie leczonych Kymriah® utrzymywał się także dla 4 lat i wyniósł 46%, w badaniach dla BLIN nie oceniano omawianego punktu końcowego dla tak długiego okresu obserwacji.

Mediana przeżycia całkowitego dla pacjentów leczonych technologią opartą o tisagenlecleucel wyniosła 23,8 i 37,9 miesięcy (w badaniach *ENSGN* i *Pedi-CART19*), a w badaniu *ELIANA* nie została osiągnięta. **Nieosiągnięcie mediany parametrów zakresu analizy przeżycia (w tym przypadku OS) w uwzględnionym okresie obserwacji (2 lata) w grupie chorych objętych leczeniem ocenianą technologią wskazuje, iż w trakcie analizowanego follow-up ponad połowa pacjentów przeżyła, co stanowi mocny argument potwierdzający skuteczność omawianej interwencji.**

W przypadkach, w których mediana została osiągnięta była ona znacznie wyższa niż dla pacjentów leczonych blinatumomabem, w przypadku których wyniosła od 7,5 miesięcy (*MT 103-205*) do 13,1 miesięcy (*RIALTO*).

Dodatkowo, w badaniu *MT 103-205*, analiza przeżycia całkowitego w podgrupie pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź MRD, wskazuje, iż mediana przeżycia całkowitego w tej grupie jest istotnie dłuższa i wynosi 14,6 miesięcy (95% CI: 4,2; 17,3), w porównaniu do mediany przeżycia całkowitego wśród chorych, którzy nie uzyskali odpowiedzi MRD wynoszącej 5,7 miesięcy (95% CI: 3,7; NE).



1.3.2.2. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)

Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) było analizowane w 3 badaniach oceniających efektywność kliniczną tisagenlecleucelu: *ELIANA*, *ENSIGN*, *Pedi-CART19*. W badaniach oceniających efektywność kliniczną blinatumomabu nie analizowano punktu końcowego EFS. Definicja punktu końcowego znajduje się w Charakterystyce badań. [REDACTED]

Tabela 5. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)

Badanie	Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)					
	6 msc., % (95% CI)	12 msc., % (95% CI)	24 msc., % (95% CI)	36 msc., % (95% CI)	48 msc., % (95% CI)	Mediana, msc. lub tyg. (95% CI)
Tisagenlecleucel						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Blinatumomab						
MT 103-205			n/o			
RIALTO			n/o			

n/o – nie oceniono; *FAS (full analysis set), ne – not estimable (nie do oszacowania); # oszacowano na podstawie dostępnych danych

[REDACTED]

1.3.2.3. Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR) była analizowana w 3 badaniach oceniających efektywność kliniczną tisagenlecleucelu: *ELIANA*, *ENSIGN*, *Pedi-CART19* oraz w 2 badaniach oceniających efektywność kliniczną blinatumomabu: *MT 103-205* i *RIALTO*. W badaniach dla Kymriah® odpowiedź na leczenie ogółem (ORR) była określana, jako suma odsetka pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję (CR) i pacjentów, którzy uzyskali remisję całkowitą z niepełną odbudową parametrów morfologii krwi obwodowej (CRI). Pełne definicje punktów końcowych zamieszczono w Charakterystyce badań. W przypadku badań oceniających BLIN, przyjęto [REDACTED] iż odpowiedź na leczenie ogółem (ORR) była określana, jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję (CR). [REDACTED]

Tabela 6. Odpowiedź na leczenie (ORR, CR, CRI, PR, NR)

Badanie	Okres obserwacji	Odpowiedź na leczenie					Brak danych, n (%)	
		ORR, n (%)	CR, n (%)	Cri, n (%)	PR, n (%)	NR, n (%)		
Tisagenlecleucel								
ELIANA ^{^^^} , N=79	N=77***	63 (81,8) 95% CI (71,4; 89,7) p < 0,0001	47 (61)	16 (20,8)	bd	7 (9,1)	7 (9,1)	
	3 m-ce	65 (82) 95% CI (72-90) W tym 64 pts było MRD ujemnych (98% wśród pts z uzyskaną ORR)	49 (62)	Cri 16 (20)	bd	bd	bd	
ENSIGN [^] , N=42**	6 m-cy	29 (69) 95% CI (52,9; 82,4) p < 0,0001	27 (64,3)	Cri 2 (4,8)	bd	9 (21,4)	4 (9,5)	
Pedi-CART19 ^{^^} Maude 2016_abstrakt, N=59	1 miesiąc	bd	55 (93)	bd	bd	4 (6,8) [#]	bd	
	12 m-cy	bd	34 (57,6) [#]	bd	bd	bd	bd	
Wynik metaanalizy	mITT – zmodyfikowana populacja ITT (pts poddani infuzji)	unmatched (naive)	83,6 (67,8; 95,0) Random model [test heterogeniczności: Cochran Q: 11,851 Cochran Q p-value: 0,003 I ² : 83,1%] [kalkulacje własne]	61,1 (53,8; 68,2) Fixed model [test heterogeniczności: Cochran Q: 0,486 Cochran Q p-value: 0,784 I ² : 0,0%] [kalkulacje własne]	14,6 (6,0; 25,7) Random model [test heterogeniczności: Cochran Q: 6,661 Cochran Q p-value: 0,036 I ² : 70,0%] [kalkulacje własne]	nd	nd	nd
		matched	bd	bd	bd			
Blinatumomab								
MT 103-205, N=70		27/70 pts 39% (95% CI: 27; 51)	27/70 pts 38,6 (27,2; 51) w tym 12 (17) [9-28] →CR z całkowitą normalizacją parametrów morfologicznych krwi obwodowej	11 (16) [8-26] →CR z częściową normalizacją parametrów morfologicznych krwi obwodowej 4 (6) [2-14] →CR z poziomem normalizacji parametrów morfologicznych krwi obwodowej niespełniających kryteriów całkowitej oraz częściowej normalizacji	4/70 (6%)	21/70 (30%) →Brak odpowiedzi 10/70 (14%) →progresja choroby 2/70 (3%) →hipoplazja lub aplazja szpiku kostnego	6/70 (9%) – brak oceny odpowiedzi na leczenie	
RIALTO, N=110 (pod uwagę wzięto 98 pacjentów z ≥5% blastów w momencie włączenia do badania)		58/98 (59%) [Locatelli 2019] 59/98 pts	58/98 (59%) [Locatelli 2019]	6 pacjentów (6%)* miało CR z częściową normalizacją	0/98 (0%) [Locatelli 2019]	13 (13%) →Brak odpowiedzi	nd	

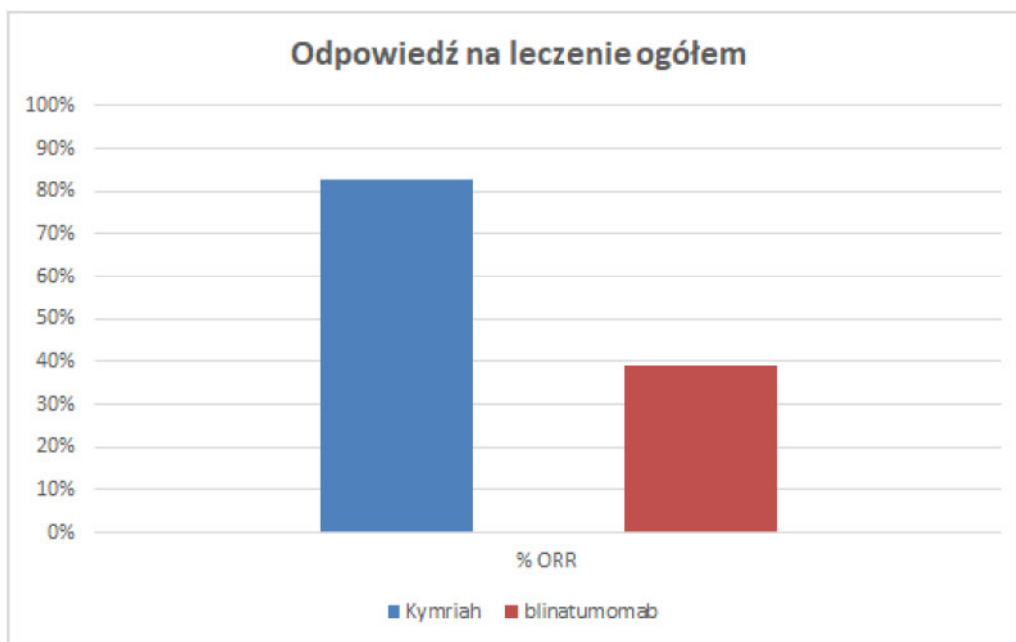
		(w tym 39 pacjentów (40%)* miało całkowitą normalizację parametrów morfologicznych krwi obwodowej)	parametrów morfologicznych krwi obwodowej 4 pacjentów (4%)* miało CR z poziomem normalizacji parametrów morfologicznych krwi obwodowej niespełniających kryteriów całkowitej oraz częściowej normalizacji	20/98 (20%) → progresja choroby 1 (1%) → hipoplazja lub aplazja szpiku kostnego [Locatelli 2019]
Porównanie tisagenlecleucel vs blinatumomab				

*oszacowano na podstawie dostępnych danych; **EAS (efficacy analysis set); ^BOR – best overall reponse dla CR lub CRI ze szpikiem kostnym bez minimalnej choroby resztkowej (MRD <0,01%) osiągnęło 27 pts (64,3%): 95% CI (48,0; 78,4); ***FAS (full analysis set); ^^ BOR – best overall reponse dla CR lub CRI ze szpikiem kostnym bez minimalnej choroby resztkowej (MRD <0,01%) osiągnęło 48 pts (85,7 %): 95% CI (73,8; 93,6); ^^^ BOR – best overall reponse dla CR lub CRI ze szpikiem kostnym bez minimalnej choroby resztkowej (MRD <0,01%) osiągnęło 62 pts (80,5 %): 95% CI (69,9; 88,7), p<0,0001; bd – brak danych; # oszacowano na podstawie dostępnych danych z abstraktu *Levine 2016* (w którym pozostałe wyniki z zakresu skuteczności są tożsame z *Maude 2016_abstrakt*);

Metaanaliza danych zaczerpnięta z trzech badań, tj. *ELIANA*, *ENSIGN* oraz *Pedi-CART19*, wykazała, iż odsetek odpowiedzi na leczenie ogółem (ORR) wśród pacjentów leczonych za pomocą technologii z wykorzystaniem tisagenlecleucelu wyniósł ~83%, natomiast dane dla blinatumomabu (*MT 103-205*) wskazują na ORR wynoszący ~39%. Tak przeprowadzone kalkulacje (badania dla Kymriah vs główne badanie *MT 103-205* dla BLINA) wykazały również znaczącą różnicę w odsetku pacjentów, u których uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie.

W głównym, rejestracyjnym badaniu *MT103-205*, oceniającym blinatumomab, u 12 pacjentów (17%) odnotowano wystąpienie remisji całkowitej z normalizacją parametrów morfologicznych krwi obwodowej, natomiast 11 pacjentów (16%) uzyskało remisję całkowitą bez normalizacji parametrów morfologicznych krwi obwodowej. Wystąpienie częściowej remisji odnotowano u 4 pacjentów (6%), hipoplazję lub aplazję szpiku kostnego u 2 pacjentów (3%), natomiast progresja choroby wystąpiła u 10 pacjentów (14%). W próbie klinicznej *RIALTO* u 39 pacjentów (40%) odnotowano wystąpienie remisji całkowitej z całkowitą normalizacją parametrów morfologicznych krwi obwodowej, natomiast 20 pacjentów (20%) uzyskało remisję całkowitą z częściową normalizacją parametrów morfologicznych krwi obwodowej. Wystąpienie częściowej remisji odnotowano u 1 pacjenta (1%), hipoplazję lub aplazję szpiku kostnego u 1 pacjenta (1%), progresja choroby wystąpiła u 16 pacjentów (16%), natomiast stabilizację choroby zarejestrowano u 4 pacjentów (4%).

Wykres 4. Porównanie wyników dla Kymriah® vs blinatumomab dla punktu końcowego odpowiedź na leczenie ogółem



Mając na uwadze **znaczenie redukcji minimalnej choroby resztkowej w poprawie rokowania** u pacjentów z oporną na leczenie lub nawrotową postacią ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B, parametr ten stanowi ważny czynnik prognostyczny w tej grupie chorych. Należy zatem podkreślić przewagę technologii opartej o tisagenlecleucel nad blinatumomabem w zakresie uzyskiwania całkowitej odpowiedzi na leczenie bez pozostałości komórek białczkowych w liczbie mogącej prowadzić w krótkim czasie do nawrotu choroby. Jak wskazują dane kliniczne, **u pacjentów leczonych ocenianą interwencją całkowita odpowiedź bez minimalnej choroby resztkowej (MRD <0,01%) wystąpiła u 80-85%**. Natomiast w badaniu *MT 103-205* (blinatumomab) wystąpienie **odpowiedzi molekularnej bez MRD** raportowano u 14 pacjentów (52%), z czego 13 pacjentów (48%) uzyskało odpowiedź bez MRD do 15 dnia pierwszego cyklu leczenia. U tych pacjentów odpowiedź bez minimalnej choroby resztkowej była jednocześnie całkowitą odpowiedzią bez MRD. Odsetek pacjentów, z CR oraz całkowitą normalizacją parametrów morfologicznych krwi obwodowej, u których nie wystąpiła MRD wynosił 58%. Natomiast odsetek pacjentów z CR z częściową normalizacją parametrów morfologicznych krwi obwodowej bez MRD wynosił 46%. W próbie *RIALTO* spośród 58 pacjentów, którzy uzyskali CR, 39 (67%) osiągnęło CR z pełną normalizacją parametrów morfologicznych krwi obwodowej, 46 (47%) (80% z ogólnej liczby pacjentów) osiągnęło **odpowiedź molekularną bez MRD**, a 36 (62%) przeszło HSCT po osiągnięciu CR.

1.3.2.4. Długość remisji (DoR)

Długość remisji (DoR) analizowano w 3 badaniach oceniających efektywność kliniczną tisagenlecleucelu: *ELIANA*, *ENSIGN*, *Pedi-CART19*. W próbach klinicznych oceniających efektywność blinatumomabu nie analizowano punktu końcowego DoR. Definicja punktu końcowego znajduje się w Charakterystyce badań.

Tabela 7. Długość remisji (DoR)

Badanie	Długość remisji (DoR) (prawdopodobieństwo utrzymania remisji w danym punkcie obserwacji)				
	6 msc., % (95% CI)	12 msc., % (95% CI)	24 msc., % (95% CI)	36 msc., % (95% CI)	Mediana, msc. (95% CI)
Tisagenlecleucel					
ELIANA	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
N=79 [Grupp 2018]	82 [#]	67 [#]	64 [#]	n/o	ne (20; ne)
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Blinatumomab					
MT 103-205	Patrz rozdział dotyczący punktu końcowego przeżycie wolne od nawrotu (RFS)				
RIALTO	Patrz rozdział dotyczący punktu końcowego przeżycie wolne od nawrotu (RFS)				

n/o – nie oceniono; *EAS (efficacy analysis set); ne – not estimable (nie do oszacowania); ** FAS (full analysis set); ^dotyczy 14 pts, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie; ^^oszacowano w oparciu o dostępne dane (dla 11 pts); #dane odczytane z wykresu



1.3.2.5. Przeżycie wolne od nawrotu (RFS)

Wartości przeżycia wolnego od nawrotu (RFS, ang. *relapse-free survival*) oceniano w badaniach *ELIANA*, *ENSGN* i *Pedi-CART19*. W przypadku próby klinicznej *Pedi-CART19*, ██████████ dostępne są również wyniki z doniesienia konferencyjnego *Maude 2016_abstrakt*, w którym podano wartości liczbowe RFS dla 59 pts. Wyniki dla analizowanego parametru także dla badań oceniających skuteczność bliatumomabu we wnioskowanej populacji pacjentów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS)

Badanie	Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS)					
	6 msc., % (95% CI)	12 msc., % (95% CI)	18 msc., % (95% CI)	24 msc., % (95% CI)	36 msc., % (95% CI)	Mediana, msc. (95% CI)
Tisagenlecleucel						
ELIANA, N=77**	81,5 (68,3; 89,6)	66,6 (51,6; 77,8) 66 (52; 77) dane dla 65 pts, którzy odp. na leczenie	66 (52; 77) dane dla 65 pts, którzy odp. na leczenie	63,5 (48,1; 75,5) – dane dla 21 m-cy	n/o	ne (12,1; ne)
ENSGN, N=42*	71,4 (48,5; 85,5)	61,2 (37,8; 78,0)	bd	n/o	n/o	ne (5,9; ne)
Pedi-CART19	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Maude 2016_abstrakt, N=59	76 (65; 89)	55 (42-73)	██████████	bd	bd	bd

Blinatumomab							
<i>MT 103-205</i> (N=27; pacjenci, którzy po 2 cyklach leczenia BLIN uzyskali CR)	44 (27,7; 69,8)	26,4 (13,3; 52,4)	n/o	n/o	n/o	4,4 (2,3; 7,6)	
<i>RIALTO</i> (N=59; pacjenci, którzy po 2 cyklach leczenia BLIN uzyskali CR)	n/o	n/o	n/o	n/o	n/o	8,5 (3,4; ne)***	
Porównanie tisagenlecleucel vs blinatumomab							

n/o – nie oceniono; *EAS (efficacy analysis set); ne – not estimable (nie do oszacowania); ** FAS (full analysis set); *** mediana okresu follow-up 11,2 miesięcy

Wśród pacjentów stosujących tisagenlecleucel uzyskano znacznie lepsze wyniki w zakresie mediany RFS: ponad 33 miesiące lub mediana nieosiągnięta). Ponadto w badaniach oceniających Kymriah, raportowano także wysokie odsetki pacjentów po 6 miesiącach (71,4 - 81,5%), 12 m-ch (61,2-66,6%), 24 m-ch (56,6%; lub 63,5% po 21 m-ch jak w badaniu ELIANA) i 36 miesiącach obserwacji (45%), którzy przeżyli bez nawrotów choroby.

W głównej próbie klinicznej, w ramach której oceniano efektywność terapii blinatumomabem, tj. *MT 103-205* mediana czasu przeżycia wolnego od nawrotu wśród chorych, którzy uzyskali całkowitą remisję w czasie dwóch pierwszych cykli leczenia wynosi 4,4 miesiące (95% CI: 2,3; 7,6). Oszacowany 6 miesięczny wskaźnik przeżycia wolnego od wznowy choroby wynosi 44%. Analizując dane w podgrupach, wykazano, że mediana przeżycia wolnego od wznowy była znacznie dłuższa w przypadku pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź MRD i wynosiła 7,3 miesiące (95% CI: 2,7; 16,4), podczas gdy analogiczna mediana dla populacji z brakiem odpowiedzi MRD wynosiła 1,9 miesiące (95% CI: 0,8; 6,0). W badaniu *RIALTO* mediana czasu przeżycia wolnego od nawrotu wyniosła 8,5 miesiące (95% CI: 3,4; NE).

1.3.2.6. Przeszczepienie allo-HSCT

Dodatkowym punktem końcowym analizowanym w badaniach dla Kymriah i blinatumomabu były liczby i odsetki pacjentów, u których przeprowadzono allogeniczny HSCT po zastosowanym leczeniu. Szczegółowe dane przedstawionow w poniższej tabeli.

Tabela 9. Allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych (allo-HSCT)

Badanie	Interwencja	N	n (%), opcjonalnie (95% CI)
Ogółem			
Tisagenlecleucel			
<i>ELIANA+ENSIGN+Pedi-CART19</i> [O'Brien 2020]		200	Unmatched 34 (17%) (95% CI: 12,1; 22,9)

Badanie	Interwencja	N	n (%), opcjonalnie (95% CI)
Matched 17,4% (95% CI: 11,6; 24,8)			
Blinatumomab			
<i>MT 103-205</i>		70	24 (34) (von Stackelberg2016)
<i>RIALTO</i>		98	36 (37)
Porównanie tisagenlecleucel vs blinatumomab (populacja ogółem)			
Pacjenci, którzy uzyskali całkowitą remisję choroby (dane dla BLIN)			
<i>MT 103-205</i>		27	13 (48)
<i>RIALTO</i>		59	27 (46)

W przypadku badań *ELIANA*, *ENSIGN* i *Pedi-CART19* przedstawiono dane zbiorcze, wskazujące, iż 17% pacjentów przeżyło przeszczep HSCT po terapii tisagenlecleucelem.

W obu włączonych badaniach *MT103-205* oraz *RIALTO* odsetek chorych, u których przeprowadzono przeszczepienie allo-HSCT po terapii blinatumomabem był zbliżony i wynosił 34% (w próbie *MT 103-205*) i 37% (*RIALTO*). Podobnie w obu włączonych pracach odsetek chorych z indukowaną blinatumomabem remisją choroby, u których przeprowadzono przeszczepienie allo-HSCT był zbliżony i wynosił 48% (13/27 pts w *MT 103-205*) i 46% (27/59 pts w *RIALTO*). Wskaźnik 100-dniowej śmiertelności po allo-HSCT oszacowany w próbie klinicznej *MT 103-205* wynosił 25% (95% CI: 7; 69). Mediana czasu do przeprowadzenia allo-HSCT w badaniu *MT 103-205* wynosiła 1,84 miesiąca.



1.3.2.7. Jakość życia

Jakość życia była analizowana w jednym badaniu oceniającym efektywność kliniczną tisagenlecleucelu, tj. *ELIANA*. Nie analizowano jakości życia w ramach dostępnych prób klinicznych dla blinatumomabu.

Wyniki w eksperymencie *ELIANA* uzyskano w oparciu o: pediatriczny kwestionariusz jakości życia (**PedsQL 4.0 - Pediatric Quality of Life Inventory – Version 4**) i EuroQoL EQ-5D (**European Quality of Life five-dimensional questionnaire wg skali VAS - visual analogue scale**), których opisy zamieszczono w analizie problemu decyzyjnego [18].

Z grupy 75 pacjentów, którzy otrzymali tisagenlecleucel, 58 zostało uwzględnionych w analizie dotyczącej wyników oceny jakości życia. Na początku badania 86% pacjentów wypełniło kwestionariusz PedsQL, a 83% EQ-5D VAS. Liczba pacjentów, którzy pozostali w badaniu, a tym samym kwalifikowali się do przedstawienia zgłaszanych danych o jakości życia, zmniejszała się podczas każdej kolejnej wizyty w trakcie trwania eksperymentu.

Ocena QoL wg PedsQL i EQ-5D z dnia 28 udostępniona została przez 77% osób, u których uzyskano odpowiedź na leczenie. Natomiast w grupie pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie, 60% chorych przesłało dane z PedsQL a od 70% pacjentów uzyskano wypełnione kwestionariusze EQ-5D.

W tabeli poniżej przedstawiono liczby pacjentów, którzy wypełniali kwestionariusze oceny jakości życia w trakcie trwania badania *ELIANA*.

Tabela 10. Liczby pacjentów wypełniających kwestionariusze PedsQL i EuroQoL EQ-5D (*ELIANA* - Laetsch 2019)

Badanie/ kwestionariusz		Baseline (N=58)	28 dzień (N=57)	3 msc (N=47)	6 msc (N=34)	9 msc (N=25)	12 msc (N=14)	
<i>ELIANA</i>	PedsQL	Wszyscy pts	50	43	38	32	21	14
		Pts z odpowiedzią na leczenie	43	37	36	30	21	14
	EQ-5D VAS	Wszyscy pts	48	44	39	31	21	14
		Pts z odpowiedzią na leczenie	40	37	36	29	21	14

Średnie wartości wyjściowe z zakresu oceny jakości życia wg **PedsQL** były niższe niż średnie normatywne (tj. wartości referencyjne – patrz Tabela 11).

W przypadku **EQ-5D VAS** średnia wyjściowa liczba punktów była mniejsza niż średnia normatywna (Tabela 11). Odsetek pacjentów zgłaszających brak problemów (poziom 1) w każdej domenie kwestionariusza EQ-5D na początku badania wynosił od: 33% w obrębie domeny - wystąpienie bólu/dyskomfortu do 65% pacjentów w przypadku domeny – zdolność do samoopieki.

Szczegółowe wyniki uzyskane w badaniu *ELIANA* przy użyciu obu kwestionariuszy wraz ze wskazaniem wartości reprezentujących dane literaturowe dotyczące średniej normatywnej (tj. notowanej w populacji zdrowych) oraz minimalnie klinicznie istotne różnice liczby punktów dla poszczególnych domen kwestionariusza PedsQL oraz całkowitej liczby punktów wg EQ-5D przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Średnie normatywne, minimalne klinicznie istotne zmiany w liczbie punktów oraz zmiany liczby punktów wg kwestionariuszy PedsQL i EuroQol EQ-5D (ELIANA - Laetsch 2019)

Kwestionariusz/domeny	Średnia (SD) liczby punktów <i>baseline</i>	Średnia normatywna*	Różnica bezwzględna	Różnica względna	MCID*	
PedsQL	Funkcjonowanie emocjonalne	61,0 (20,5)	80,9	-19,9	-25%	8,94
	Funkcjonowanie społeczne	72,4 (20,3)	87,4	-15,0	-17%	8,36
	Funkcjonowanie w szkole	57,6 (22,7)	78,6	-21,0	-27%	9,12
	Funkcjonowanie fizyczne	48,4 (27,1)	84,4	-36,0	-43%	6,66
	Psychospołeczny stan zdrowia – suma punktów	63,3 (18,6)	82,8	-19,5	-24%	5,30
	Suma liczby punktów	58,0 (20,1)	83,0	-25,0	-30%	4,36
EQ-5D VAS	66,8 (21,8)	86,2	-19,4	-23%	7-10	

*dane literaturowe dla populacji zdrowych; MCID – minimalna klinicznie istotna różnica w liczbie punktów (ang. *minimal clinically important difference*). Różnica bezwzględna obliczono jako różnicę pomiędzy wartością wyjściową a średnią normatywną, natomiast różnica względna to iloraz różnicy względnej i średniej normatywnej.

Wyniki uzyskane w kwestionariuszu EQ-5D wskazują, iż odsetek pacjentów zgłaszających brak problemów był większy w dniu 28 i miesiącach 3, 6, 9 i 12 po podaniu tisagenlecleucelu aniżeli w punkcie początkowym dla wszystkich ocenianych domen z wyjątkiem zdolności do samoopieki.

Średnia zmiana po 3 miesiącach względem wartości wyjściowej w zakresie całkowitej liczbie punktów uzyskanych w kwestionariuszu PedsQL wyniosła 13,3 (95% CI: 8,9; 17,6). Średnia zmiana liczby punktów w 28 dniu w porównaniu do baseline w przypadku PedsQL była największa dla funkcjonowania emocjonalnego (7,3 (95% CI: 1,6; 13,1)), a najmniejsza dla funkcjonowania w szkole (0,2 (95% CI: -8,3; 8,8)). Pomiędzy 3 a 12 miesiącem zaobserwowano poprawę jakości życia zgłaszaną przez pacjentów we wszystkich domenach kwestionariusza PedsQL, która z czasem rosła.

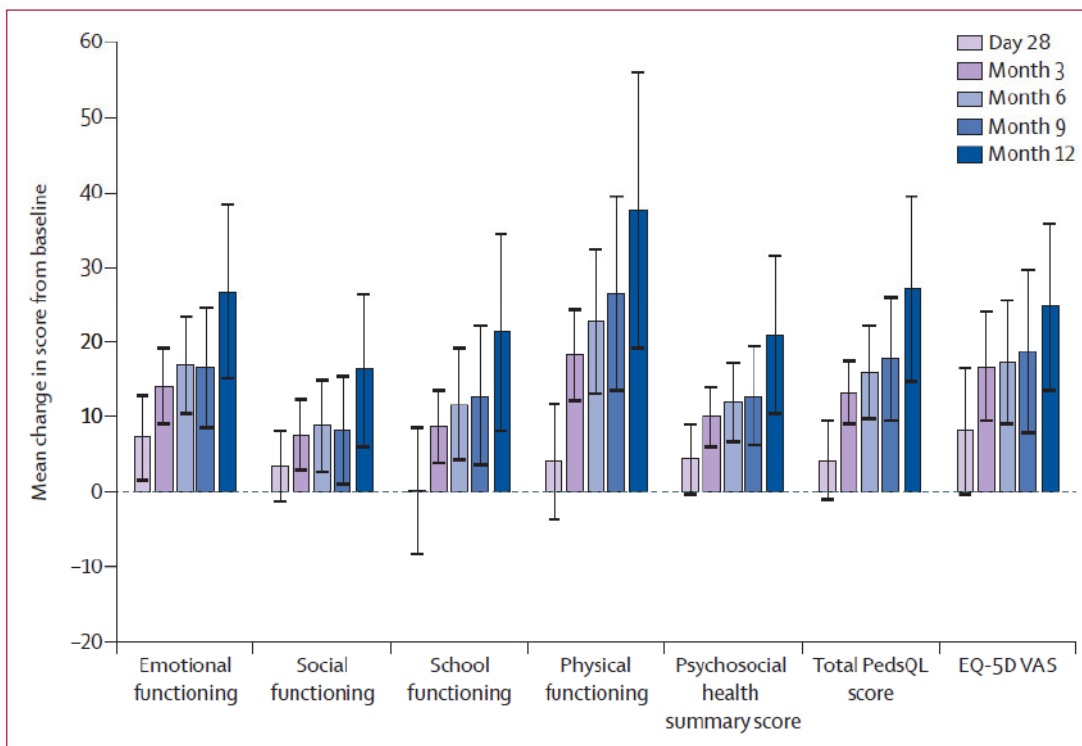
W przypadku kwestionariusza EQ-5D średnie zmiany liczby punktów wzrosły względem wartości wyjściowej i wyniosły 16,8 (95% CI: 9,4; 24,3) w 3 miesiącu, 17,4 (95% CI: 9,0; 25,7) w 6. miesiącu, 18,8 (95% CI: 7,8; 29,9) w 9. miesiącu i 24,7 (95% CI: 13,5; 35,9) w 12. miesiącu.

Poprawa średnich zmian liczby uzyskanych punktów w kwestionariuszu PedsQL w miesiącach 3, 6, 9 i 12 była wyższa niż minimalnie klinicznie istotne różnice liczby punktów w PedsQL dla sumy punktów (*total score*), punktów dla domeny zdrowia psychospołecznego oraz podskal funkcjonowania fizycznego i emocjonalnego. Ponadto w przypadku podskal funkcjonowania społecznego i szkolnego, średnie zmiany liczby punktów były dodatnie i zbliżone do MCID.

Podobnie, poprawa w zakresie średnich zmian liczby punktów dla EQ-5D w miesiącach 3 do 12 była większa niż minimalna klinicznie istotna różnica liczby punktów.

Na wykresie poniżej przedstawiono średnie zmiany liczby punktów dla obu analizowanych kwestionariuszy służących do oceny jakości życia w badaniu ELIANA.

Rysunek 1. Zmiana liczby punktów wg kwestionariuszy PEDsQL i EQ-5D VAS względem wartości wyjściowych - ELIANA.



Na podstawie zaobserwowanych danych, **MCID** dla całkowitego wyniku **PEDsQL** osiągnęło 46% pacjentów w dniu 28, 81% pacjentów w 3. miesiącu i 72% pacjentów w 6. miesiącu.

Zakładając, konserwatywną **MCID** na poziomie 10 dla kwestionariusza **EQ-5D**, minimalną klinicznie istotną różnicę osiągnęło 53% pacjentów w 28 dni, 67% pacjentów w 3 miesiącu i 62% pacjentów w 6. miesiącu.

U znacznej części pacjentów (70% - PedsQL i 54% - EQ-5D VAS) MCID osiągnięta w 3 miesiącu utrzymywała się także w 6. miesiącu obserwacji. **Dla każdej ocenianej przez pacjentów domeny jakości życia, z wyjątkiem funkcjonowania społecznego, odsetek pacjentów osiągających średnią normatywną podczas wszystkich wizyt w trakcie badania był większy niż na początku eksperymentu.**

W przypadku EQ-5D odsetek pacjentów osiągających średnią wartość normatywną (tzn. taką jak w populacji zdrowych osób) wynosił 39% w dniu 28, 54% w 3. miesiącu, 48% w 6. miesiącu, **62% w 9. miesiącu i 64% w 12. miesiącu.**

Reasumując, w badaniu **ELIANA** pacjenci leczeni za pomocą **tisagenlecleucelu** doświadczyli klinicznie istotnej poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) już w 3 miesiącu po infuzji i ta poprawa utrzymywała się przez 12 miesięcy po infuzji. Wielu pacjentów z odpowiedzią na leczenie raportowało **jakość życia (QoL) podobną do wartości referencyjnych** notowanych u zdrowych dzieci i młodych dorosłych. Obserwowane zmiany liczby punktów w skalach oceny jakości życia PEDsQL i EuroQol EQ-5D VAS w analizowanych okresach obserwacji określono jako klinicznie istotne.

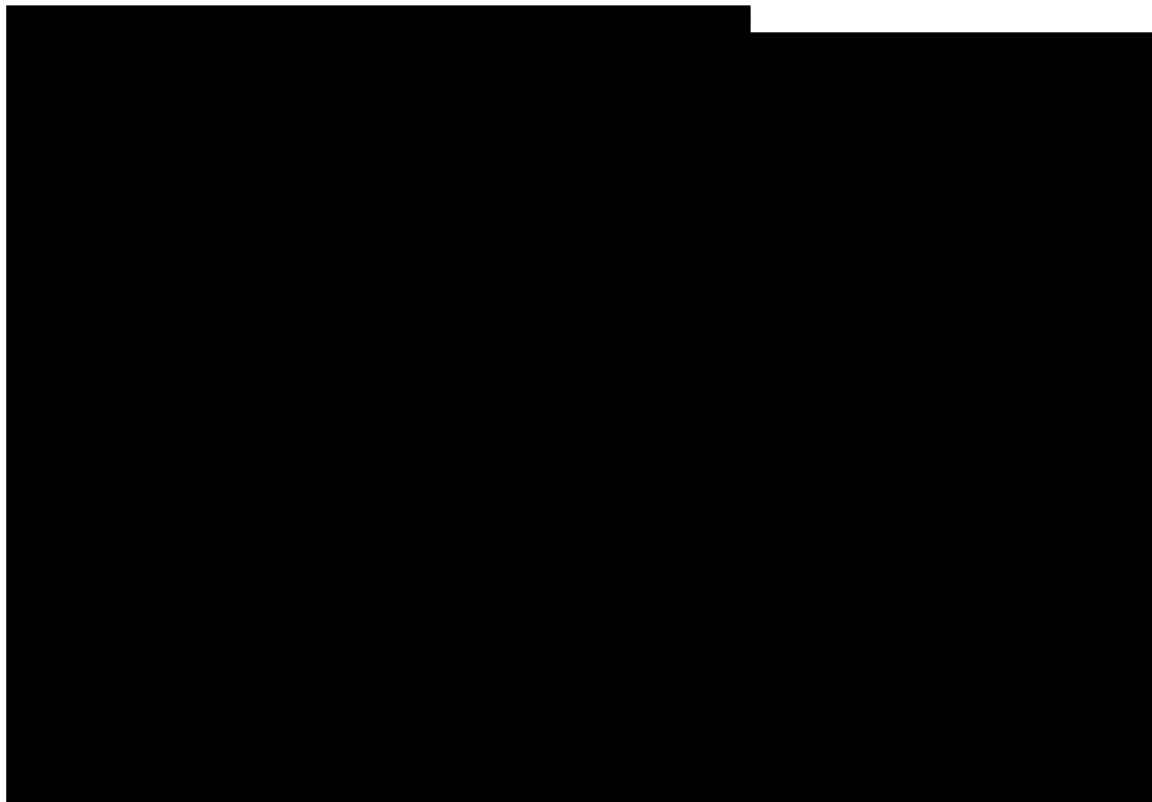
1.3.3. Dane wejściowe w modelu w zakresie skuteczności klinicznej

1.3.3.1. Przeżycie całkowite (OS) – okres 5-letni w modelu CUA

Przeżycie całkowite (ang. overall survival; **OS**) dla ramienia **tisagenlecleucelu** oparto na danych z poziomu pacjenta (ang. *Individual patient data*; **IPD**) zebranych z 3 badań klinicznych: **ELIANA** (data odcięcia: 01 lipca 2019

roku), ENSIGN (dane odcięcia: 24 maja 2019 roku) i B2101J (data odcięcia: 7 maja 2018 roku). Parametryczne funkcje przeżycia zastosowano w celu dopasowania do danych OS i do oszacowania przeżycia w modelu CUA w okresie pięcioletnim (tj. 60 miesięcy). Następnie zgodnie z próbną oceną NICE [54], chorzy którzy pozostali przy życiu 5 lat (tj. 60 miesięcy) od momentu włączenia do terapii, zostali zakwalifikowani jako osoby „wyleczone” (tj. przypisano im prawdopodobieństwo zgonu odpowiadające populacji ogólnej [4,5] – patrz rozdział 1.3.3.2).

Rozważano następujące rozkłady przeżycia (patrz Wykres 5): wykładniczy, Weibull, log-logistyczny, log-normalny, Gompertz i uogólniony gamma. Dodatkowo ze względu na potencjalny terapeutyczny charakter terapii tisagenlecleucel (tj. umożliwienie wyleczenia chorego bez konieczności przeprowadzania przeszczepu HSCT), wdrożono także elastyczny model spline zgodny z podejściem zastosowanym w ocenie próbnej NICE [54]. Uwzględniono szereg rozkładów spline jedno-, dwu-, trzy- i cztero-węzłowych, wyznaczonych w oparciu o algorytm Royston i Parmar 2002 [46]. Lokalizacje węzłów wybrano w kwantylach, zgodnie z domyślnymi ustawieniami dla pakietu FlexSurv w R [14]. Ocenę jakości dopasowania według kryterium informacyjnego Akaikego (AIC) oraz Bayesa (BIC) zostały wyznaczone dla każdej funkcji parametrycznej (patrz Tabela 12).



[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

Tisagenlecleucel został wybrany jako ramię referencyjne, ponieważ ma znacznie dłuższy okres obserwacji, niż badania dla komparatora, stąd w sposób istotny ograniczono niepewność w zakresie ekstrapolacji do przyjętego 5-letniego okresu w modelu CUA. [REDACTED]

[REDACTED]

Podejście z wykorzystaniem HR zastosowano **tylko i wyłącznie** przez okres pierwszych **5 lat w modelu**, z uwzględnieniem rzeczywistych danych o przeżyciu z badań dla komparatora (tj. Stackelberg 2016 [71]), następnie zgodnie z próbną oceną NICE [54], chorzy którzy **przeżyli 5 lat (tj. 60 miesięcy)** od momentu włączenia do terapii, zostali zakwalifikowani jako osoby „wyleczone” i przyjęto dla nich tożsame ryzyko zgonu (patrz rozdział 1.3.3.2).

1.3.3.2. Długotrwałe przeżycie pacjentów

Zgodnie z próbną oceną NICE [54], chorzy którzy **przeżyli 5 lat (tj. 60 miesięcy)** od momentu włączenia do terapii, zostali zakwalifikowani jako osoby „wyleczone”, tj. przypisano im prawdopodobieństwo zgonu odpowiadające populacji ogólnej [5,4].

Ryzyko zgonu z przyczyn naturalnych (niezwiązanych z postępem choroby) oszacowano na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego na temat śmiertelności w populacji ogólnej przedstawionych w Tablicach Trwania Życia w 2018 roku [19]. Tablice zawierają prawdopodobieństwa zgonu w ciągu roku (niezależnie od przyczyny) w określonym wieku (od 0 do 100 lat), z uwzględnieniem płci. W analizie wykorzystano wartości przeskalowane odsetkiem kobiet i mężczyzn w populacji docelowej (patrz rozdział 1.3.1): 46,5 % kobiet oraz 54,4% mężczyzn. Zakładając wykładniczy rozkład ryzyka zgonu w czasie, roczne prawdopodobieństwa zgonu przeliczone zostały na prawdopodobieństwa odpowiadające długości cyklu modelu (= 1 miesiąc) przy wykorzystaniu standardowej formuły:

$$p_{zgon_cykl} = 1 - (1 - p_{zgon_rok})^{\frac{1}{12}}$$

Tabela 14. Prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn naturalnych w zależności od wieku chorego

Wiek pacjenta	Roczne prawdopodobieństwo zgonu [19]		Średnie miesięczne prawdopodobieństwo zgonu*
	Mężczyźni (populacja ogólna)	Kobiety (populacja ogólna)	
1	0,026%	0,020%	0,018%
2	0,019%	0,016%	0,013%
3	0,013%	0,012%	0,009%
4	0,010%	0,010%	0,008%

Wiek pacjenta	Roczne prawdopodobieństwo zgonu [19]		Średnie miesięczne prawdopodobieństwo zgonu*
	Mężczyźni (populacja ogólna)	Kobiety (populacja ogólna)	
5	0,009%	0,008%	0,006%
6	0,009%	0,008%	0,006%
7	0,010%	0,007%	0,006%
8	0,010%	0,007%	0,006%
9	0,011%	0,008%	0,007%
10	0,011%	0,009%	0,008%
11	0,012%	0,011%	0,009%
12	0,014%	0,013%	0,010%
13	0,017%	0,014%	0,012%
14	0,021%	0,015%	0,014%
15	0,027%	0,017%	0,017%
16	0,036%	0,020%	0,022%
17	0,048%	0,023%	0,026%
18	0,061%	0,027%	0,031%
19	0,073%	0,028%	0,034%
20	0,082%	0,028%	0,035%
21	0,087%	0,027%	0,034%
22	0,089%	0,025%	0,032%
23	0,091%	0,024%	0,031%
24	0,093%	0,023%	0,030%
25	0,096%	0,025%	0,031%
26	0,101%	0,026%	0,032%
27	0,105%	0,028%	0,034%
28	0,112%	0,029%	0,035%
29	0,119%	0,031%	0,037%
30	0,126%	0,033%	0,039%
31	0,134%	0,035%	0,041%
32	0,141%	0,038%	0,043%
33	0,148%	0,042%	0,046%
34	0,157%	0,046%	0,049%
35	0,167%	0,051%	0,053%
36	0,181%	0,056%	0,057%
37	0,198%	0,062%	0,062%
38	0,219%	0,068%	0,067%
39	0,242%	0,075%	0,073%
40	0,266%	0,082%	0,079%
41	0,291%	0,090%	0,085%
42	0,315%	0,100%	0,092%
43	0,343%	0,112%	0,100%
44	0,373%	0,127%	0,109%
45	0,408%	0,143%	0,119%
46	0,448%	0,160%	0,130%
47	0,493%	0,178%	0,142%
48	0,541%	0,197%	0,155%
49	0,592%	0,218%	0,169%
50**	0,648%	0,240%	0,184%

* Obliczono, jako suma iloczynów: (roczne prawdopodobieństwa zgonu u mężczyzn x odsetek mężczyzn w populacji docelowej) + (roczne prawdopodobieństwa zgonu u kobiet x odsetek kobiet w populacji docelowej) i następnie zastosowano (wyżej wymienioną) standardową formułę: $p_{zgon_cykl} = [1 - (1 - p_{zgon_rok})]^n$ w celu uzyskania prawdopodobieństwa na cykl w modelu CUA wraz z dodatkowym uwzględnieniem przyjętego SMR

** W niniejszym dokumencie przedstawiono zakres 1-50 lat, natomiast dokładne oszacowania z pełnym zakresem 1-100 lat znajdują się w kalkulatorze dołączonym do analizy (CUA_Kymriah_PL.xlsx)

1.3.3.3. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) – okres 5-letni w modelu CUA

Przeżycie wolne od zdarzeń (ang. event-free survival; **EFS**) dla ramienia tisagenlecleucelu oparto na danych z poziomu pacjenta (ang. *Individual patient data*; **IPD**) zebranych z 3 badań klinicznych: ELIANA (data odcięcia: 01 lipca 2019 roku), ENSIGN (dane odcięcia: 24 maja 2019 roku) i B2101J (data odcięcia: 7 maja 2018 roku). Parametryczne funkcje przeżycia zastosowano w celu dopasowania do danych EFS i do oszacowania przeżycia wolnego od zdarzeń w modelu CUA **w okresie pięcioletnim (tj. 60 miesięcy)**. Następnie zgodnie z próbną oceną NICE [54], chorzy którzy pozostali przy życiu 5 lat (tj. 60 miesięcy) od momentu włączenia do terapii, zostali zakwalifikowani jako osoby „wyleczone” (patrz rozdział 1.3.3.2), stąd po 60 miesiącach następuje stabilizacja krzywej EFS do czasu zrównania z krzywą OS.



W oparciu o powyższe dane, a analogicznie, jak w przypadku OS wykorzystując pakiet FlexSurv w R [14] rozważano następujące rozkłady przeżycia (patrz Wykres 7): wykładniczy, Weibull, log-logistyczny, log-normalny, Gompertz i uogólniony gamma oraz elastyczny model spline z jednym, dwoma i trzema węzłami (wyznaczonych w oparciu o algorytm Royston i Parmar 2002 [46], lokalizacje węzła wybrano zgodnie z domyślnymi ustawieniami dla pakietu FlexSurv w R [14]). Ocenę jakości dopasowania według kryterium informacyjnego Akaikego (AIC) oraz Bayesa (BIC) zostały wyznaczone dla każdej funkcji parametrycznej (patrz Tabela 15).



[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 text block]

Z uwagi na brak danych o EFS dla komparatora oraz bazując na dostępnych dowodach naukowych o silnej korelacji EFS z OS [49] autorzy modelu zastosowali podejście zaprezentowane w raporcie NICE [54]: tj. krzywą EFS estymowano w oparciu o dane OS przyjmując stały skumulowany hazard względny (HR) [14] na poziomie **0,83**. Testowana w ramach analizy wrażliwości zmiana o $\pm 25\%$ niniejszego parametru nie wpływała w sposób istotny na wyniki analizy. Ponadto warto zauważyć, iż przyjęcie tak wysokiego (0,83) HR w ramach analizy podstawowej w sposób istotny zwiększa odsetek pacjentów w stanie EFS w ramieniu komparatora.

Następnie zgodnie z próbną oceną NICE [54], chorzy z ramienia blinatumomabu, którzy **pozostali przy życiu 5 lat** (tj. 60 miesięcy) od momentu włączenia do terapii, zostali zakwalifikowani jako osoby „wyleczone” (patrz rozdział 1.3.3.2), stąd po 60 miesiącach następuje stabilizacja krzywej EFS do czasu zrównania z krzywą OS.

1.3.4. Dane dotyczące kosztów

W celu obliczenia kosztów porównywanych w analizie terapii, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ). W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- Koszty wnioskowanej technologii medycznej
- Koszty leków stosowanych w ramach chemioterapii
- Koszty komparatora (blinatumomab)
- Koszty przeszczepu komórek krwiotwórczych oraz koszty dalszego leczenia i monitorowania pacjentów po przeszczepie
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych
- Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia

Zasoby szacowano metodą kosztów ogólnych. Wyceny monetarnej omawianych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Ministerstwa Zdrowia (*Obwieszczenie Ministra Zdrowia* [39]) oraz dane/wyceny Narodowego Funduszu Zdrowia zgodnie z przyjętą perspektywą analizy.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.3.5.1. Koszt leukoferezy

W przypadku włączenia pacjenta do programu lekowego [43] pacjent jest **poddawany leukaferezie** w celu pobrania od niego komórek jednojądrzastych krwi; następnie są one kriokonserwowane i transportowane do ośrodka zajmującego się wytwarzaniem Kymriah®. Za każdy proces leukaferezy odpowiedzialny jest jeden zespół, który pracuje jednocześnie tylko nad jednym produktem (tj. komórkami pochodzącymi od jednego pacjenta).

Procedura pobrania limfocytów rozliczana jest na podstawie faktury, stąd koszt pobrania przyjęto zgodnie z danymi świadczeniodawców przedstawionymi w raporcie taryfikacyjnym AOTMiT WT.541.14.2016 [45] na poziomie **4 694,16 PLN** (jako średni koszt pozyskania limfocytów od dawcy rodzinnego). Ze względu na brak dokładnych danych o kosztach pobrania od samego chorego, przyjęta wartość wydaje się być podejściem wysoce konserwatywnym (potencjalnie koszt pobrania od dawcy rodzinnego może być wyższy niż pobrania od samego chorego). Zgodnie z zarządzeniem nr 23/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 roku procedura pobrania powinna zostać rozliczona wspólnie z procedurą przetoczenia limfocytów [68], stąd w ramach **kosztów leukoferezy** uwzględniono koszt świadczenia **5.53.01.0000003 Przetoczenie limfocytów dawcy (DLI)**.

Tabela 16. Oszacowanie kosztu leukoferezy [68,45]

Świadczenie	Wycena punktowa	Koszt świadczenia	Koszt leukoferezy [PLN]
5.53.01.0000004 Pobranie limfocytów dawcy (DLI)	1*	4 694,16	6 131,16 PLN
5.53.01.0000003 Przetoczenie limfocytów dawcy (DLI)	1 437**	1 437,00	

* Rozliczenie na podstawie faktury (specyfikacji kosztowej zawierającej kategorie kosztów określone w art. 3 ust. 3 i 4 ustawy z dnia 1 lipca 2005 r. o pobieraniu, przechowywaniu i przeszczepianiu komórek tkanek i narządów (Dz. U. z 2017 r. poz. 1000) wystawionej przez ośrodek dawcy szpiku (pobierający) – przedstawionej przez dokonującego przetoczenia limfocytów

** 1 punkt = 1,00 PLN

1.3.5.2. Koszt chemioterapii pomostowej

Zgodnie z wynikami badań klinicznych tzw. pomostową chemioterapię wykonano u **87,2%** chorych przed podaniem produktu Kymriah [14], stąd w ramach niniejszej analizy uwzględniono koszty schematu chemioterapii **Ida-FLAM** (patrz Tabela 19) wraz z maksymalną **5-dniową** hospitalizacją w ramach programu lekowego (koszt **540,80 PLN** / osobodzień – patrz poniższa tabela) [66].

Tabela 17. Koszty hospitalizacji związanej z chemioterapią pomostową w ramach programu lekowego

Świadczenie	Koszt / osobodzień [PLN]*	Maksymalny czas trwania hospitalizacji [dni]	Koszt hospitalizacji /pacjenta [PLN]
5.08.07.0000002 Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci	540,80 PLN	5	2 704,00 PLN

*Przyjęto koszt 1,00 PLN za jednostkę rozliczeniową, stąd 540,80 punktów odpowiada 540,80 PLN/osobodzień

W obliczeniach kosztów chemioterapii uwzględniono zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ [39] **rzeczywiste koszty z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniodawcy za miligram danej substancji** z uwzględnieniem dopasowania opakowania leku (tj. optymalne opakowanie w celu minimalizacji strat leku).

Tabela 18. Wyznaczenie minimalnego kosztu NFZ za 1 miligram substancji czynnej w oparciu o aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia [39]

Nazwa, postać, dawka leku i kod EAN		Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Liczba miligramów substancji czynnej w opakowaniu	Wysokość limitu/mg [PLN]
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml, 05909990640188	8,84	8,84	100	0,0884
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml, 05909990181216	44,23	44,23	500	0,0885
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml, 1 fiol.po 20 ml, 05909990181223	88,45	88,45	1 000	0,0885
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml, 1 fiol.po 40 ml, 05909990624935	176,90	176,90	2 000	0,0885
	Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g, 1 fiol. z prosz., 05909990314614	87,32	87,32	1 000	0,0873
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg, 1 fiol.z prosz. + 1 amp.z rozp., 05909990154715	11,58	11,58	100	0,1158
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg, 1 fiol. z prosz. (+ rozp.), 05909990314515	43,86	43,86	500	0,0877
Idarubicini hydrochlor.	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiol.po 10 ml, 05909990236213	776,44	776,44	10	77,6440
	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg, 1 fiol.po 5 ml, 05909990236114	416,09	416,09	5	83,2180
Cyclophospamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g, 1 fiol.po 75 ml, 05909990241019	57,71	57,71	1 000	0,0577
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg, 1 fiol.po 10 ml, 05909990240913	15,31	11,54	200	0,0577
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.po 5 ml, 05909990776115	21,55	21,55	100	0,2155
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol.po 10 ml, 05909990776214	43,09	43,09	200	0,2155
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg, 1 fiol.po 20 ml, 05909990776313	86,18	86,18	400	0,2155
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiol.po 2,5 ml, 05909990776016	12,93	12,93	50	0,2586
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml, 05909991233297	31,64	31,64	200	0,1582
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.po 20 ml, 05909991233303	63,39	63,39	400	0,1585
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml, 05909991198121	12,47	12,47	100	0,1247

* Kolorem pomarańczowym oznaczono opakowania optymalne w zakresie koniecznej dawki dla pacjenta, jak i kosztu NFZ za miligram danej substancji czynnej

Tabela 19. Zestawienie dotyczące dawkowania oraz kosztów leczenia pacjentów chemioterapią pomostową zgodnie z danymi z modelu [14]

Substancja	Schemat dawkowania	Liczba mg w jednej infuzji [mg]*	Liczba infuzji/cykl	Cena za opakowanie [PLN]	Liczba opakowań /infuzję**	Całkowity koszt leków [PLN]
Fludarabina	Infuzja dożylna 30 mg/m ² na dobę w 100 ml 0,9% chlorku sodu przez 30 minut (5 dawek)	38,00	5	73,68 [^]	1,00	5 423,01
Cytarabina	Infuzja dożylna 2 g/m ² na dobę w 500 ml 0,9% chlorku sodu przez 4 godziny (5 dawek)	2 533,38	5	87,32	3,00	
Idarubicyna	Dożylny bolus 8 mg/m ² na dobę (3 dawki)	10,13	3	416,09	3,00	

*Liczba mg w jednej infuzji została obliczona na podstawie dawkowania dla poszczególnych substancji oraz przyjętej średniej powierzchni ciała wynoszącej 1,27 m² (patrz rozdział 1.3.1)

** W obliczeniach uwzględniono tylko i wyłącznie rzeczywiste koszty ponoszone przez świadczeniodawców i NFZ (tj. bez uwzględnienia strat w zakresie podawanych leków, z uwagi na brak możliwości wykorzystania całej dawki zawartej w opakowaniu).

[^] Fludarabina w postaci roztworu do wstrzykiwań była dostępna w refundacji w ramach chemioterapii do końca sierpnia 2019 roku. Aktualnie brak refundowanych produktów zawierających fludarabinę umożliwiającą przeprowadzenie infuzji dożylnej, niemniej w ramach niniejszego opracowania zastosowano podejście wysoce konserwatywne uwzględniające dodatkowe koszty z perspektywy świadczeniodawcy poprzez przyjęcie kosztu realnego na poziomie około 73,68 PLN / opakowanie (bazując na ostatnich dostępnych danych DGL NFZ za marzec 2019 roku). Uwzględnienie kosztów świadczeniodawcy pozwala w sposób pełny oszacować realne koszty związane z wnioskowaną interwencją.

1.3.5.3. Koszt chemioterapii limfodeplecyjnej

Przed infuzją produktu leczniczego Kymriah zaleca się podanie chemioterapii limfodeplecyjnej, chyba, że liczba białych krwinek (ang. white blood cells, WBC) w czasie jednego tygodnia poprzedzającego infuzję wynosi $\leq 1\ 000$ krwinek/ μl [10].

Zaleca się, by infuzję produktu Kymriah wykonywać **po 2 do 14 dni** od ukończenia chemioterapii limfodeplecyjnej. Przed rozpoczęciem schematu leczenia limfodeplecyjnego należy koniecznie potwierdzić dostępność produktu Kymriah. Jeśli pomiędzy ukończeniem chemioterapii limfodeplecyjnej a infuzją upłynę ponad 4 tygodnie, a liczba WBC wynosi $> 1\ 000$ krwinek/ μl , wówczas należy ponowić chemioterapię limfodeplecyjną u pacjenta przed podaniem produktu leczniczego Kymriah.

Schemat chemioterapii limfodeplecyjnej to: Fludarabina (30 mg/m² pc. dożylnie na dobę przez 4 dni) i cyklofosfamid (500 mg/m² pc. dożylnie na dobę przez 2 dni począwszy od pierwszej dawki fludarabiny).

Jeśli u pacjenta podczas uprzedniego stosowania cyklofosfamidu wystąpiło krwotoczne zapalenie pęcherza w 4 stopniu nasilenia lub pacjent wykazywał stan oporności na chemioterapię schematem zawierającym cyklofosfamid podawanym na krótko przed chemioterapią limfodeplecyjną, należy zastosować schemat Cytarabina (500 mg/m² pc. dożylnie na dobę przez 2 dni) i etopozyd (150 mg/m² pc. dożylnie przez 3 dni począwszy od pierwszej dawki cytarabiny) [10].

Zgodnie z wynikami badań klinicznych w analizie przyjęto, że u **94,94%** pacjentów zastosuje się **schemat 1** (fludarabina + cyklofosfamid), natomiast u **1,27%** **schemat 2** (cytarabina + etopozyd). Dodatkowo uwzględniono podejście wysoce konserwatywne zakładające, że 100% chorych jest hospitalizowanych przez **średnio 20,15 dni** (koszt **540,80 PLN** / osobodzień – patrz Tabela 20) w celu podania chemioterapii limfodeplecyjnej (w badaniu ELIANA tylko 53 spośród 79 chorych tj. 67,09% wymagało hospitalizacji przez średnio 20,15 dni, reszta otrzymała chemioterapię ambulatoryjnie [14]).

Tabela 20. Koszty hospitalizacji związanej z chemioterapią limfodeplecyjną w ramach programu lekowego

Świadczenie	Koszt / osobodzień [PLN]*	Średni czas trwania hospitalizacji [dni]	Koszt hospitalizacji /pacjenta [PLN]
5.08.07.0000002 Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci	540,80 PLN	20,15	10 897,63

*Przyjęto koszt 1,00 PLN za jednostkę rozliczeniową, stąd 540,80 punktów odpowiada 540,80 PLN/osobodzień

Tabela 21. Zestawienie dotyczące dawkowania oraz kosztów leczenia pacjentów chemioterapią limfodeplecyjną

	Substancja	Schemat dawkowania	Liczba mg w jednej infuzji [mg]*	Liczba infuzji/cykl	Cena za opakowanie / fiolkę [PLN]	Liczba opakowań /infuzję**	Całkowity koszt leków [PLN]
Schemat 1	Fludarabina	30 mg/m ² pc. dożylnie na dobę przez 4 dni	38,00	4	73,68 [^]	1,00	410,14
	Cyklofosfamid	500 mg/m ² dożylnie na dobę przez 2 dni począwszy od pierwszej dawki fludarabiny	633,35	2	57,71	1,00	
Schemat 2	Cytarabina	500 mg/m ² pc. dożylnie na dobę przez 2 dni	633,35	2	87,32	1,00	249,46
	Etopozyt	150 mg/m ² pc. dożylnie przez 3 dni począwszy od pierwszej dawki cytarabiny	190,00	3	12,47	2,00	

*Liczba mg w jednej infuzji została obliczona na podstawie dawkowania dla poszczególnej substancji oraz przyjętej średniej powierzchni ciała wynoszącej 1,27 m² (patrz rozdział 1.3.1)

** W obliczeniach uwzględniono tylko i wyłącznie rzeczywiste koszty ponoszone przez świadczeniodawców i NFZ (tj. bez uwzględnienie strat w zakresie podawanych leków, z uwagi na brak możliwości wykorzystania całej dawki zawartej w opakowaniu).

[^] Fludarabina w postaci roztworu do wstrzykiwań była dostępna w refundacji w ramach chemioterapii do końca sierpnia 2019 roku. Aktualnie brak refundowanych produktów zawierających fludarabinę umożliwiającą przeprowadzenie infuzji dożylnie, niemniej w ramach niniejszego opracowania zastosowano podejście wysoce konserwatywne uwzględniające dodatkowe koszty z perspektywy świadczeniodawcy poprzez przyjęcie kosztu realnego na poziomie około 73,68 PLN / opakowanie (bazując na ostatnich dostępnych danych DGL NFZ za marzec 2019 roku) – patrz Tabela 18. Uwzględnienie kosztów świadczeniodawcy pozwala w sposób pełny oszacować realne koszty związane z wnioskowaną interwencją.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

17) [REDACTED]

[REDACTED]

4)

4)

1.3.5.6. Koszty komparatora – blinatumomab

Blinatumomab jest aktualnie refundowany u osób dorosłych z ALL w ramach programu lekowego [39] oraz u dzieci z ALL w ramach RDTL [41], stąd koszt produktu Blincyo zawierającego blinatumomab przyjęto zgodnie z najnowszym Obwieszczeniem MZ [39] (młodzi pacjenci w ramach RDTL mogą otrzymać blinatumomab po cenie nie wyższej niż wysokość limitu finansowania, świadczeniodawca może rozliczyć faktycznie poniesione koszty leku, tj. zgodne z przedstawioną fakturą) [41].

Tabela 25. Wyznaczenie kosztu NFZ produktu Blincyto (blinatumomab) w oparciu o aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia

Nazwa, postać, dawka leku i kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Blincyto, proszek do sporządzenia koncentratu i roztwór do przygotowania roztworu do infuzji, 38,5 µg, 1 fiol.prosz. + 1 fiol.roztw.	10 788,70	11 328,14	11 328,14	bezpłatny	0,00

Analogicznie jak autorzy modelu [14] wykorzystano dane z badania klinicznego Stackelberg 2016 [71] w celu wyznaczenia odsetka pacjentów otrzymujących pełny cykl terapii:

- 1 cykl: 95,71% chorych
- 2 cykl: 31,43%
- 3 cykl: 10%
- 4 i 5 cykl: 4,29%.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe zestawienie dotyczące dawkowania oraz kosztów aktualnie stosowanego schematu terapeutycznego z wykorzystaniem blinatumomabu.

Tabela 26. Zestawienie dotyczące dawkowania oraz kosztów leczenia pacjentów blinatumomabem

Cykl leczenia	Schemat dawkowania	Ilość mg w jednej infuzji [mg]*	Liczba infuzji/cykl	Odsetek pacjentów w danym cyklu	Liczba opakowań /infuzję	Koszt leku w danym okresie [PLN]**
1 cykl: 1-7 dni	5 mcg/m ² /dzień	6,33	7	95,71%	1,00	79 296,98
1 cykl: 8-28 dni	15 mcg/m ² /dzień	19,00	21	95,71%	1,00	237 890,94
2 cykl: 1-28 dni	15 mcg/m ² /dzień	19,00	28	31,43%	1,00	317 187,92
3 cykl: 1-28 dni	15 mcg/m ² /dzień	19,00	28	10,00%	1,00	317 187,92
4 cykl: 1-28 dni	15 mcg/m ² /dzień	19,00	28	4,29%	1,00	317 187,92
5 cykl: 1-28 dni	15 mcg/m ² /dzień	19,00	28	4,29%	1,00	317 187,92
Łączny koszt blinatumomabu [PLN]^						462 188,11

* Liczba mg w jednej infuzji została obliczona na podstawie schematu dawkowania oraz przyjętej średniej powierzchni ciała wynoszącej 1,27 m² (patrz rozdział 1.3.1)

** Obliczono, jako iloczyn: liczby infuzji na cykl x odsetka pacjentów leczonych w danym cyklu x liczba opakowań w pojedynczej infuzji x koszt opakowania produktu Blincyto (tj. kolumna 4 x kolumna 5 x kolumna 6 x koszt NFZ/opakowanie z Tabela 25)

^ Wyznaczono, jako suma iloczynów kolumny 5 oraz kolumny 7 (tj. odsetka pacjentów leczonych w danym cyklu oraz kosztu leku w danym cyklu)

Koszt hospitalizacji pacjenta leczonego blinatumomabem wyznaczono w oparciu o wycenę świadczenia **5.08.05.0000174 hospitalizacja hematologiczna u dzieci / zakwaterowanie:** po 891,40 punktów dla pierwszych 3 dni oraz po 835,54 punktów dla 4 każdego kolejnego dnia hospitalizacji [66]. Średnią cenę punktu przyjęto na poziomie 1,00 PLN zgodnie z informatorem o umowach NFZ [23].

Tabela 27. Koszty hospitalizacji związanej z podaniem schematu z wykorzystaniem blinatumomabu

Cykl leczenia	Koszt osobodnia hospitalizacji [PLN]	Liczba dni hospitalizacji / cykl leczenia*	Koszt hospitalizacji / cykl [PLN]**	Odsetek pacjentów w danym cyklu	Średni koszt hospitalizacji na cykl [PLN]^
1 cykl: 1-28 dni	891,40 PLN od 1 do 3 dnia oraz 835,54 PLN od 4 dnia	28	23 562,22	95,71%	22 552,41
2 cykl: 1-28 dni		28	23 562,22	31,43%	7 405,27
3 cykl: 1-28 dni		28	23 562,22	10,00%	2 356,22
4 cykl: 1-28 dni		28	23 562,22	4,29%	1 009,81
5 cykl: 1-28 dni		28	23 562,22	4,29%	1 009,81
Średni koszt hospitalizacji / pacjenta leczonego schematem z użyciem blinatumomabu [PLN]^^					34 333,52

* Wyznaczono, jako liczba infuzji w danym cyklu leczenia (po każdym cyklu następuje 14 dniowa przerwa w leczeniu, w modelu założono konserwatywnie, że pacjent zostaje wypisany ze szpitala na ten okres)

** Obliczono, jako iloczyn: liczby dni hospitalizacji na cykl oraz kosztu osobodnia (dla pierwszych 3 dni po 891,40 PLN, dla pozostałych po 835,54 PLN)

^ Wyznaczono, jako suma iloczynów kolumny 4 oraz 5 (tj. kosztu 28 dniowej hospitalizacji oraz odsetka pacjentów leczonych w danym cyklu)

^^ Suma wartości w kolumnie szóstej

1.3.5.7. Koszt monitorowania i diagnostyki u pacjentów leczonych schematem z wykorzystaniem blinatumomabu

W oparciu o analizę autorów modelu [14] przyjęto liczbę badań wykonywanych u chorych poddanych leczeniu schematem z wykorzystaniem blinatumomabu i pozostających w stanie remisji. Uwzględniono koszty badań MRD/płynu mózgowo-rdzeniowego, jako świadczenia 504 (886,00 PLN) oraz koszt konsultacji hematologicznej, jako wizyty specjalistycznej W13 (129,00 PLN) [70,67]. Warto zwrócić uwagę, iż uwzględniony w modelu koszt monitorowania leczenia blinatumomabem jest znacznie niższy niż w aktualnie istniejącym programie lekowym B.65. Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną dla osób dorosłych (ryczałt roczny: 9 196,80 PLN [66]).

Tabela 28. Koszty monitorowania i diagnostyki u pacjentów leczonych schematem z wykorzystaniem blinatumomabu i pozostających w stanie remisji

Badanie / parametr	Koszt badania/wizyty [PLN]	Liczba badań/wizyt w skali roku			
		1 rok	2 rok	3-5 rok	5 i kolejne lata
Konsultacje hematologiczne (wizyta W13)*	129,00	12	4	2	2
Diagnostyka MRD polegająca na wykonaniu biopsji aspiracyjnej szpiku kostnego, następnie przeprowadzeniu cytometrii przepływowej (markery CD19, zliczenie komórek B);	886,00	1	0	0	0
Ocena płynu mózgowo-rdzeniowego poprzez wykonanie punkcji lędźwiowej;	886,00	1	0	0	0
Koszt roczny badań [PLN]		2 546,00	516,00	258,00	258,00

* W ramach konsultacji panel badań (m.in. morfologia krwi, ocena funkcji nerek, wątroby)

1.3.5.8. Koszty przeszczepu (autoSCT/alloSCT)

W niniejszej analizie w oparciu o wyniki głównego badania Stackelberg 2016 [50] przyjęto, że u **35,7%** (=25/70) chorych dochodzi do wykonania transplantacji, natomiast u pozostałych zostaje zastosowana dodatkowa opcja terapeutyczna (patrz rozdział 1.2.2). W przypadku Kymriah przyjęto, że u **17,5%** (=35/200) chorych u których podano produkt dochodzi do przeszczepu [74].

Wycenę punktową poszczególnych świadczeń (S21/PZS01, S22/PZS02 oraz S23/PZ03) związanych z przeprowadzeniem przeszczepu auto/allo-HSCT zaczerpnięto z aktualnego zarządzenia nr 23/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 roku [68] przyjmując równocześnie średnią cenę punktu na poziomie 1,00 PLN. Dodatkowo w oparciu o pełną statystykę NFZ JGP za 2018 rok mediana czasu pobytu chorych z ALL w ramach grup S22 oraz S23 wynosiła odpowiednio **38 oraz 43 dni** (w przypadku grupy S21 nie wskazano mediany dla ALL, natomiast mediana u dzieci i osób dorosłych poniżej 40 roku życia wynosiła odpowiednio 28 i 25 dni), stąd w przypadku grup **PZS02** oraz **PZS03** doliczono koszty osobodni ponad przewidziany limit 30 dni hospitalizacji: odpowiednio 8 oraz 13 osobodni (patrz tabela poniżej).

Tabela 29. Koszty przeszczepu autoSCT i alloSCT

JGP**	Nazwa JGP	Jednostka rozliczeniowa	Wartość punktowa – hospitalizacja**	Rzeczywisty koszt NFZ za świadczenie [PLN]
S21 / PZS01	Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych / (<18 r.ż.)**	Hospitalizacja maks. do 30 dni	55 702	55 702,00
		Osobodzeń ponad ryczałt finansowany grupą	835	
S22 / PZS02	Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA / (<18 r.ż.)**	Hospitalizacja maks. do 30 dni	131 068	137 748,00
		Osobodzeń ponad ryczałt finansowany grupą	835	

JGP**	Nazwa JGP	Jednostka rozliczeniowa	Wartość punktowa – hospitalizacja**	Rzeczywisty koszt NFZ za świadczenie [PLN]
S23 / PZS03	Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego / (<18 r.ż.)**	Hospitalizacja maks. do 30 dni	262 079	272 934,00
		Osobodzeń ponad ryczałt finansowany grupą	835	

* Przyjęto koszt 1 PLN za jednostkę rozliczeniową

** Zgodnie z wyjściową charakterystyką pacjentów przyjęto rozliczenie w ramach grup dla dzieci (tj. <18 r.ż.) PZS01 – 03 (Uwaga: brak różnic w wycenie pomiędzy grupami dla dorosłych i dzieci)

Rozkład pacjentów ze względu na rodzaj dawcy przy przeszczepie przyjęto zgodnie z najbardziej aktualnymi danymi POLTRANSPLANT [9] dla ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) za rok 2018:

- autotransplantacji dokonano u 4 pacjentów, co stanowi 2,94% wszystkich chorych na ALL u których dokonano przeszczepu
- alogransplantacji od dawcy rodzinnego wykonano u 32 pacjentów (23,54%)
- alogransplantacji od dawcy niespokrewnionego i dawcy haploidentycznego dokonano u 100 pacjentów (73,53%).

Po uwzględnieniu powyższego rozkładu pacjentów ze względu na rodzaj dawcy średni koszt przeszczepu *HSC*T wyniósł **234 736,35 PLN** (=2,94% x 55 702,00 PLN + 23,54 % x 137 748,00 PLN + 73,53% x 272 934,00 PLN).

W przypadku przeszczepów od niespokrewnionego dawcy (grupa PZS03/S23) dodatkowo uwzględniono *Koszt procedury doboru niespokrewnionych dawców szpiku* na poziomie 20 000,00 PLN [2], stąd w modelu zaimplementowano średni dodatkowy koszt związany z doбором dawcy na poziomie **14 705,88 PLN** (=20 000,00 PLN x 73,53%).

Koszt roczny monitorowania oraz leczenia dodatkowego po przeprowadzonym przeszczepie alloSCT przyjęto zgodnie z analizą ekonomiczną do zlecenia 104/2016 dla leku Idlusig (stosowanego u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatyningu albo z obecnością mutacji T315I [3]) na poziomie: **41 111 PLN** w I roku oraz **25 469 PLN** w II roku po przeszczepie.

1.3.5.9. Koszty leczenia paliatywnego

Koszt leczenia paliatywnego zastosowany tylko w ostatnim miesiącu życia pacjenta (tj. tylko w 1 cykl w modelu dla chorych przechodzących do stanu terminalnego *Death*) wyznaczono jako koszt miesięcznej (tj. 30,4 dni = 365/12) opieki w ramach *Świadczenia w hospicjum domowym dla dzieci* (15.2181.027.02) [71].

Tabela 30. Koszt leczenia paliatywnego

Nazwa zakresu świadczeń	Taryfa	Koszt świadczenia bazowego [PLN]	Koszt/osobodzeń [PLN]*	Liczba dni opieki	Całkowity koszt opieki paliatywnej/pacjent [PLN]
<i>Świadczenia w hospicjum domowym dla dzieci</i>	1,60	56,19 PLN	89,904 PLN	30,42	2 734,58 PLN

* Obliczono, jako iloczyn kosztu świadczenia bazowego (56,19 PLN [40]) oraz ustalonej taryfy

1.3.5.10. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W oparciu o badania kliniczne ELIANA [35] oraz Stackelberg 2016 [50] autorzy modelu [14] wyznaczyli odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4 (AEs; patrz poniższa tabela). Koszty leczenia AEs wyznaczono bazując na zidentyfikowanych w *Biuletynie Informacji Publicznej* AOTMiT [8] analizach weryfikacyjnych i/lub ekonomicznych pozytywnie zwalidowanych w zakresie wyznaczonych kosztów AEs. W przypadku pozostałych zdarzeń dla których nie udało się zidentyfikować pozycji w biuletynie, koszty

wyznaczono bazując na grupach JGP [68] dedykowanych specjalnie dla dzieci i/lub związanych bezpośrednio z leczeniem AEs.

Tabela 31. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Koszt leczenia AEs [PLN]	Uwagi/źródło danych	Częstość występowania [%]**	
			Kymriah [35]	Blinatumomab [50]
Anemia	5 216,43	AW 20/2018 [32]	11,39%	35,71%
Encefalopatia	2 451,00	A58 Encefalopatia	5,06%	0,00%
Hiperglikemia	2 763,40	AE 131/2017 [59]	5,06%	0,00%
Hipofosfatemia	2 832,80	AE 131/2017 [59]	11,39%	0,00%
Hipokalcemia*	0,00	Parametr kliniczny	6,33%	0,00%
Hipoksja (niedotlenienie)	2 835,00	D52 Niewydolność oddechowa	20,25%	0,00%
Hypogammaglobulinaemia	886,00	S04 Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni	7,59%	0,00%
Hypokalemia	271,00	AWA OT.4351.30.2017 [63]	13,92%	17,14%
Leukocytopenia	3 493,34	AWA OT.4351.21.2016 [62]	0,00%	10,00%
Nadciśnienie*	0,00	Parametr kliniczny	5,06%	5,71%
Neutropenia	3 470,91	AWA OT.4351.21.2016 [62]	11,39%	17,14%
Neutropenia z gorączką	2 503,47	AE 131/2017 [59]	34,18%	17,14%
Niedociśnienie*	0,00	Parametr kliniczny	20,25%	0,00%
Obrzęk płuc	2 756,00	AE 198/2014 [24]	8,86%	0,00%
Ostra niewydolność nerek	4 634,00	P18 Choroby nerek z niewydolnością nerkową	10,13%	0,00%
Pyrexia	1 594,00	S55F Gorączka niejasnego pochodzenia < 66 r.ż.	13,92%	14,29%
Tachypnoe, tachypnoë	2 835,00	D52 Niewydolność oddechowa	5,06%	0,00%
Trombocytopenia	2 858,17	AWA OT.4351.21.2016 [62]	11,39%	21,43%
Zespół uwalniania cytokine	22 874,87	Obliczenia poniżej w oparciu o średnią liczbę dni w OAI w grupie interwencji	48,10%	5,71%
Zmniejszenie liczby białych krwinek*	0,00	Parametr kliniczny	21,52%	10,00%
Zmniejszona liczba limfocytów*	0,00	Parametr kliniczny / AW 20/2018 [32]	18,99%	0,00%
Zmniejszona liczba neutrofilów*	0,00	Parametr kliniczny	26,58%	12,86%
Zmniejszona liczba płytek krwi*	0,00	Parametr kliniczny	18,99%	14,29%
Zmniejszony apetyt	33,00	AE 186/2017 [25]	15,19%	0,00%
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	3 353,00	AE 186/2017 [25]	8,86%	15,71%
Zwiększona aminotransferaza asparaginowa	3 353,00	AE 186/2017 [25]	13,92%	11,43%
Zwiększona bilirubina we krwi*	0,00	Parametr kliniczny	11,39%	0,00%
Średni koszt leczenia AEs/pacjenta [PLN]^			16 277,67	6 308,25

* W przypadku zmniejszonej liczby limfocytów lub wzrostu aktywności lipazy zgodnie z danymi AOTMIT przyjęto koszt 0,00 PLN. W zakresie pozostałych parametrów klinicznych postąpiono analogicznie i odstąpiono od przypisywania dodatkowych kosztów leczenia (tj. parametr kliniczny często związany z prowadzonym leczeniem, lecz niegenerujący dodatkowych kosztów w ramach hospitalizacji).

** W raporcie uwzględniono tylko zdarzenia pojawiające się z częstością większą, niż 5,00% [14]

^ Obliczono, jako suma iloczynów kosztów poszczególnych AEs oraz odsetka pacjentów u których dochodzi do AEs

1.3.6. Compliance

Współczynnik *compliance* jest wartością liczbową odpowiadającą stosowaniu się pacjenta do zaleceń dotyczących dawkowania, np. wartość współczynnika *compliance* na poziomie 100%, odpowiada zaaplikowaniu przez pacjenta wszystkich zalecanych dawek. Z uwagi na rodzaj rozważanego leczenia (terapia genowa i/lub blinatumomab z ewentualnym HSCT) i ze względu na miejsce podawania produktów (szpital) założono pełne stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich (tj. *compliance* na poziomie 100%).

1.3.7. Użyteczności

Jednostką wyniku analizy CUA jest użyteczność (ang. *utility*), rozumiana jako zdolność danego dobra do zaspokojenia określonych potrzeb ludzkich. Miarą użyteczności we wspomnianej analizie są uzyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years* - QALY). Założono, że użyteczność może przyjmować wartości w zakresie od 0 do 1, gdzie 1 oznacza „najlepszy możliwy stan zdrowia”, zaś 0 - zgon

W celu i identyfikacji opublikowanych analiz dotyczących użyteczności poszczególnych stanów, w jakich może znaleźć się młody pacjent z pB-ALL przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazach informacji medycznej: *Medline* (przez *Pubmed*). Do przeglądu nie włączono publikacji przedstawiających jedynie dane dotyczące jakości życia niewyrażone jako użyteczności (przyjęto, że wartości użyteczności zawierają się w przedziale od wartości minimalnej 0 oznaczającej zgon, do wartości maksymalnej 1 oznaczającej najlepszy możliwy stan zdrowia; uwzględniono również skale użyteczności, w których jako wartości minimalne ujęto wartości ujemne, określające stany „gorsze niż zgon”).

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje w innych językach niż polski, angielski, niemiecki i francuski. W procesie selekcji odnalezionych publikacji analizowanych w postaci pełnych tekstów kierowano się następującymi kryteriami wykluczenia badań:

- Nieadekwatna populacja,
- Brak użyteczności (dotyczy również badań, w których badano jakość życia pacjentów, lecz nie podano wartości użyteczności),
- Wartości użyteczności występujące w danej publikacji nie odpowiadają stanom wykorzystanym w bieżącej analizie.

W procesie selekcji próbowano odnaleźć wartości użyteczności stanów zdrowia modelu wyznaczone najbardziej pożądaną metodą EQ-5D (rekomendowaną przez NICE). Wyniki wyszukiwania, szczegóły kwerend, opis selekcji badań oraz charakterystykę publikacji spełniających kryteria przeglądu przedstawiono w rozdziale 2.2.

Autorzy modelu ekonomicznego w analizie podstawowej wykorzystali wartości użyteczności zamieszczone w publikacji Kelly 2015 [27]: **0,91** (SE=0,02) dla stanu EFS oraz **0,75** (SE=0,16) dla stanu PD. Analogiczne dane przyjęto w pierwszej ocenie NICE [54]. W oparciu o zidentyfikowane prace (m.in. przeglądy Kwon 2017 [28] oraz van Litsenburg 2014 [57]) oraz pracę Furlong 2012 [15] prawdopodobne wartości użyteczności dla stanów

EFS oraz PD są zbliżone do wybranych przez NICE i autorów modelu, stąd zdecydowano się na ponowne ich wykorzystanie w analizie. W ramach analizy wrażliwości wykorzystano obliczone przez autorów modelu [14] wartości z badania ELIANA: **0,69** (SE=0,05) dla stanu progresji **PD** (rozważono średnią wartość przed leczeniem oraz w nawrocie po leczeniu tisagenlecleucel) oraz **0,81** (SE=0,03) dla remisji **EFS**.

W oparciu o wyniki badania ELIANA dla tisagenlecleucelu już w pierwszym miesiącu od podania produktu nastąpiła wyraźna poprawa w zakresie jakości życia pacjentów [33], stąd pierwotne podejście NICE i autorów modelu uwzględniające **wartość -0,42** spadku użyteczności związanej z leczeniem tisagenlecleucel oraz blinatumomabu [53] (uzależnionej jedynie od liczby dni pobytu w szpitalu) wydaje się być podejściem **wysoce konserwatywnym** ograniczającym w sposób istotny korzyści wynikające z wprowadzenia najnowocześniejszej obecnie terapii na świecie.

Z uwagi na brak adekwatnych danych dla populacji młodych pacjentów z ALL w zakresie wartości użyteczności w przypadku pacjentów zakwalifikowanych do przeszczepu HSCT (patrz rozdział 1.3.5.8) zdecydowano się na wykorzystanie spadku użyteczności na poziomie **-0,57** przez okres 1 roku, analogicznie jak autorzy opracowania NICE [54] bazujący na pracy Sun 2003 [53].

Analogicznie, jak autorzy modelu oraz opracowania NICE [54] z uwagi na brak adekwatnych danych założono minimalną wartość użyteczności (tj. **0,00** – jak dla stanu zgon) u pacjentów z zespołem uwalniania cytokin przez okres trwania hospitalizacji w oddziale intensywnej terapii. Zastosowane podejście w sposób istotny ogranicza wynik zdrowotny po stronie interwencji (podejście wysoce konserwatywne).

Zgodnie z próbną oceną NICE [54], chorzyktórzy **przeżyli 5 lat (tj. 60 miesięcy)** od momentu włączenia do terapii, zostali zakwalifikowani jako osoby „wyleczone”, tj. przypisano im prawdopodobieństwo zgonu odpowiadające populacji ogólnej [5,4], stąd w modelu zdecydowano się na przypisanie wartości użyteczności odpowiadającej populacji ogólnej dla pacjentów w stanie remisji (EFS) po 60 miesiącach od rozpoczęcia leczenia (po tym okresie następuje stabilizacja krzywej EFS do czasu zrównania z krzywą OS). Wartość użyteczności dla poszczególnych grup wiekowych w populacji ogólnej oparto na polskiej publikacji Golicki 2017 [17] (analogicznie jak w zaakceptowanym przez AOTMiT modelu dla blinatumomabu [4,5]).

1.4. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [55] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W obwieszczeniu Prezesa GUS z dnia 29 października 2019 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2015-2017 ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 49 008 PLN [38].

W związku z powyższym wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (oraz roku życia skorygowanego o jakość) obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 147 024 PLN/QALY (3 x 49 008 PLN).

1.5. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu Kymriah®.

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

Przeszukano następujące bazy medyczne:

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

oraz medyczne serwisy internetowe:

- CRD (Centre for Reviews and Dissemination),

Wyszukiwanie zakończono dnia 18.03.2020 r.

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

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

Zastosowane w strategii wyszukiwania terminy *MeSH* wraz z odnalezionymi synonimami dotyczącymi ocenianej interwencji zastosowane w bazach zamieszczono w załączniku (Rozdział 2.1. Opis procesu selekcji badań oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu przedstawiono w rozdziale 2.1.1.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano osiem prac uwzględniających ocenę ekonomiczną stosowania CAR-T. Wyniki poszczególnych analiz są zbieżne z niżej wymienionym opracowaniem w zakresie zyskanych lat życia skorygowanych o jakość w przypadku zastosowania terapii z użyciem produktu Kymriah® w porównaniu ze standardowymi schematami leczenia (w szczególności blinatumomab).

1.6. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

W poniższej tabeli zestawiono parametry wejściowe modelu (w przypadku dużej ilości danych wskazano odwołanie do konkretnego miejsca w dokumencie).

Tabela 32. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości (PSA)	Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Parametry kosztowe			

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości (PSA)	Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Koszty dodatkowe związane z pobraniem i przetoczeniem limfocytów	Patrz rozdział 1.3.5.1	Analogicznie, jak autorzy modelu testowano zakres $\pm 25\%$ wartości bazowej	Koszt ustalony zgodnie z obowiązującym zarządzeniem Prezesa NFZ
Koszty chemioterapii pomostowej i limfodeplecyjnej związane z leczeniem produktem Kymriah®	Patrz rozdziały 1.3.5.2-1.3.5.3	Analogicznie, jak autorzy modelu testowano zakres $\pm 25\%$ wartości bazowej	Koszt ustalony zgodnie z obowiązującymi regulacjami płatnika publicznego oraz w oparciu o badania kliniczne
Koszty aktualnej opcji terapeutycznej – blinatumomab	Patrz rozdział 1.3.5.6	Nie dotyczy	Koszt ustalony zgodnie z obowiązującymi regulacjami płatnika publicznego (RDTL / program lekowy) oraz w oparciu o badania kliniczne
Koszty monitorowania i diagnostyki w przypadku leczenia schematem blinatumomabu	Patrz rozdział 1.3.5.7	Analogicznie, jak autorzy modelu testowano zakres $\pm 25\%$ wartości bazowej	Koszt ustalony zgodnie z obowiązującym zarządzeniem Prezesa NFZ
Koszty przeszczepu (autoSCT/alloSCT)	Patrz rozdział 1.3.5.8	Analogicznie, jak autorzy modelu testowano zakres $\pm 25\%$ wartości bazowej	Koszt ustalony zgodnie z obowiązującymi regulacjami płatnika publicznego oraz w oparciu dane NFZ (statystyki JGP)
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	Patrz rozdział 1.3.5.10	Analogicznie, jak autorzy modelu testowano zakres $\pm 25\%$ wartości bazowej	Koszt ustalony zgodnie z obowiązującymi regulacjami płatnika publicznego oraz w oparciu dane kliniczne z badań ELIANA [35] oraz Stackelberg 2016 [50]
Koszty opieki paliatywnej	Patrz rozdział 1.3.5.9	Analogicznie, jak autorzy modelu testowano zakres $\pm 25\%$ wartości bazowej	Koszt ustalony zgodnie z obowiązującym zarządzeniem Prezesa NFZ
Użyteczności stanów zdrowia			
Użyteczności / spadek użyteczności	Patrz rozdział 1.3.7	Wartości użyteczności testowano zgodnie z zakresem 95%CI lub $\pm 10\%$ wartości bazowej	Wartości zaczerpnięte z przeglądu badań dotyczących użyteczności oraz bazujące na zweryfikowanych analizach oceniających rozważany problem zdrowotny – patrz rozdział 1.3.7
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Wiek początkowy [lata]	12,0 (SE=0,37)		Z uwagi na fakt, iż wyniki w wariancie podstawowym w zakresie efektywności klinicznej zaczerpnięto z danych zebranych z poziomu pacjentów z trzech prób klinicznych (ELIANA [11], ENSIGN [13] oraz B2101J [12]) oraz charakterystyki wyjściowe chorych w poszczególnych badaniach były zbliżone w zakresie wieku, płci, średniej powierzchni i masy ciała zdecydowano się analogicznie, jak autorzy modelu ekonomicznego [14] uwzględnienie w modelu CUA danych zbiorczych ze wskazanych wyżej badań. W kalkulatorze istnieje możliwość dowolnej modyfikacji w zakresie zmiennych ze szczególnym uwzględnieniem wyników badania ELIANA oraz zbiorczego ELIANA i ENSIGN.
Odsetek kobiet	46,5%		
Średnia powierzchnia ciała (m ²)*	1,27 (SE=0,03)		
Średnia masa ciała	41,7 kg (SE=1,50)	Wykorzystano podany zakres zmienności (SE) – patrz rozdział 1.3.1	

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości (PSA)	Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Parametry kliniczne			
Przeżycie całkowite (OS) – okres 5-letni dla interwencji	Krzywa ważona AIC – Patrz rozdział 1.3.3.1	Testowano każdą z wyznaczonych krzywych parametrycznych osobno	Przeżycie całkowite (ang. overall survival; OS) dla ramienia tisagenlecleucelu oparto na danych z poziomu pacjenta (ang. <i>Individual patient data</i> ; IPD) zebranych z 3 badań klinicznych: ELIANA, ENSIGN i B2101J.
Długoterwałe przeżycie pacjentów	SMR = 1,0 Patrz rozdział 1.3.3.2	Analogicznie, jak autorzy modelu testowano zakres $\pm 25\%$ wartości bazowej. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości rozważono wartość z pracy Lin 2018 [29] (tj. 1,90).	Zgodnie z próbną oceną NICE [54], chorzy którzy przeżyli 5 lat (tj. 60 miesięcy) od momentu włączenia do terapii, zostali zakwalifikowani jako osoby „wyleczone”, tj. przypisano im prawdopodobieństwo zgonu odpowiadające populacji ogólnej zgodnie z akceptowalnym podejściem AOTMIT [4,5]
Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) – okres 5-letni dla interwencji	Krzywa ważona AIC – Patrz rozdział 1.3.3.1	Testowano każdą z wyznaczonych krzywych parametrycznych osobno	Przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i> ; EFS) dla ramienia tisagenlecleucelu oparto na danych z poziomu pacjenta (ang. <i>Individual patient data</i> ; IPD) zebranych z 3 badań klinicznych: ELIANA, ENSIGN i B2101J. Parametryczne funkcje przeżycia zastosowano w celu dopasowania do danych EFS i do oszacowania przeżycia wolnego od zdarzeń w modelu CUA w okresie pięcioletnim (tj. 60 miesięcy)
Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) – okres 5-letni dla komparatora	Patrz rozdział 1.3.3.3	Arbitralnie badano zakres zmienności $\pm 25\%$	Z uwagi na brak danych o EFS dla komparatora oraz bazując na dostępnych dowodach naukowych o silnej korelacji EFS z OS [49] autorzy modelu zastosowali podejście zaprezentowane w raporcie NICE [54]: tj. krzywą EFS estymowano w oparciu o dane OS przyjmując stały skumulowany hazard względny (HR) [14] na poziomie 0,83 . Testowana w ramach analizy wrażliwości zmiana o $\pm 25\%$ niniejszego parametru nie wpływała w sposób istotny na wyniki analizy.
Pozostałe parametry			
Stopa dyskontowa	Koszty 5% / efekty 3,5%	Koszty 0%, efekty 0% w ramach prostej analizy wrażliwości (patrz rozdział 1.8.2)	Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych oraz z Wytycznymi HTA
Horyzont czasowy	Dożywni – górna granica wieku pacjentów na poziomie 100 lat	Nie dotyczy	W modelu istnieje możliwość dowolnej modyfikacji długości horyzontu czasowego analizy
Próg opłacalności	147 024 PLN/QALY	Nie dotyczy	Wartość ustalona urzędowo

1.7. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W poniższej tabeli zestawiono efekty zdrowotne oraz elementy kosztów stosowania porównywanych technologii zdrowotnych bez podania ich końcowej kalkulacji w postaci kosztu inkrementalnego oraz współczynnika ICUR. Konsekwencje zdrowotne dla porównania **Kymriah® vs Blinatumomab** przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta dla dożywotniego horyzontu czasowego. Dane są rezultatem obliczeń przeprowadzonych w modelu CUA.

Tabela 33. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania Kymriah® vs Blinatumomab

Parametr	Interwencja	Komparator	Różnica
Perspektywa NFZ			
Koszty całkowite [PLN]			
Koszt przed podaniem interwencji (m.in. chemioterapia i limfodeplecyjna) [PLN]		0,00	
Koszty hospitalizacji związanej z leczeniem		34 333,52	
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]		6 308,25	
Koszty związane z przeszczepem HSCT [PLN]		112 865,08	
Koszty opieki paliatywnej [PLN]		2 407,69	
Kategoria wyniku zdrowotnego			
Liczba zyskanych lat życia [LYG]	11,35	3,45	7,89
Liczba lat życia skorygowana o jakość [QALY]	10,09	2,71	7,38

1.8. Wyniki analizy użyteczności kosztów

1.8.1. Analiza podstawowa

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla dożywotniego horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta.

Tabela 34. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania Kymriah® vs Blinatumomab – perspektywa NFZ

Parametr	Perspektywa NFZ	
	Interwencja	Komparator
Efekt [QALY]	10,09	2,71
Efekt inkrementalny [QALY]		7,38

Zastosowanie tisagenlecleucelu pozwala na uzyskanie **10,09 lat** życia skorygowanych o jakość (QALY), naomiast leczenie schematem Blinatumomab wiąże się z uzyskaniem tylko **2,71 QALY**. Zastąpienie dotychczasowych opcji terapeutycznych przez **Kymriah®** pozwala na uzyskanie **dotatkowo aż 7,38 lat** życia skorygowanych o jakość.

Wyniki analizy CUA z perspektywy NFZ wskazują, że terapia z udziałem produktu Kymriah® jest bardziej kosztowna, ale jednocześnie przyczynia się do uzyskania (niespotykanych w dotychczasowej praktyce klinicznej)

znacznie korzystniejszych efektów zdrowotnych. Współczynnik ICUR znacznie poniżej progu opłacalności 147 024 PLN/QALY, stąd **Kymriah jest opłacalną technologią medyczną w porównaniu z blinatumomabem.**

1.8.2. Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której testowano skrajne wartości poszczególnych parametrów. W modelu istnieje możliwość modyfikacji dowolnej zmiennej wykorzystywanej w kalkulacjach i przeprowadzenia szerokiej analizy jednokierunkowej. W niniejszym dokumencie zdecydowano się na przedstawienie najważniejszych wariantów obrazujących zakres zmienności współczynnika ICUR (wariant I to wyniki analizy podstawowej):

- Analiza podstawowa (HR dla OS ■)
- Minimalna wartość parametru HR dla OS ■
- III. Maksymalna wartość parametru HR dla OS ■
- Wartość parametru HR ■
- V. Stały skumulowany HR w celu wyznaczenia EFS dla komparatora +25% – patrz rozdział 1.3.3.3
- VI. Stały skumulowany HR w celu wyznaczenia EFS dla komparatora -25% – patrz rozdział 1.3.3.3
- VII. Wartości użyteczności dla stanów PD i EFS w oparciu o wyniki badania ELIANA – patrz rozdział 1.3.7
- VIII. Wszyscy pacjenci zakwalifikowani do programu lekowego otrzymują infuzję Kymriah (100%) – patrz rozdział 1.2.1
- IX. Dyskontowanie kosztów 0% i efektów 0% – zgodnie z wytycznymi AOTMiT

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej z perspektywy płatnika publicznego. Należy zauważyć, iż wyniki analizy wskazują na stabilność przeprowadzonych oszacowań w modelu CUA.

Tabela 35. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej – perspektywa płatnika publicznego (NFZ)

Wariant analizy	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/QALY]	■
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]		
I	■	10,09	■	2,71	■	■
II	■	9,84	■	1,21	■	■
III	■	10,48	■	5,10	■	■
IV	■	10,02	■	2,31	■	■
V	■	10,12	■	2,90	■	■
VI	■	10,05	■	2,49	■	■
VII	■	9,83	■	2,56	■	■
VIII	■	11,54	■	2,71	■	■
IX	■	23,73	■	6,00	■	■

Ocena pozostałych wariantów jednokierunkowej analizy wskazuje na stabilność oszacowań modelu ekonomicznego (patrz model *CUA_Kymriah_PL.xlsm*). Szczegółowy zakres oraz wyniki poszczególnych wariantów zamieszczono w arkuszach *DSA results* oraz *DSA set-up*.

1.8.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA, ang. *Probabilistic Sensitivity Analysis*) polega na przypisaniu parametrom modelu odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa, a następnie na przeprowadzeniu wielokrotnych symulacji dla zestawów parametrów każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa.

Celem probabilistycznej analizy wrażliwości jest ocena wpływu niepewności związanej z oszacowaniem parametrów modelu dla poszczególnych strategii leczenia. W analizie probabilistycznej niepewne parametry (np. składowe kosztów, prawdopodobieństwa, użyteczności) są definiowane nie poprzez pojedynczą, średnią wartość, lecz założony *a priori* (na podstawie aktualnej wiedzy, charakterystycznych własności rozkładów itp.) rozkład prawdopodobieństwa. Tym sposobem w ramach analizy PSA możliwe jest – w przeciwieństwie do prostej analizy wrażliwości – jednoczesne uwzględnienie niepewności związanej z oszacowaniem nawet wszystkich parametrów modelu. W analizie PSA, w każdym powtórzeniu symulacji *Monte Carlo* wybierane są (dla każdego z rozważanych parametrów) losowo wartości z zadanych rozkładów. Poprzez wielokrotne powtórzenie procesu generowane są wartości, które zbiorczo reprezentują rozkład wyników analizy użyteczności kosztów. Należy zaznaczyć, że probabilistyczna analiza wrażliwości odzwierciedla rozrzut wyników analizy wynikający z niepewności na poziomie oszacowań parametrów modelu (tzw. niepewność drugiego rodzaju – *2nd order uncertainty*), a nie ze zmienności między poszczególnymi pacjentami (niepewność pierwszego rodzaju – *1st order uncertainty*).

W PSA zastosowano następujące rozkłady dla poszczególnych zmiennych modelu (z uwagi na mnogość parametrów uwzględnionych w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości szczegółowy zakres danych wejściowych przedstawiono w kalkulatorze *CUA_Kymriah_PL.xlsm* stanowiącym integralną część niniejszego raportu – patrz arkusz „*PSA set-up*”):

Tabela 36. Podsumowanie parametrów wykorzystanych w ramach PSA [14]

Parametr modelu	Opis
Parametryczne funkcje wykorzystane do określenia OS i EFS	
Przeżycie całkowite (OS)	Dane wejściowe dotyczące skuteczności są modelowane przy użyciu parametrycznych oszacowań krzywych dopasowanych do danych klinicznych dla interwencji. [REDACTED]
Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)	
	Ze względu na brak danych o EFS dla komparatora [REDACTED], stąd dla interwencji wykorzystano krzywe parametryczne natomiast dla komparatora szacowano zgodnie z przyjętym podejściem (patrz rozdział 1.3.3.3)
Wartość użyteczności dla poszczególnych stanów w modelu	
Przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń	Użyteczność modelowano za pomocą rozkładów beta z wartością średnią taką jaką określono w przypadku podstawowego modelu i SE oparto na takim samym źródle dla podstawowych danych wejściowych. Zakłada się, że użyteczność stanu zdrowia progresja choroby (PD) nie powinna przekroczyć użyteczności stanu zdrowia EFS.
Progresja choroby	
Wartości spadku użyteczności (disutility)	
Spadek użyteczności związany z prowadzoną terapią	Wartość spadku użyteczności używając rozkładu beta z wartością średnią taką jaką określono w przypadku podstawowego modelu przy SE wynoszącym jest $\pm 10\%$ średniej.

Parametr modelu	Opis
Dodatkowy spadek wartości użyteczności w przypadku wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS, ang. Cytokine-release syndrome)	
Koszty związane z HSCT	
Współczynnik późniejszego SCT dla każdego komparatora	Późniejszy wskaźnik SCT i wartość spadku użyteczności modelowano przy użyciu rozkładu <i>beta</i> z wartością średnią taką jaką określono w przypadku podstawowego modelu i SE oparto na takim samym źródle dla podstawowych danych wejściowych. Późniejsze koszty SCT modelowano przy użyciu rozkładu <i>gamma</i> z wartością średnią taką jaką określono w przypadku podstawowego modelu. Rozważono SE wynoszące $\pm 1/4$ średniej
Koszt HSCT	
Wartość spadku użyteczności związana z zastosowaniem HSCT	
Koszty monitorowania oraz opieki paliatywnej	
Koszt monitorowania dla EFS	Koszty follow-up związane ze stanem zdrowia i kosztami opieki terminalnej modelowano za pomocą rozkładu <i>gamma</i> z średnimi wartościami określonymi w modelu podstawowym. Przyjmuje się, że SE wynosi $1/4$ średniej.
Koszt monitorowania dla PD	
Koszt opieki paliatywnej	
Charakterystyka pacjentów	
Wiek	Wiek, waga i BSA modelowano przy użyciu rozkładów normalnych ze średnimi wartościami określonymi w modelu podstawowym. SE uzyskano z danych dla trzech badań (ELIANA, B2101J i ENSIGN) w oparciu o wybór użytkownika. Płeć modelowano przy użyciu dystrybucji <i>beta</i> ze średnią wartością określoną w modelu podstawowym i SE opartym na tym samym źródle w przypadku podstawowych danych wejściowych.
Waga	
BSA	
Płeć	
Koszt wcześniejszego leczenia	
Koszt leków i ich podania do leczenia mającego na celu zmniejszenie liczby limfocytów	Koszty wcześniejszego leczenia są modelowane za pomocą rozkładu <i>gamma</i> ze średnimi wartościami określonymi w modelu podstawowym. Przyjmuje się, że SE wynosi $1/4$ średniej.
Hospitalizacja mająca na celu zmniejszenie liczby limfocytów	
Koszt leczenia	
Koszt leków i ich podania	Koszty leczenia są modelowane za pomocą rozkładu <i>gamma</i> ze średnimi wartościami określonymi w modelu podstawowym. Przyjmuje się, że SE wynosi $1/4$ średniej.
Koszt hospitalizacji	
Koszt AE	
Koszty leczenia AE	Koszty AE są modelowane za pomocą rozkładów <i>gamma</i> z wartościami średnimi określonymi w modelu podstawowym. Przyjmuje się, że SE wynosi $1/4$ średniej.
SMR (Standaryzowany wskaźnik umieralności) u pacjentów z ALL o długoterminowym wskaźniku przeżycia	
SMR dla chorych, którzy przeżyli 5 lat (tj. 60 miesięcy) od momentu włączenia do terapii	SMR jest modelowany za pomocą rozkładu logarytmiczno-normalnego ze średnią wartością określoną w modelu podstawowym. Przyjmuje się, że SE wynosi $1/4$ średniej.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości.

Tabela 37. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania Kymriah vs Blinatumomab

Parametr	Perspektywa NFZ	
		Efekt inkrementalny [QALY]
Analiza podstawowa		7,38
Średnia (PSA)		7,27
Mediana (PSA)		7,36

[REDACTED]

Dodatkowo zaprezentowano wykresy rozrzutu (ang. *scatterplot*) oraz krzywe akceptowalności (ang. *cost-effectiveness acceptability curve, CEAC*).

[REDACTED]

[REDACTED]

1.9. Ograniczenia analizy

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z wykorzystaniem analizy przeżycia PartSA opartej na ekstrapolacji wyników trzech badań klinicznych dla produktu Kymriah® (ELIANA, ENSIGN, B2101J) uwzględnionych w raporcie klinicznym [36]. Model stanowi pewne uproszczenie rzeczywistości i w sposób przybliżony prognozuje rozwój postępu choroby i wpływu optymalnej terapii na efekty leczenia. Niżej analiza posiada pewne ograniczenia, z których należy zdawać sobie sprawę podczas interpretacji wyników. Równocześnie autorzy modelu, jak i osoby dostosowujące model do warunków Polskich w ramach oszacowania kosztów i efektów przyjmowali konserwatywne założenia, które w sposób niekorzystny wpływały na wyniki analizy (tj. ograniczały koszty po stronie komparatora przy równoczesnej minimalizacji efektów interwencji):

- Podstawowym założeniem jest wyznaczenie przeżycia całkowite (ang. overall survival; **OS**) dla ramienia tisagenlecleucelu oparto na danych z poziomu pacjenta (ang. *Individual patient data*; **IPD**) zebranych z 3 badań klinicznych: ELIANA, ENSIGN I B2101J. Parametryczne funkcje przeżycia zastosowano w celu dopasowania do danych OS i do oszacowania przeżycia w modelu CUA w okresie pięcioletnim (tj. 60 miesięcy). Jednocześnie **w celu ograniczenia niepewności** w zakresie wyboru konkretnej krzywej parametrycznej, w modelu zastosowano **podejście uśredniające** (patrz krzywa „*Weighted Using AIC*” na Wykres 5) zgodnie z zaleceniami oceny próbnej NICE [54] poprzez wykorzystanie metody opisanej w pracy Jackson 2009 [26]. Wykorzystanie tzw. „*krzywej ważonej*” w sposób diametralny **ogranicza możliwość stroniczego** wyboru jednej z krzywych parametrycznych.

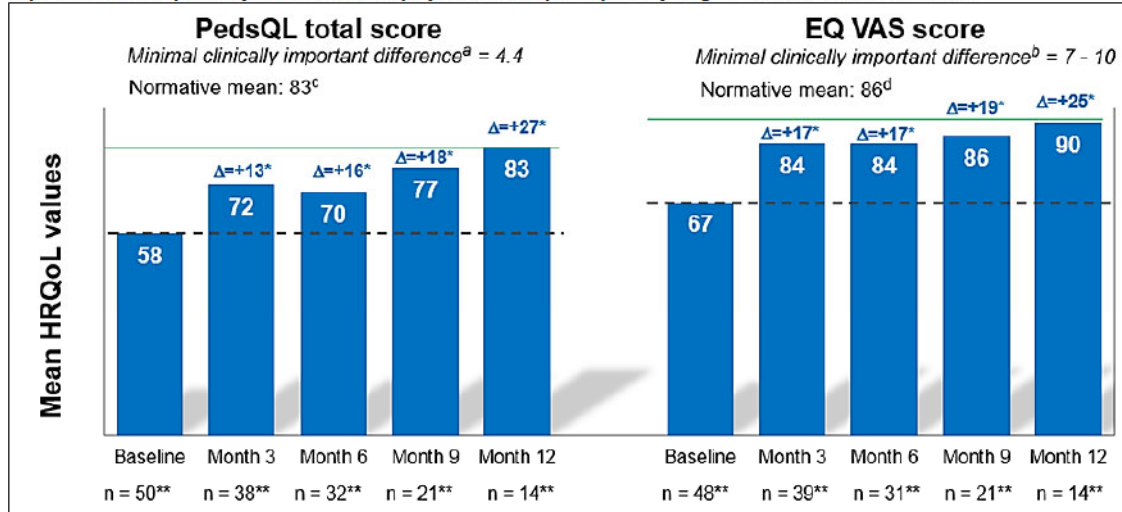
[REDACTED] został zastosowany do wyznaczenia krzywej OS dla komparatora (blinatumomab), przy założeniu krzywej referencyjnej OS dla interwencji [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- Kolejnym ograniczeniem analizy jest brak uwzględnienia w modelu **kosztów leczenia w przypadku niepowodzeniu prowadzonej terapii blinatumomabem** (wymagane dodatkowe hospitalizacje **P48** i próba alternatywnego leczenia kolejnymi cyklami chemioterapii plus ewentualny przeszczep HSCT). Zastosowane podejście w sposób istotny **ogranicza koszty po stronie komparatora** z uwagi na większe prawdopodobieństwo braku osiągnięcia remisji choroby w przypadku schematu z wykorzystaniem blinatumomabu.
- Równocześnie w badaniu ELIANA dla produktu Kymriah® wykazano znaczący i praktycznie natychmiastowy (już po pierwszym miesiącu od podania produktu [33]) bardzo pozytywny wpływ na jakość życia pacjentów – patrz rozdział 1.3.7 oraz poniższy wykres. Uwzględnienie w modelu rzeczywistego efektu produktu Kymriah w zakresie **poprawy jakości życia pacjentów** oraz realnego zmniejszenia wartości użyteczności w przypadku blinatumomabu w sposób istotny poprawia wyniki analizy (tj. współczynnik ICUR znacznie poniżej progu opłacalności).

Wykres 12. Jakość życia związana ze zdrowiem pacjentów leczonych za pomocą tisagenlecleucelu w badaniu ELIANA.



EQ VAS: EuroQoL – wizualna skala analogowa; HRQoL – jakość życia związana ze zdrowiem; PEDSQL – pediatryczna jakość życia.;

* średnia zmiana od wartości podstawowej, dla pacjentów, którzy mieli wyniki przed i po wartości podstawowej; ** tylko pacjenci ≥ 8 lat brali udział w tym badaniu

1.10. Dyskusja i wnioski

Zastosowanie tisagenlecleucelu pozwala na uzyskanie **10,09 lat** życia skorygowanych o jakość (QALY), natomiast leczenie schematem Blinatumomab wiąże się z uzyskaniem tylko **2,71 QALY**. Zastąpienie dotychczasowych opcji terapeutycznych przez **Kymriah®** pozwala na uzyskanie **dotatkowo aż 7,38 lat życia skorygowanych o jakość**.

Wyniki analizy CUA z perspektywy NFZ wskazują, że terapia z udziałem produktu Kymriah® jest bardziej kosztowna, ale jednocześnie przyczynia się do uzyskania (niespotykanych w dotychczasowej praktyce klinicznej) znacznie korzystniejszych efektów zdrowotnych. Współczynnik ICUR znacznie poniżej progu opłacalności 147 024 PLN/QALY, stąd **Kymriah jest opłacalną technologią medyczną w porównaniu z blinatumomabem**.

Wnioski końcowe

Stosowanie nowatorskiej, wysoce zaawansowanej terapii z tisagenlecleucelem w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu, cechuje się lepszą efektywnością kliniczną w stosunku do postępowania opartego na terapii ratunkowej (blinatumomab + alloSCT). **Wykazano przewagę tisagenlecleucelu w kluczowych punktach końcowych z zakresu oceny skuteczności, takich jak: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od zdarzeń, odpowiedź na leczenie (w tym odpowiedź ogółem oraz całkowita remisja) oraz czas trwania remisji.** Warto również podkreślić, iż **zaobserwowano pozytywny, klinicznie istotny wpływ terapii z tisagenlecleucelem na parametry oceny jakości życia**. Ponadto, mając na uwadze ciężki stan pacjentów źle rokujących z powodu nawrotowej/opornej postaci B-ALL, obie porównywane terapie cechują się umiarkowanym bezpieczeństwem, z niskim odsetkiem zgonów i przypadków przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych związanych z przyjętym postępowaniem terapeutycznym [36].

2. ZAŁĄCZNIKI

2.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu leczniczego Kymriah®.

Tabela 38. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 18.03.2020 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	("KYMRIAH") OR ("tisagenlecleucel") OR ("Adoptive immunotherapy agent CTL019") OR ("Anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells") OR ("Anti-CD19-CAR retroviral vector-transduced autologous T cell") OR ("Anti-CD19-CAR transduced T cell") OR ("CART-19") OR ("CD19CAR-CD3zeta-4-1BB-expressing allogeneic T lymphocytes") OR ("Chimeric antigen receptor-modified T cells against CD19") OR ("CTL019") OR ("CTL019 CAR T cell") OR ("CTL019 CAR T cell therapy agent") OR ("Cytotoxic T cell CTL019") OR ("Cytotoxic T cell Tisagenlecleucel-T") OR ("Kymriah") OR ("Tisagenlecleucel-T")	14 859
2.	economic OR economics OR economic OR pharmacoeconomic OR pharmacoeconomic* OR "cost effectiveness" OR "cost utility" OR "cost minimization" OR "cost consequences" OR "cost benefit" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "microsimulation" OR "Monte Carlo simulation" OR "discrete event simulation"	969 611
3.	#1 AND #2	44

Tabela 39. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 18.03.2020 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	("KYMRIAH") OR ("tisagenlecleucel") OR ("Adoptive immunotherapy agent CTL019") OR ("Anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells") OR ("Anti-CD19-CAR retroviral vector-transduced autologous T cell") OR ("Anti-CD19-CAR transduced T cell") OR ("CART-19") OR ("CD19CAR-CD3zeta-4-1BB-expressing allogeneic T lymphocytes") OR ("Chimeric antigen receptor-modified T cells against CD19") OR ("CTL019") OR ("CTL019 CAR T cell") OR ("CTL019 CAR T cell therapy agent") OR ("Cytotoxic T cell CTL019") OR ("Cytotoxic T cell Tisagenlecleucel-T") OR ("Kymriah") OR ("Tisagenlecleucel-T")	22
2.	economic OR economics OR economic OR pharmacoeconomic OR pharmacoeconomic* OR "cost effectiveness" OR "cost utility" OR "cost minimization" OR "cost consequences" OR "cost benefit" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "microsimulation" OR "Monte Carlo simulation" OR "discrete event simulation"	45 304
3.	#1 AND #2	3

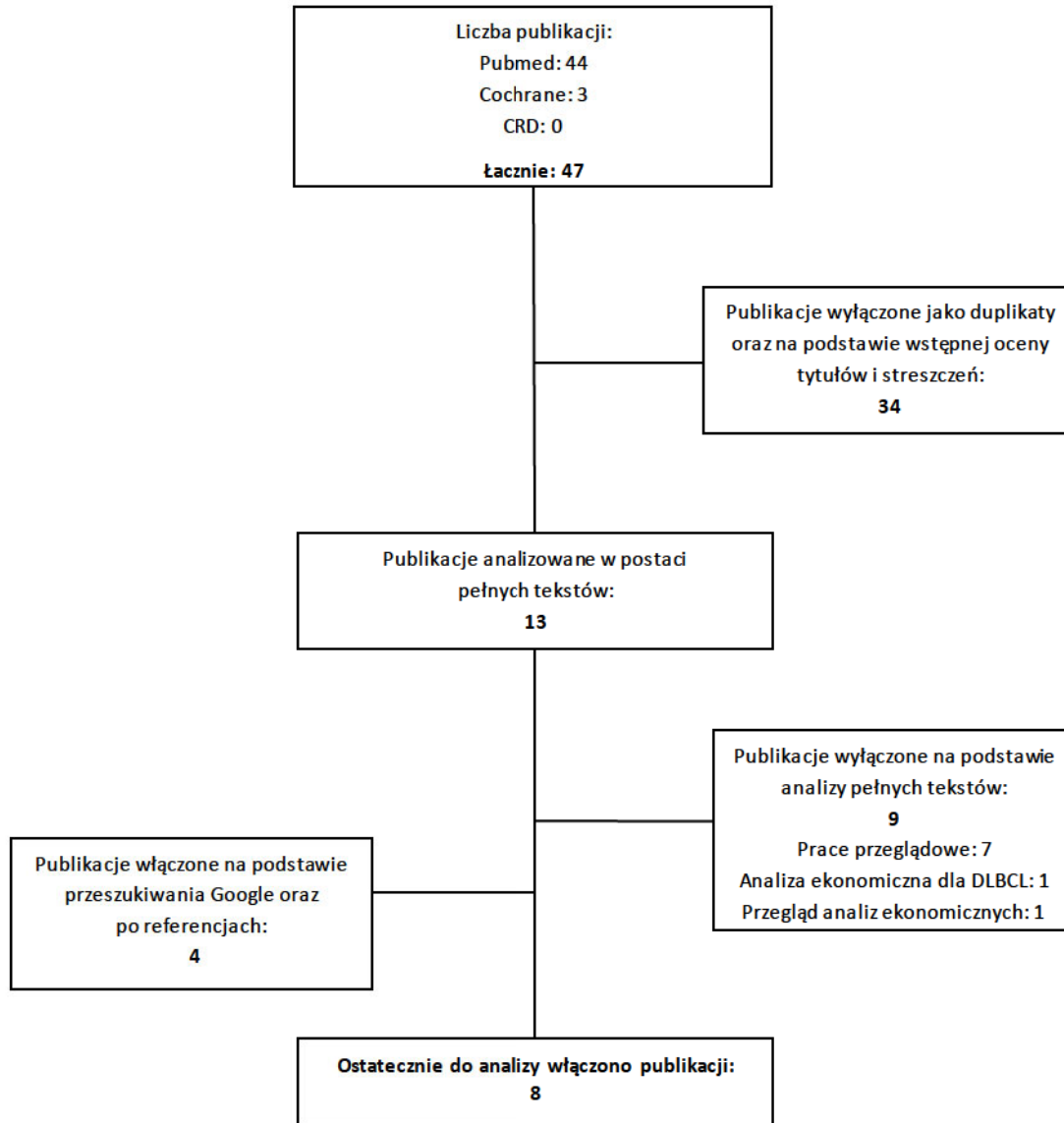
Tabela 40. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 18.03.2020 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	("KYMRIAH") OR ("tisagenlecleucel") OR ("Adoptive immunotherapy agent CTL019") OR ("Anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells") OR ("Anti-CD19-CAR retroviral vector-transduced autologous T cell") OR ("Anti-CD19-CAR transduced T cell") OR ("CART-19") OR ("CD19CAR-CD3zeta-4-1BB-expressing allogeneic T lymphocytes") OR ("Chimeric antigen receptor-modified T cells against CD19") OR ("CTL019") OR ("CTL019 CAR T cell") OR ("CTL019 CAR T cell therapy agent") OR ("Cytotoxic T cell CTL019") OR ("Cytotoxic T cell Tisagenlecleucel-T") OR ("Kymriah") OR ("Tisagenlecleucel-T")	0

2.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne



2.1.2. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu

Tabela 41. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych	
Publikacja <i>Hettle 2017</i> [21]	
Interwencje	Terapia CAR T-komórkowa vs klorofabina
Populacja	Dzieci i młodzi dorośli z oporną na leczenie ALL po drugim lub kolejnym nawrocie

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych	
Technika analityczna	Analiza efektywności kosztów (CEA)
Horyzont	Dożywotni (aż do maksymalnego wieku 100 lat)
Dyskontowanie	3,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych
Kraj	Szkocja
Waluta	GBP
Perspektywa	NHS/PSS (personal social service)
Składowe kosztów	Koszty leków, podania i monitorowania, zdarzenia niepożądane, HSCT, koszty długoterminowe
	Koszty całkowite/pacjenta: CAR T-komórkowy: £ 449 128 Klorofabina: £ 75 962 Różnica: £ 373 166
Wyniki i wnioski	QALYs/pacjenta: CAR T-komórkowy: 8.82 Klorofabina: 1.36 Różnica: 7,46
	ICER: 49,995 £ /QALY
Publikacja <i>Hao 2017</i> [20]	
Interwencje	CTL019 vs kłofarabina w monoterapii, kłofarabina w skojarzeniu, blinatumomab, chemioterapia ratunkowa i drugi SCT
Populacja	Dzieci i młodsi dorośli z oporną na leczenie ALL B-komórkową po drugim lub kolejnym nawrocie
Technika analityczna	Analiza efektywności kosztów (CEA)
Horyzont	20-letni horyzont czasowy
Dyskontowanie	3%
Kraj	Stany Zjednoczone
Waluta	USD
Perspektywa	Płatnik publiczny (US third-party payer perspective)
Składowe kosztów	Koszty przed leczeniem (lifocytopenia do CTL019 i leczenie wprowadzające do SCT), koszty leczenia (lek, podanie, hospitalizacja), koszty wystąpienia zdarzeń niepożądanych, koszt późniejszego SCT, koszty medyczne dla każdego stanu zdrowia
Wyniki i wnioski	Inkrementalne QALY: 2,31-4,29 ICER (próg WTP): \$100 000/QALY – 300 000/QALY Koszt CTL019 vs. komparator: \$488 470 – \$1 364 525
Publikacja <i>Lin 2018</i> [29]	
Interwencje	tisagenlecleucel vs. blinatumomab, kłofarabina w monoterapii, kłofarabina w terapii skojarzonej (kłofarabina, etopozyd, cyklofosfamid)
Populacja	Pacjenci pediatryczni z nawrotową lub oporną ostrą białaczką limfoblastyczną
Technika analityczna	Model Markowa
Horyzont	Dożywotni
Dyskontowanie	3%
Kraj	Stany Zjednoczone
Waluta	USD
Perspektywa	Płatnik publiczny
Składowe kosztów	Leki, podanie leków, zdarzenia niepożądane, koszt HSCT i opieka kontrolna
	Tisagenlecleucel: \$548,000-\$599,000 Komparatory: \$282,000-\$374,000
Wyniki i wnioski	Przy założeniu, że 40% pacjentów osiągnie 5-letnie przeżycie wolne od nawrotów: oczekiwana długość życia - 12,1 lat, koszt - \$61 000/QALY Przy założeniu, że 20% pacjentów osiągnie 5-letnie przeżycie wolne od nawrotów: oczekiwana długość życia - 3,8 lat, koszt - \$151 000/QALY Przy założeniu, że 0% pacjentów osiągnie 5-letnie przeżycie wolne od nawrotów oraz użycie tisagenlecleucelu jako pomostu do przeszczepu: oczekiwana długość życia - 5,7 lat, koszt - \$184 000/QALY
	Redukcja ceny tisagenlecleucelu do \$200 000 lub \$350 000 pozwoliłaby na osiągnięcie \$100 000/QALY-\$150 000/QALY (WTP).
Publikacja <i>ICER 2017</i> [22]	
Interwencje	Tisagenlecleucel vs. kłofarabina

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych	
Populacja	Populacja 1: Pacjenci w wieku 0-25 lat z nawrotową/oporną na leczenie B-ALL
Technika analityczna	Analiza kosztów-efektywności, model pół-Markowa
Horyzont	Dożywotni
Dyskontowanie	3%
Kraj	Stany Zjednoczone
Waluta	USD
Perspektywa	Ubezpieczyciela
Składowe kosztów	Koszt leczenia, koszty poniesione przed leczeniem, koszty SCT, koszty wystąpienia zdarzeń niepożądanych, koszty podania/monitorowania leczenia, przyszłe koszty opieki zdrowotnej, koszty związane ze śmiercią pacjenta
Wyniki i wnioski	<p>Wyniki inkrementalne analizy podstawowej:</p> <p>Inkrementalny koszt: \$410 107 Inkrementalny LYs: 7,91 Inkrementalne QALYs: 7.18</p> <p>Tisagenlecleucel vs. klofarabina \$51 829/LY lub \$57 093/QALY</p>
Publikacja Whittington 2018 [60]	
Interwencje	tisagenlecleucel vs. klofarabina
Populacja	Dzieci i młodsi dorośli z ostrą białaczką limfoblastyczną B-komórkową oporną lub w drugim lub kolejnym nawrocie
Technika analityczna	Kosztów-efektywności
Horyzont	Dożywotni
Dyskontowanie	1,5%
Kraj	Stany Zjednoczone
Waluta	USD
Perspektywa	Płatnik
Składowe kosztów	Koszt leków (tisagenlecleucel, klofarabina), koszty paliatywnej chemioterapii, koszty poniesione przed leczeniem, koszty SCT, koszty wystąpienia zdarzeń niepożądanych, koszty podania/monitorowania leczenia, przyszłe koszty opieki zdrowotnej, koszty związane ze śmiercią pacjenta
Wyniki i wnioski	<p>Tisagenlecleucel: koszt - \$667 000, LYs - 10,34, QALY - 9,28 Klofarabina: koszt - \$337 000, LYs - 2,43, QALY - 2,10</p> <p>Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności tisagenlecleucel vs. klofarabina: \$42 000/LYs \$46 000/QALY</p>
Publikacja Sarkar 2019 [48]	
Interwencje	tisagenlecleucel vs. Standardowa terapia (CEC: schemat z wykorzystaniem klofarabiny)
Populacja	Dzieci i młodsi dorośli z ostrą białaczką limfoblastyczną B-komórkową oporną lub w drugim lub kolejnym nawrocie
Technika analityczna	Kosztów-efektywności
Horyzont	Dożywotni
Dyskontowanie	3%
Kraj	Stany Zjednoczone
Waluta	USD
Perspektywa	Płatnik
Składowe kosztów	Koszt leków (tisagenlecleucel, klofarabina), koszty chemioterapii, koszty poniesione przed leczeniem, koszty SCT, koszty wystąpienia zdarzeń niepożądanych, koszty społeczne
Wyniki i wnioski	<p>Tisagenlecleucel: QALY - 16,76 Klofarabina: QALY - 8,58</p> <p>Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności tisagenlecleucel vs. klofarabina: \$64 600 / QALY</p>
Publikacja Furtzer 2020 [16]	
Interwencje	tisagenlecleucel vs. Standardowa terapia
Populacja	Dzieci i młodsi dorośli z ostrą białaczką limfoblastyczną B-komórkową oporną lub w drugim lub kolejnym nawrocie
Technika analityczna	Kosztów-efektywności
Horyzont	Dożywotni
Dyskontowanie	1,5%
Kraj	Kanada

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych	
Waluta	USD / CAD
Perspektywa	Płatnik publiczny
Składowe kosztów	Koszt leków (tisagenlecleucel), koszty chemioterapii, koszty poniesione przed leczeniem, koszty SCT, koszty wystąpienia zdarzeń niepożądanych
Wyniki i wnioski	Tisagenlecleucel: QALY – 10,07 Standardowa terapia (ang. Standard of care, SoC): QALY – 3,46 Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności tisagenlecleucel vs. SoC: \$71 000 / QALY
Publikacja Walton 2019 [58]	
Interwencje	tisagenlecleucel vs. Standardowa terapia (blinatumomab i IDA-FLA)
Populacja	Dzieci i młodzi dorośli z ostrą białaczką limfoblastyczną B-komórkową oporną lub w drugim lub kolejnym nawrocie
Technika analityczna	Kosztów-efektywności
Horyzont	Dożywotni
Dyskontowanie	3,5%
Kraj	UK
Waluta	£
Perspektywa	Płatnik publiczny
Składowe kosztów	Koszt leków (tisagenlecleucel), koszty chemioterapii, koszty poniesione przed leczeniem, koszty SCT, koszty wystąpienia zdarzeń niepożądanych
Wyniki i wnioski	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności tisagenlecleucel vs. IDA-FLA: £ 45,397 / QALY vs IDA-FLA Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności tisagenlecleucel vs. Blinatumomab: £27,732 / QALY

2.2. Strategie wyszukiwania użyteczności

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia wraz z datami zakończenia wyszukiwania w poszczególnych bazach.

Tabela 42. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 10.08.2018 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia Lymphoma") OR ("Leukemia, Acute Lymphoblastic") OR ("Leukemia, Acute Lymphoblastic") OR ("Acute Lymphoblastic Leukemia") OR ("Leukemia, Lymphoblastic") OR ("Leukemia, Lymphoblastic, Acute") OR ("Leukemia, Lymphocytic, Acute") OR ("Lymphoblastic Leukemia") OR ("Lymphoblastic Leukemia, Acute") OR ("Lymphoblastic Lymphoma") OR ("Lymphocytic Leukemia, Acute") OR ("Acute Lymphocytic Leukemia") OR ("Leukemia, Acute Lymphocytic") OR ("Lymphoma, Lymphoblastic") OR ("Acute Lymphoid Leukemia") OR ("Leukemia, Acute Lymphoid") OR ("Lymphoid Leukemia, Acute") OR ("Leukemia, Lymphoid, Acute") OR ("Leukemia, Lymphocytic, Acute, L1") OR ("Lymphocytic Leukemia, L1") OR ("L1 Lymphocytic Leukemia") OR ("Leukemia, L1 Lymphocytic") OR ("Lymphoblastic Leukemia, Acute, Childhood") OR ("Lymphoblastic Leukemia, Acute, L1") OR ("ALL, Childhood") OR ("Childhood ALL") OR ("Leukemia, Lymphoblastic, Acute, L1") OR ("Leukemia, Lymphocytic, Acute, L2") OR ("Lymphocytic Leukemia, L2") OR ("L2 Lymphocytic Leukemia") OR ("Leukemia, L2 Lymphocytic") OR ("Lymphoblastic Leukemia, Acute, Adult") OR ("Lymphoblastic Leukemia, Acute, L2") OR ("Leukemia, Lymphoblastic, Acute, L2") OR ("Leukemia, Lymphoblastic, Acute, Philadelphia-Positive")	274 474
2.	("Precursor B Cell Lymphoblastic Leukemia Lymphoma") OR ("Pre B-ALL") OR ("Pre B-ALL") OR ("Pre-B ALL") OR ("Pre B ALL") OR ("Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia") OR ("Precursor B Cell Lymphoblastic Leukemia") OR ("Precursor B-Cell Lymphoblastic Lymphoma") OR ("Precursor B Cell Lymphoblastic Lymphoma") OR ("Leukemia, Pre-B-Cell") OR ("Leukemia, Pre B Cell") OR ("Leukemias, Pre-B-Cell") OR ("Pre-B-Cell Leukemias") OR ("Pre-B-Cell Leukemia") OR ("Pre B Cell Leukemia")	5 042
3.		

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
4.	#1 OR #2	274 886
5.	#3 AND #4	96

Tabela 43. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie *Cochrane* (wyszukiwanie zakończone 10.08.2018 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia Lymphoma") OR ("Leukemia, Acute Lymphoblastic") OR ("Leukemia, Acute Lymphoblastic") OR ("Acute Lymphoblastic Leukemia") OR ("Leukemia, Lymphoblastic") OR ("Leukemia, Lymphoblastic, Acute") OR ("Leukemia, Lymphocytic, Acute") OR ("Lymphoblastic Leukemia") OR ("Lymphoblastic Leukemia, Acute") OR ("Lymphoblastic Lymphoma") OR ("Lymphocytic Leukemia, Acute") OR ("Acute Lymphocytic Leukemia") OR ("Leukemia, Acute Lymphocytic") OR ("Lymphoma, Lymphoblastic") OR ("Acute Lymphoid Leukemia") OR ("Leukemia, Acute Lymphoid") OR ("Lymphoid Leukemia, Acute") OR ("Leukemia, Lymphoid, Acute") OR ("Leukemia, Lymphocytic, Acute, L1") OR ("Lymphocytic Leukemia, L1") OR ("L1 Lymphocytic Leukemia") OR ("Leukemia, L1 Lymphocytic") OR ("Lymphoblastic Leukemia, Acute, Childhood") OR ("Lymphoblastic Leukemia, Acute, L1") OR ("ALL, Childhood") OR ("Childhood ALL") OR ("Leukemia, Lymphoblastic, Acute, L1") OR ("Leukemia, Lymphocytic, Acute, L2") OR ("Lymphocytic Leukemia, L2") OR ("L2 Lymphocytic Leukemia") OR ("Leukemia, L2 Lymphocytic") OR ("Lymphoblastic Leukemia, Acute, Adult") OR ("Lymphoblastic Leukemia, Acute, L2") OR ("Leukemia, Lymphoblastic, Acute, L2") OR ("Leukemia, Lymphoblastic, Acute, Philadelphia-Positive")	2 709
2.	("Precursor B Cell Lymphoblastic Leukemia Lymphoma") OR ("Pre B-ALL") OR ("Pre B ALL") OR ("Pre B ALL") OR ("Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia") OR ("Precursor B Cell Lymphoblastic Leukemia") OR ("Precursor B-Cell Lymphoblastic Lymphoma") OR ("Precursor B Cell Lymphoblastic Lymphoma") OR ("Leukemia, Pre-B-Cell") OR ("Leukemia, Pre B Cell") OR ("Leukemias, Pre-B-Cell") OR ("Pre-B-Cell Leukemias") OR ("Pre-B-Cell Leukemia") OR ("Pre B Cell Leukemia")	45
3.		
4.	#1 OR #2	2 711
5.	#3 AND #4	7

Tabela 44. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie *CRD* (wyszukiwanie zakończone 10.08.2018 r.)

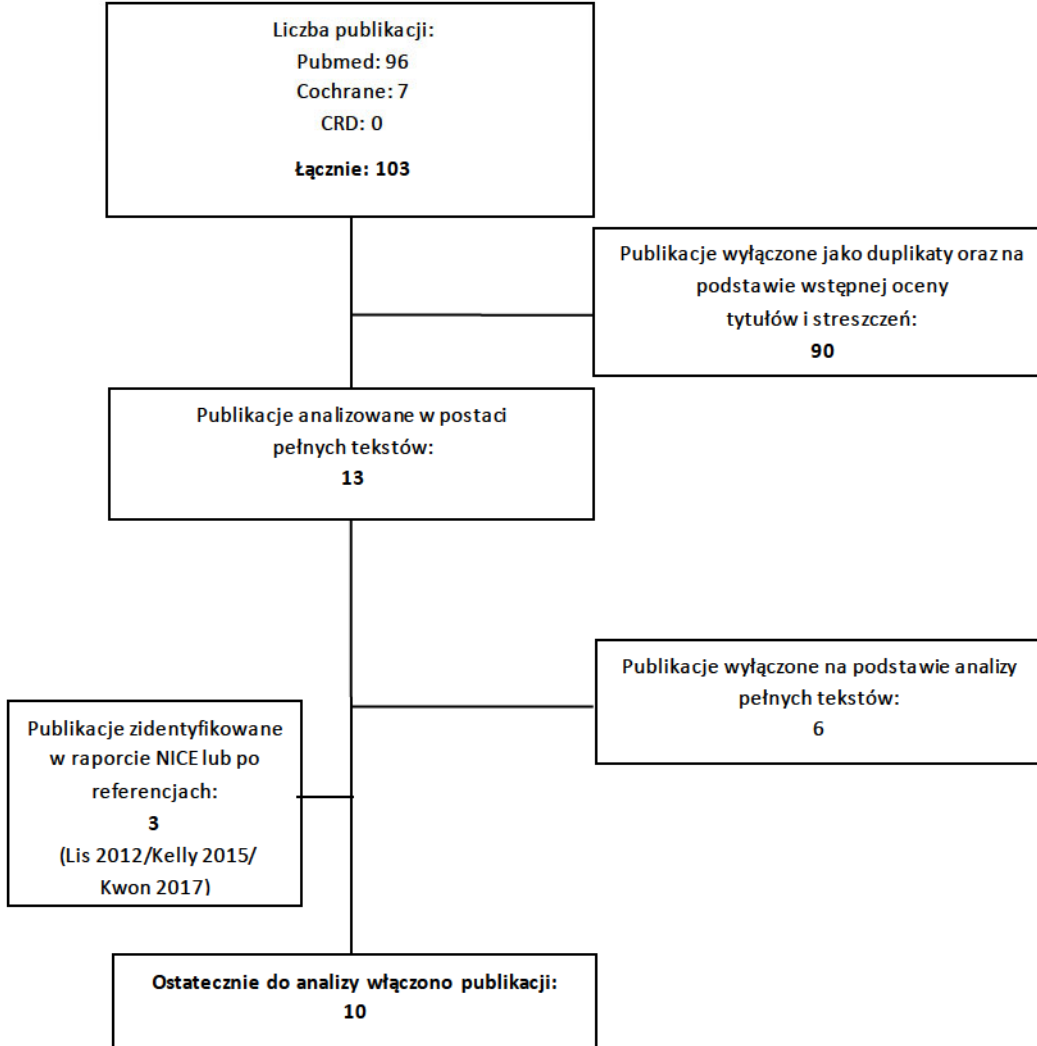
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia Lymphoma") OR ("Leukemia, Acute Lymphoblastic") OR ("Leukemia, Acute Lymphoblastic") OR ("Acute Lymphoblastic Leukemia") OR ("Leukemia, Lymphoblastic") OR ("Leukemia, Lymphoblastic, Acute") OR ("Leukemia, Lymphocytic, Acute") OR ("Lymphoblastic Leukemia") OR ("Lymphoblastic Leukemia, Acute") OR ("Lymphoblastic Lymphoma") OR ("Lymphocytic Leukemia, Acute") OR ("Acute Lymphocytic Leukemia") OR ("Leukemia, Acute Lymphocytic") OR ("Lymphoma, Lymphoblastic") OR ("Acute Lymphoid Leukemia") OR ("Leukemia, Acute Lymphoid") OR ("Lymphoid Leukemia, Acute") OR ("Leukemia, Lymphoid, Acute") OR ("Leukemia, Lymphocytic, Acute, L1") OR ("Lymphocytic Leukemia, L1") OR ("L1 Lymphocytic Leukemia") OR ("Leukemia, L1 Lymphocytic") OR ("Lymphoblastic Leukemia, Acute, Childhood") OR ("Lymphoblastic Leukemia, Acute, L1") OR ("ALL, Childhood") OR ("Childhood ALL") OR ("Leukemia, Lymphoblastic, Acute, L1") OR ("Leukemia, Lymphocytic, Acute, L2") OR ("Lymphocytic Leukemia, L2") OR ("L2 Lymphocytic Leukemia") OR ("Leukemia, L2 Lymphocytic") OR ("Lymphoblastic Leukemia, Acute, Adult") OR ("Lymphoblastic Leukemia,	85

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	Acute, L2") OR ("Leukemia, Lymphoblastic, Acute, L2") OR ("Leukemia, Lymphoblastic, Acute, Philadelphia-Positive")	
2.	("Precursor B Cell Lymphoblastic Leukemia Lymphoma") OR ("Pre B-ALL") OR ("Pre B-ALL") OR ("Pre-B ALL") OR ("Pre B ALL") OR ("Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia") OR ("Precursor B Cell Lymphoblastic Leukemia") OR ("Precursor B-Cell Lymphoblastic Lymphoma") OR ("Precursor B Cell Lymphoblastic Lymphoma") OR ("Leukemia, Pre-B-Cell") OR ("Leukemia, Pre B Cell") OR ("Leukemias, Pre-B-Cell") OR ("Pre-B-Cell Leukemias") OR ("Pre-B-Cell Leukemia") OR ("Pre B Cell Leukemia")	3
3.	[REDACTED]	[REDACTED]
4.	#1 OR #2	85
5.	#3 AND #4	0

2.2.1. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

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



2.2.2. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu

Tabela 45. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu

Publikacja	Cel	Metodyka	Populacja	Wyniki (użyteczność)
Barr 1997 [7]	Obliczenie jakości życia dzieci chorych na ALL w czasie remisji choroby.	Rodzice chorych dzieci (17 matek i 1 ojciec) oraz obsługa medyczna (pielęgniarki i lekarze) za pomocą kwestionariusza użyteczności zdrowotnej, HUI2 oraz HUI3, wskazywali stan zdrowia w tygodniowych przedziałach czasu. Wyliczono współczynnik	Pacjenci oddziału hematologiczno-onkologicznego Dziecięcego Szpitala Chedoke-McMaster (Hamilton, Ontario, Canada) oraz dzieci kontynuujące chemioterapię na ALL w trybie ambulatoryjnym w trakcie remisji. Łącznie 18 osób włączonych do analizy, w wieku od 11 miesięcy do 14 lat (mediana 3 lata i 11 miesięcy).	Jak wynika z przeprowadzonych badań najwyższą wartość użyteczności HUI2 oraz HUI3 otrzymano w drugim (z 3) tygodni badań (zarówno w opinii rodziców chorych dzieci (0,83) jak i obsługi medycznej(0,84)). Wartość użyteczność była

Publikacja	Cel	Metodyka	Populacja	Wyniki (użyteczność)
		QAWL (Quality adjusted weeks of life).		najwyższa w pierwszym tygodniu badania i wynosiła 0,96, 0,90 oraz 0,86 w opinii odpowiednio pielęgniarek, lekarzy i rodziców chorych dzieci.
Barr 2001 [6]	Przeprowadzenie pomiarów stanu zdrowia i związanej ze zdrowiem jakości życia w krajach rozwijających się (Ameryka Łacińska) i porównanie wyników z podobną populacją w bardziej uprzywilejowanym społeczeństwie.	Rodzice dzieci (zwykle matki) oraz lekarze za pomocą kwestionariusza użyteczności HUI2 i HUI3 wskazywali stan zdrowia.	Subpopulacja dzieci z ALL (n=95), która ukończyła leczenie na raka > niż po 2 latach przed rekrutacją do badania i która była wolna od choroby. Badania zostały przeprowadzone w 6 ośrodkach w 4 krajach (Kuba, Honduras, Kolumbia, Urugwaj).	Dla subpopulacji ALL: HUI2: 0,93±0,10 HUI3: 0,92±0,13
Furlong 2012 [15]	Obliczenie jakości życia (HRQL) dzieci chorych na ALL (leczonych protokołem DFCl 95-01) w czasie aktywnej terapii oraz 2 lata po jej zakończeniu.	Pacjenci oceniali swój stan podczas 4 głównych faz leczenia (indukcja, konsolidacja, intensyfikacja, podtrzymywanie) w okresie 25 miesięcy od chwili postawienia diagnozy oraz 2 lata po zakończeniu terapii. Stan zdrowotny i HRQL były mierzone za pomocą kwestionariusza użyteczności zdrowotnej (HUI, HUI2, HUI3). Wynik HRQL został użyty do wyliczenia QALYs (liczby lat skorygowanej o jakość). Ze względu na niski wiek pacjentów badania były wykonywane z perspektywy rodziców chorych dzieci.	Populację stanowiły dwie grupy pacjentów. do pierwszej należały dzieci chore na ALL (375 dzieci, mediana wieku 4,64, wielośrodkowe badanie kliniczne), a drugą stanowiła grupa kontrolna z ogólnej populacji dzieci zdrowych. Ze względu na kryteria włączenia do badania, docelowa populacja była mniejsza w każdej fazie leczenia, głównym powodem odrzucenia był wiek (kryterium włączenie >5 lat). Dlatego docelowo badania były przeprowadzone na grupie pacjentów ze średnim wiekiem 9,8 (minimum=5,0, maksimum=20,8). W poszczególnych fazach do badania włączono od 121 osób w indukcji do 196 w podtrzymywaniu).	Oceny HUI zostały zebrane w ciągu 4 faz leczenia oraz w okresie po zakończeniu terapii). Średnia wysokość HRQL wzrasta wraz z czasem trwania terapii i wynosi odpowiednio: <ul style="list-style-type: none"> HUI2 (0,74 w indukcji, 0,82 w konsolidacji, 0,86 w intensyfikacji, 0,90 w podtrzymywaniu oraz 0,94 w fazie po terapii) HUI3 (0,67 w indukcji, 0,75 w konsolidacji, 0,79 w intensyfikacji, 0,87 w leczeniu podtrzymującym i 0,90 w fazie po terapii). W stosunku do kontrolnej grupy pacjenci stracili ok. 0,2 QALYs podczas trwania terapii.
Wright 2005 [65]	Głównym celem badania przekrojowego było porównanie umiejętności równowagi u dzieci i młodych dorosłych z ALL w dzieciństwie z grupą dzieci i młodych dorosłych bez choroby i odkryć związek pomiędzy demografią, leczeniem, aktywnością fizyczną, jakością życia związaną ze zdrowiem (HRQL).	Jeżeli rodzice pacjentów byli obecni w czasie badania to wypełniali kwestionariusz HUI.	Dzieci i młodzi dorośli (zakres wieku: 5,1-25,2 lata) z ALL (n=77) po 1 roku od zakończenia leczenia.	HUI3: 0,86 dla grupy badanej z ALL HUI3: 0,97 dla grupy pacjentów niechorujących
van Litsenburg 2012 [56]	Ocena użyteczność, stanu zdrowia i HRQL u pacjentów z ALL, którzy przeżyli od 6 miesięcy do 4 lat.	Przekrojowe, jednośrodkowe badania kohortowe pacjentów z ALL zostały przeprowadzone przy użyciu kwestionariusza HUI3.	33 pacjentów (wiek: 9,3 ± 3,3lata życia) od 6 miesięcy do 4lat po zakończeniu leczenia bez nawrotu.	HUI3: 0,830 ± 0,266 w populacji badanej HUI3: 0,929 ± 0,124 w populacji kontrolnej
van Litsenburg 2014 [57]	Określenie użyteczności u pacjentów pediatrycznych z ALL.	Przegląd systematyczny badań, w których zgłoszono stany użyteczności HUI u dzieci z ALL zdiagnozowanych przed 19 rokiem życia w trakcie lub po leczeniu.	Zakres wieku pacjentów, którzy zostali włączeni do przeglądu: 0,9-23,4 (w jednym badaniu zakres: 13,4-40,2)	Użyteczność różna w zależności od fazy badania, tygodnia oraz osoby, która wypełniała kwestionariusz (rodzic, pielęgniarka, lekarz): 0,74-0,90
Rae 2018 [44]	Celem badania było m.in. porównanie HRQL u pacjentów w 2 badaniach (protokół DFCl 95-01 i DFCl 00-01).	Pacjenci w wieku powyżej 5 lat 2 lata po zakończeniu leczenia oceniali swój stan podczas 4 głównych faz leczenia (indukcja, konsolidacja, intensyfikacja, podtrzymywanie) w pięciu punktach czasowych. Wynik HRQL został użyty do wyliczenia QALYs (liczby lat skorygowanej o jakość).	Pacjenci w momencie diagnozy w wieku: 7,18±5,46 (zakres: 1,40-17,91)	Różna w zależności od protokołu i fazy (indukcja, konsolidacja, intensyfikacja, podtrzymywanie): HUI2: 0,74-0,95 QALY: 0,049-2,03 HUI3: 0,67-0,92 QALY: 0,045-1,97

Publikacja	Cel	Metodyka	Populacja	Wyniki (użyteczności)
Lis 2012 [30]	Ocena kosztów-efektywności klofarabiny (Evoltra®) w skojarzeniu z chemioterapią (cyklofosfamid + etopozyd) w porównaniu do nelarabiny i protokołu IDA-FLAG (idarubicyna, fludarabina, cytarabina, G-CSF) w leczeniu nawrotowej i odpornej ALL u dzieci i młodych dorosłych.	Dane dotyczące użyteczności zostały określone na podstawie wyników kwestionariusza przeprowadzonego w 4 ośrodkach specjalizujących się w hematologii i onkologii dziecięcej. Eksperti zostali poproszeni o ocenę stanu zdrowia w skali 0-1 w oparciu o stan kliniczny pacjentów.	Dzieci i młodzi dorośli z nawrotową lub oporną na leczeniem ALL po otrzymaniu przynajmniej dwóch poprzednich schematów bez innej opcji leczenia, która by doprowadziła do uzyskania trwałej odpowiedzi (tj. kwalifikacja pacjentów do HSCT w 3. linii leczenia)	Oszacowane użyteczności: <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie paliatywne: 0,26 • Klofarabina (lub inne leczenie) bez HSCT: 0,34 • Klofarabina (lub inne leczenie) i HSCT, przeżycie poniżej 1 roku po HSCT: 0,48 • Klofarabiną z HSCT, przeżycie 1 roku po HSCT: 0,80 • Klofarabiną z HSCT, przeżycie 2 lat po HSCT: 0,85 • Klofarabiną z HSCT, przeżycie powyżej 2 lat po HSCT: 0,88
Kelly 2015 [27]	Cranial radiation therapy, (CRT) zastosowana u pacjentów z ALL T-komórkowym.	Przeprowadzenie analizy decyzyjnej przy pomocy modelu Markowa. Użyteczności każdego stanu zdrowia w modelu są mierzone w zakresie 0-1.	Pacjenci pediatryczni z ALL T-komórkowym.	<ul style="list-style-type: none"> • Nawrót: 0,75 (0,44-1) • Wyleczenie po nawrocie: 0,91 (0,87-0,95) • Wyleczenie po leczeniu początkowym: 0,92 (0,90-0,94)
Kwon 2017 [28]	Przeprowadzenie przeglądu systematycznego i metaanalizy pierwotnych danych dotyczących użyteczności u dzieci oraz określenie skutków czynników metodologicznych na użyteczności u dzieci.	Przegląd systematyczny przeprowadzono w oparciu o wytyczne PRISMA.	Do przeglądu zostali włączeni pacjenci pediatryczni. Wyodrębniono subpopulację chorych z ALL.	<p>Średnie wagowe użyteczności lub wartości z VAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wyleczeni z ALL: HUI2 - 0,956 (0,009) 0,871-0,980; HUI3 - 0,888 (0,014) 0,722-0,950 • Pacjenci podczas aktywnego leczenia: EQ-5D-YVAS - 78.8 (2.81) 76.9-83.0; HUI2 - 0.792 (0.032) 74.0-86.0; HUI3 - 0.809 (0.040) 66.0-91.0 <p>Wartości obliczone w oparciu o meta-regresję:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wartość bazowa: 0,876 • Wyleczenie z ALL: 0,9 • Pacjenci na aktywnym leczeniu: 0,674

3. PIŚMIENICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. Health Technology Assessment). Wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
2. Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem, 052/2017, http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/052/AW/052_AW_OT_4352_1_Trisenox_APL_CUA_2017.06.08.pdf
3. Analiza ekonomiczna do zlecenia 104/201; Analiza ekonomiczna ukierunkowana na uzasadnienie ceny ponatynib (ICLUSIG®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfo blastyczną z obecnością chromosomu filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315I; Wersja 1.0; http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/104/AW/104_AW_OT_4351_14_ICLUSIG_ALL_Ph+_AE.pdf
4. Analiza ekonomiczna do zlecenia 194/2019; <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6262-194-2019-zlc>
5. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4331.50.2019; Wniosek o objęcie refundacją leku Blincyto (blinatumomab) we wskazaniu: w ramach programu lekowego: „Leczenie blinatumomabem chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (dzieci)”
6. Barr R. D., Gonzalez A., Longchong M., et al., Health status and health-related quality of life in survivors of cancer in childhood in Latin America: A MISPHO feasibility study, INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY 19: 413-421, 2001
7. Barr R. D., Petrie C., Furlong W., Rothney M., Feeny D., Health-related quality of life during post-induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia in remission: An influence of corticosteroid therapy, INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY 11: 333-339, 1997
8. BIP AOTMiT; <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php> [data dostępu 16-08-2018]
9. Biuletyn informacyjny, POLTRANSPLANT nr 2 (28) Lipiec 2019; ISS 1428-0825, http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2_28_2019.pdf [data dostępu 19-03-2020]
10. Charakterystyka produktu Kymriah.
11. Clinicaltrials.gov. Determine Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric Patients With Relapsed and Refractory B-cell ALL (ELIANA). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02435849>. Accessed February 9, 2018.
12. Clinicaltrials.gov. Phase I/IIA Study of CART19 Cells for Patients With Chemotherapy Resistant or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma (Pedi CART19). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01626495>. Accessed January 31, 2017.
13. Clinicaltrials.gov. Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric ALL Patients. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02228096>. Accessed February 9, 2018.
14. [REDACTED]
15. Furlong W., Rae C., Feeny D., et al, Health-Related Quality of Life Among Children With Acute Lymphoblastic Leukemia, *Pediatr Blood Cancer*, 2012
16. Furzer J. et al., Cost-effectiveness of Tisagenlecleucel vs Standard Care in High-risk Relapsed Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia in Canada; *JAMA Oncol*. doi:10.1001/jamaoncol.2019.5909
17. Golicki D., Niewada M., EQ-5D-5L Polish population norms *Arch Med Sci* 1, February / 2017
18. [REDACTED]
19. GUS, Trwanie życia 2018 r.; <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2018-r-2,13.html> [data dostępu 19-03-2020 r.]
20. Hao Y., Eldjerou L.K., Yang H., et al., Cost-Effectiveness Analysis of CTL019 for the Treatment of Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in the United States, *Blood* 2017 130:609
21. Hettle R., Corbett M., Hinde S., et al., The assessment and appraisal of regenerative medicines and cell therapy products: an exploration of methods for review, economic evaluation and appraisal, *Health Technology Assessment, National Institute for Health Research, VOLUME 21 ISSUE 7 FEBRUARY 2017, ISSN 1366-5278*.

22. ICER, Institute for Clinical and Economic Review, Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for B-Cell Cancers: Effectiveness and Value, 2017.
23. Informator o zawartych umowach NFZ; <https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/>
24. Instytut Arcana, Dazatynib (Sprycel®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii – analiza ekonomiczna-uzupełnienie, 198/2014, http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/198/AW/198_AW_OT_4351_24_Sprycel_ALL_Ph_CEA_2014.09.26.pdf [data dostępu: 16.08.2018]
25. Instytut Arcana, Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5%, Analiza ekonomiczna, 186/2017, http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/186/AW/186_AW_4331_11_Opdivo_Yervoy_AE.pdf [data dostępu: 16.08.2018]
26. Jackson C, Thompson S, Sharples L. Accounting for uncertainty in health economic decision models by using model averaging. *J R Stat Soc Ser A Stat Soc.* 2009;172(2):383-404.
27. Kelly MJ, Pauker SG, Parsons SK. Using nonrandomized studies to inform complex clinical decisions: the thorny issue of cranial radiation therapy for T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:790-7.
28. Kwon J. i wsp. A Systematic Review and Meta-Analysis of Childhood Health Utilities, *MEDICAL DECISION MAKING*, 2017.
29. Lin JK et al., Cost Effectiveness of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Pediatric B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia; DOI: 10.1200/JCO.2018.79.0642 *Journal of Clinical Oncology* - published online before print September 13, 2018.
30. Lis J, Kawalec P, Glasek M. Economic evaluation of acute lymphoblastic leukaemia treatment with clofarabine (Evoltra®) combined with chemotherapy for children and adolescents in Poland. *JHPOR* 2012;2:20-33.
31. MacArthur AC, Spinelli JJ, Rogers PC, Goddard KJ, Abanto ZU, McBride ML. Mortality among 5-year survivors of cancer diagnosed during childhood or adolescence in British Columbia, Canada. *Pediatric blood & cancer.* 2007;48(4):460-467.
32. MAHTA, Kyprolis® (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim (plazmocytowym) w II, III i IV linii leczenia, Analiza ekonomiczna, 20/2018, [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/AW/020_AW_3_OT.4331.4.2018_KYPROLIS_\[karfilzomib\]_szpiczak_mnogi_2018.05.23.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/AW/020_AW_3_OT.4331.4.2018_KYPROLIS_[karfilzomib]_szpiczak_mnogi_2018.05.23.pdf) [data dostępu: 16.08.2018]
34. Materiały udostępnione przez firmę Novartis [badanie *ELIANA (B2202)*; badanie *ENSIGN (B2205J)*, badanie *PediCART19 (B2101J)*
35. Maude, S. L., Laetsch, T. W., Buechner, J., Rives, S., Boyer, M., Bittencourt, H., Qayed, M. (2018). Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*, 378(5), 439-448. [badanie *ELIANA (B2202)*]
38. Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 29 października 2019 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2015–2017, <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WMP20190001040/O/M20191040.pdf>
39. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r.
40. Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie taryf świadczeń gwarantowanych w rodzaju w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. <http://aotm.gov.pl/nowastrona/obwieszczenie-w-sprawie-taryf-swiadczen-gwarantowanych-w-rodzaju-w-rodzaju-opieka-paliatywna-i-hospicyjna/>
41. Opinia nr 60/2019 z dnia 31 lipca 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Blincyto (blinatumomab) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna u pacjentów pediatrycznych w wieku 3-18 lat (ICD10: C91.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych; http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/140/REK/BP_RdtI_60_2019_Blinicyto.pdf

42. Parker C, Waters R, Leighton C, et al. Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9757):2009-2017.
43. Projekt programu lekowego Leczenie tisagenlecleucelom ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (ICD-10 C91.0) – materiał dostarczony przez wnioskodawcę
44. Rae C., Furlong W., Feeny D., et al. Health Status and Health-related Quality of Life Measurement in Pediatric Cancer Clinical Trials: An Examination of the DFCl 00-01 Acute Lymphoblastic Leukemia Protocol, *J Pediatr Hematol Oncol* 2018;00:000–000, 2018
45. Raport w sprawie ustalenia taryfy świadczeń nr WT.541.14.2016 AOTMiT
46. Royston P, Parmar MK. Flexible parametric proportional-hazards and proportional-odds models for censored survival data, with application to prognostic modelling and estimation of treatment effects. *Stat Med*. 2002;21(15):2175-2197.
47. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
48. Sarkar RR, Gloude NJ, Schiff D, et al. Cost-effectiveness of chimeric antigen receptor T-cell therapy in pediatric relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2019;111(7):1–8.
49. Schlenk RF, Döhner H, Döhner K, et al. Event-Free Survival Is a Surrogate for Overall Survival in Patients Treated for Acute Myeloid Leukemia. *Blood*. 2015;126(23):3744-3744.
50. Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, et al. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(36):4381-4389.
51. Statystyka JGP, NFZ, <https://statystyki.nfz.gov.pl/> [data dostępu: 20-03-2020 r.]
52. Summary of opinion (initial authorisation) EMA/CHMP/289459/2018; Kymriah (tisagenlecleucel); Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
53. Sung L, Buckstein R, Doyle JJ, Crump M, Detsky AS. Treatment options for patients with acute myeloid leukemia with a matched sibling donor: a decision analysis. *Cancer* 2003;97:592-600.
54. The York Report. Exploring the assessment and appraisal of regenerative medicines and cell therapy products. 2016; <http://docplayer.net/18693201-Exploring-the-assessment-and-appraisal-of-regenerative-medicines-and-cell-therapy-products.html>.
55. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
56. Van Litsenburg R.R.L., Huisman J., Raat H., et al., Health-related quality of life and utility scores in short-term survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia, *Qual Life Res* (2013) 22:677–681, 2012
57. Van Litsenburg R.R.L., Kunst A., Huisman J., et al., Health Status Utilities in Pediatrics: A Systematic Review of Acute Lymphoblastic Leukemia, *Medical Decision Making/January 2014*
58. Walton M. et al., Tisagenlecleucel for the Treatment of Relapsed or Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukaemia in People Aged up to 25 Years: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal; *PharmacoEconomics*; <https://doi.org/10.1007/s40273-019-00799-0>
59. WENETOKLAKS (VENCLYXTO®) W LECZENIU PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ LIMFOCYTOWĄ, Analiza ekonomiczna, 131/2017, http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/131/AWA/CUA_Venclyxto_post%20BCRi_v1.2_20171116.pdf [data dostępu: 16.08.2018]
60. Whittington MD. Et al., Long-term Survival and Value of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Leukemia; *JAMA Pediatr*. doi:10.1001/jamapediatrics.2018.2530
61. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku ICLUSIG (ponatynib) w ramach programu lekowego: Leczenie ponatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+), Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.4351.14.2016, http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/104/AWA/104_AWA_OT_4351_14_ICLUSIG_ALL_Ph+.pdf [data dostępu: 16.08.2018]
62. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku ICLUSIG (ponatynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.1) ponatynibem”, Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.4351.21.2016, http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/134/AWA/134_AWA_OT_4351_21_ICLUSIG_CML_2016.07.22.pdf [data dostępu: 16.08.2018]








63. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Vectibix (panitumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”, Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.4351.30.2017
64. Woods B, Sideris E, Palmer S, Latimer N, Soares M. NICE DSU Technical Support Document 19. Partitioned Survival Analysis for Decision Modelling in Health Care: A Critical Review. 2017 [Available from <http://www.nicedsu.org.uk>]
65. Wright M.J., Galea V., Barr R.D., Proficiency of Balance in Children and Youth Who Have Had Acute Lymphoblastic Leukemia, *Phys Ther.* 2005;85:782–790.
66. Zarządzenie nr 16/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe (z póź. zm.)
67. Zarządzenie Nr 184/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne (z póź. zm.)
68. Zarządzenie Nr 23/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
69. Zarządzenie Nr 24/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii
70. Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ Prezesa Narodowego funduszu Zdrowia z dnia 28 luty 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
71. Zarządzenie nr 74/2018/DSOZ Prezesa Narodowego funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna (z póź. zm.)

4. SPIS TABEL

Tabela 1. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania Kymriah® vs Blinatumomab – perspektywa NFZ.....	7
Tabela 2. Charakterystyka pacjentów.....	15
Tabela 3. Badania kliniczne - Kymriah®.....	16
Tabela 4. Przeżycie całkowite (OS)	19
Tabela 5. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)	22
Tabela 6. Odpowiedź na leczenie (ORR, CR, CRi, PR, NR)	23
Tabela 7. Długość remisji (DoR).....	26
Tabela 8. Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS).....	26
Tabela 9. Allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych (allo-HSCT)	27
Tabela 10. Liczby pacjentów wypełniających kwestionariusze PedsQL i EuroQol EQ-5D (<i>ELIANA - Laetsch 2019</i>)	29
Tabela 11. Średnie normatywne, minimalne klinicznie istotne zmiany w liczbie punktów oraz zmiany liczby punktów wg kwestionariuszy PedsQL i EuroQol EQ-5D (<i>ELIANA - Laetsch 2019</i>).....	30
.....	32
.....	33
Tabela 14. Prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn naturalnych w zależności od wieku chorego.....	34
.....	37
Tabela 16. Oszacowanie kosztu leukoferezy [68,45]	41
Tabela 17. Koszty hospitalizacji związanej z chemioterapią pomostową w ramach programu lekowego	41
Tabela 18. Wyznaczenie minimalnego kosztu NFZ za 1 miligram substancji czynnej w oparciu o aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia [39].....	42
Tabela 19. Zestawienie dotyczące dawkowania oraz kosztów leczenia pacjentów chemioterapią pomostową zgodnie z danymi z modelu [14]	43
Tabela 20. Koszty hospitalizacji związanej z chemioterapią limfodeplecyjną w ramach programu lekowego.....	43
Tabela 21. Zestawienie dotyczące dawkowania oraz kosztów leczenia pacjentów chemioterapią limfodeplecyjną	44
.....	44
.....	45
.....	45
Tabela 25. Wyznaczenie kosztu NFZ produktu Blincyto (blinatumomab) w oparciu o aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia	47
Tabela 26. Zestawienie dotyczące dawkowania oraz kosztów leczenia pacjentów blinatumomabem	47
Tabela 27. Koszty hospitalizacji związanej z podaniem schematu z wykorzystaniem blinatumomabu	47
Tabela 28. Koszty monitorowania i diagnostyki u pacjentów leczonych schematem z wykorzystaniem blinatumomabu i pozostających w stanie remisji.....	48
Tabela 29. Koszty przeszczepu autoSCT i alloSCT	48
Tabela 30. Koszt leczenia paliatywnego.....	49
Tabela 31. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	50
Tabela 32. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu	53

Tabela 33. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania Kymriah® vs Blinatumomab.....	56
Tabela 34. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania Kymriah® vs Blinatumomab –perspektywa NFZ.....	56
Tabela 35. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej –perspektywa płatnika publicznego (NFZ)	57
Tabela 36. Podsumowanie parametrów wykorzystanych w ramach PSA [14]	58
Tabela 37. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania Kymriah vs Blinatumomab	59
Tabela 38. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i> (wyszukiwanie zakończone 18.03.2020 r.).....	64
Tabela 39. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Cochrane</i> (wyszukiwanie zakończone 18.03.2020 r.).....	64
Tabela 40. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>CRD</i> (wyszukiwanie zakończone 18.03.2020 r.).....	64
Tabela 41. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu	65
Tabela 42. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i> (wyszukiwanie zakończone 10.08.2018 r.).....	68
Tabela 43. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>Cochrane</i> (wyszukiwanie zakończone 10.08.2018 r.).....	69
Tabela 44. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>CRD</i> (wyszukiwanie zakończone 10.08.2018 r.).....	69
Tabela 45. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu	71

5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

Wykres 1. Struktura drzewa decyzyjnego w modelu ekonomicznym	12
Wykres 2. Struktura modelu zastosowanego w analizie	13
Wykres 3. Porównanie wyników spoolowanych danych dla Kymriah® vs blinatumomab (MT103-205) dla punktu końcowego prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego	21
Wykres 4. Porównanie wyników dla Kymriah® vs blinatumomab dla punktu końcowego odpowiedź na leczenie ogółem	25
	32
	34
	37
	39
	60
	61
	62
Wykres 12. Jakość życia związana ze zdrowiem pacjentów leczonych za pomocą tisagenlecleucelu w badaniu ELIANA.....	63
Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – a analizy ekonomiczne.....	65
Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności.....	71