

Oncaspar (pegaspargaza)
w leczeniu chłoniaków
nieziarnicznych (kody ICD- 10: C82,
C83, C84, C85), białaczki
limfatycznej (kod ICD-10: C91)
oraz białaczki szpikowej
(kod ICD-10: C92)
– analiza ekonomiczna

Institut Arcana

Ul. Plk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel./Fax: +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, grudzień 2018



Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza ekonomiczna

SPIS TREŚCI

Spis treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy	4
Indeks skrótów	5
Streszczenie	6
1. Analiza konsekwencji kosztów	8
1.1. Metodyka	8
1.1.1. Cel analizy.....	8
1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego	8
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. Modelowanie	12
1.3. Ocena wyników zdrowotnych	12
1.4. Ocena kosztów	12
1.5. Główne założenia analizy	13
1.6. Analiza kosztów	14
1.6.1. Koszty wnioskowanej technologii medycznej.....	14
1.6.2. Proponowany instrument dzielenia ryzyka.....	15
1.6.3. Koszty komparatora	15
1.7. Zużycie zasobów.....	15
1.7.1. Protokoły leczenia ALL i LBL w których występuje pegaspargaza.....	15
1.7.2. Powierzchnia ciała pacjentów	16
1.7.3. Dane dotyczące grup pacjentów	17
1.7.4. Dyskontynuacja leczenia pegaspargazą.....	17
1.7.5. Leczenie pegaspargazą wg protokołu PALG ALL7	18
1.7.1. Leczenie pegaspargazą wg protokołu AEIOP-BFM 2017	19
1.7.1. Leczenie pegaspargazą wg protokołu EURO-LB-02	19
1.7.1. Leczenie pegaspargazą wg protokołu IntReALL 2010.....	20
1.8. Zestawienie kosztów i konsekwencji.....	21
1.8.1. Analiza wrażliwości.....	24
1.9. Analiza progowa – zakres oszacowań	26
1.9.1. Wyniki analizy progowej.....	26
1.10. Przegląd analiz ekonomicznych.....	27
1.11. Ograniczenia analizy.....	28

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza ekonomiczna

1.12. Dyskusja i wnioski.....	28
2. Załączniki	30
2.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	30
2.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	31
2.1.2. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu	32
3. Piśmiennictwo	39
4. Spis tabel	42
5. Spis wykresów i diagramów.....	43

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza ekonomiczna

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Data zakończenia analizy: grudzień 2018 r.

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

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Plk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax: +48 12 263 60 38

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

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza ekonomiczna

INDEKS SKRÓTÓW

ALL	ostra białaczka limfoblastyczna (ang. <i>Acute lymphoblastic leukemia</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>)
CUR	współczynnik koszty-użyteczność (ang. <i>Cost-Utility Ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IU	Jednostki masy (ang. <i>international units</i>)
LBL	chłoniak limfoblastyczny (ang. <i>Lymphoblastic lymphoma</i>)
LY	Lata życia (ang. <i>Life years</i>)
LYS	Zaoszczędzone lata życia (ang. <i>Life years saved</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>)
pkt.	punkt
QALY	zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
r.	rok
r. ż.	rok życia
RSS	Instrument Podziału Ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza ekonomiczna

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności stosowania pegaspargazy (produktu leczniczego Oncaspar®) w leczeniu pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym guzkowym (grudkowym), chłoniakiem nieziarniczym rozlanym, obwodowym i skórny chłoniakiem z komórek T, innymi i nieokreślonymi postaciami chłoniaków nieziarniczych, białaczką limfatyczną oraz białaczką szpikową, finansowanego z środków płatnika publicznego w ramach kategorii dostępności refundacyjnej chemioterapii.

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

Metodyka i założenia

Ocenianą interwencją jest produkt leczniczy Oncaspar® 750 j/ml proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, zawierający pegaspargazę – kowalencyjny koniugat L-asparaginy pochodzącej z *Escherichia coli* z glikolem monometoksypolietylenowym.

Technologią opcjonalną dla analizowanej interwencji jest produkt leczniczy Oncaspar® 750 j/ml roztwór do wstrzykiwań i infuzji, zawierający pegaspargazę.

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych, w polskiej praktyce klinicznej pegaspargaza stosowana jest u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. *acute lymphoblastic leukemia*, ALL) [ICD-10 C91.0] oraz chłoniakiem limfoblastycznym (ang. *lymphoblastic lymphoma*, LBL) [C83.5]. W związku z powyższym w analizie zostały uwzględnione jedynie wskazania ICD-10 C91.0 oraz C83.5.

Wyniki wykonanej analizy efektywności klinicznej wskazują, że w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach informacji medycznej nie zidentyfikowano badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną podania nowej postaci farmaceutycznej produktu leczniczego Oncaspar® tj. proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji. Oznacza to równocześnie, że nie istnieją badania kliniczne porównujące interwencję i komparator. Brak dowodów naukowych uniemożliwia opracowanie analizy użyteczności kosztów, efektywności kosztów oraz minimalizacji kosztów, w związku z czym analiza ekonomiczna została ograniczona do analizy konsekwencji kosztów.

Ponieważ przeprowadzona analiza kliniczna nie zawiera danych o względnej skuteczności porównywanych interwencji, zestawienie efektów zdrowotnych zostało przeprowadzone w oparciu o:

- informacje zawarte w Charakterystyce produktu leczniczego Oncaspar® proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, Oncaspar®, roztwór do wstrzykiwań i infuzji.
- dodatkowo również w oparciu o wyniki raportowane w opublikowanych analizach ekonomicznych oceniających opłacalność pegaspargazy.

W przypadku zastąpienia produktu Oncaspar®, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 750 j.m./ml przez produkt Oncaspar® 750 j/ml proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji zmiane nie ulegną następujące koszty związane z terapią ALL i LBL: podania leku, diagnostyki i monitorowania leczenia, leczenia działań niepożądanych związanych z terapią, oraz koszty związane ze stosowaniem innych leków wymienionych w protokołach leczenia ALL i LBL. Wszystkie wymienione kategorie kosztów mają zatem charakter nieróżniący. Biorąc pod uwagę powyżej przedstawione okoliczności w analizie uwzględniono jedynie koszt substancji czynnej pegaspargazy.

Na potrzeby analizy ekonomicznej stworzono prosty kalkulator (arkusz kalkulacyjny *MS Excel*®) pozwalający oszacować koszty stosowania ocenionych technologii medycznych w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej oraz chłoniaka limfoblastycznego.

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia). Porównywane technologie lekowe są finansowane ze środków publicznych w ramach chemioterapii, w związku z czym świadczeniobiorca (pacjent) nie ponosi kosztów leczenia.

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników analizy przeprowadzono prostą analizę wrażliwości poprzez modyfikację wartości parametrów wpływających na wyniki analizy.

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza ekonomiczna

Wyniki analizy

Wyniki analizy ekonomicznej przedstawiono w formie tabelarycznej.

Tabela 1. Zestawienie konsekwencji/wyników zdrowotnych

Publikacja	Horyzont czasowy	Miara efektu zdrowotnego	Konsekwencje zdrowotne	
			Oncaspar® proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji	Oncaspar® roztwór do wstrzykiwań i infuzji
ChPL ("badanie 1") [21]	3-letni	EFS (95% CI)	83% (73%-93%)	Brak danych
ChPL ("badanie 1") [21]	5-letni	EFS (95% CI)	78% (67%-88%)	Brak danych
ChPL ("badanie 1") [21]	7-letni	EFS (95% CI)	75% (63%-87%)	Brak danych
ChPL ("badanie 2") [21]	3-letni	EFS (95% CI)	85,1% (72%-92%)	Brak danych
ChPL ("badanie 2") [21]	3-letni	OS (95% CI)	92,4% (81%-97%)	Brak danych
Basu 2017 [4]	dożywotni	QALY	17,3431 (brak informacji o stosowanym produkcie leczniczym)	
Kloos 2019 [14]	5-letni	EFS	88% (brak informacji o stosowanym produkcie leczniczym)	
Kloos 2019 [14]	5-letni	LYS (zdyskontowane 1,5%)	41,5 (brak informacji o stosowanym produkcie leczniczym)	

Tabela 2. Wyniki analizy kosztów: uśrednione koszty terapii pegaspargazą dla rozpatrywanych w analizie ścieżek terapeutycznych

Rozpoznanie i grupa wiekowa	Protokół leczenia	Koszty leczenia pegaspargazą [PLN]	
		Oncaspar® proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji	Oncaspar® roztwór do wstrzykiwań i infuzji
Wariant z RSS			
ALL - dorośli pacjenci	PALG ALL7	██████	8 309,98
ALL - pacjenci poniżej 18 roku życia	AEIOP-BFM 2017 -> IntReALL 2010	██████	17 203,97
LBL - dorośli pacjenci	PALG ALL7	██████	208,26
LBL - pacjenci poniżej 18 roku życia	EURO-LB-02 -> IntReALL 2010	██████	12 338,68
Wariant bez RSS			
ALL - dorośli pacjenci	PALG ALL7	11 668,08	8 309,98
ALL - pacjenci poniżej 18 roku życia	AEIOP-BFM 2017 -> IntReALL 2010	24 156,18	17 203,97
LBL - dorośli pacjenci	PALG ALL7	292,42	208,26
LBL - pacjenci poniżej 18 roku życia	EURO-LB-02 -> IntReALL 2010	17 324,80	12 338,68

Wnioski końcowe

Uwzględniając wnioskowany instrument dzielenia ryzyka, leczenie produktem Oncaspar® 750 j/ml proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji jest strategią tańszą niż terapia obecnie refundowanym produktem Oncaspar®, roztwór do wstrzykiwań i infuzji dla wszystkich rozpatrywanych protokołów leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej i chłoniaka limfoblastycznego stosowanych w polskiej praktyce klinicznej.

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych (kody ICD-10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza ekonomiczna

1. ANALIZA KONSEKWENCJI KOSZTÓW

1.1. Metodyka

1.1.1. Cel analizy

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności stosowania pegaspargazy (produktu leczniczego Oncaspar® proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji) w leczeniu pacjentów z chłoniakiem nieziarnicznym guzkowym (grudkowym), chłoniakiem nieziarnicznym rozlanym, obwodowym i skórny chłoniakiem z komórek T, innymi i nieokreślonymi postaciami chłoniaków nieziarnicznych, białaczką limfatyczną oraz białaczką szpikową, finansowanego w chemioterapii z środków płatnika publicznego.

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

1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Zgodnie z informacjami zawartymi w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia [20], substancja czynna pegaspargasum jest obecnie refundowana w następujących jednostkach chorobowych, według klasyfikacji ICD-10:

Tabela 3. Zakres wskazań objętych refundacją dla substancji czynnej pegaspargasum

Kod ICD-10	Nazwa ICD-10
C82	CHŁONIAK NIEZIARNICZY GUZKOWY (GRUDKOWY)
C82.0	Z MAŁYCH WPUKLONYCH (SZCZELINOWATYCH = CLEAVED) KOMÓREK, GUZKOWY
C82.1	MIESZANY Z MAŁYCH WPUKLONYCH (SZCZELINOWATYCH = CLEAVED) I WIELKICH KOMÓREK, GUZKOWY
C82.2	WIELKOMÓRKOWY, GUZKOWY
C82.7	INNE POSTACIE CHŁONIAKA NIEZIARNICZEGO GUZKOWEGO
C82.9	CHŁONIAK NIEZIARNICZY, NIEOKREŚLONY
C83	CHŁONIAKI NIEZIARNICZE ROZLANE
C83.0	Z MAŁYCH KOMÓREK (ROZLANY)
C83.1	Z MAŁYCH WPUKLONYCH (SZCZELINOWATYCH = CLEAVED) KOMÓREK (ROZLANY)
C83.2	MIESZANY Z DUŻYCH I MAŁYCH KOMÓREK (ROZLANY)
C83.3	WIELKOMÓRKOWY (ROZLANY)
C83.4	IMMUNOBLASTYCZNY (ROZLANY)
C83.5	LIMFOBLASTYCZNY (ROZLANY)
C83.6	NIEZRÓŻNICOWANY (ROZLANY)
C83.7	GUZ (CHŁONIAK) BURKITTA
C83.8	INNE POSTACIE ROZLANYCH CHŁONIAKÓW NIEZIARNICZYCH
C83.9	ROZLANY CHŁONIAK NIEZIARNICZY, NIEOKREŚLONY
C84	OBWODOWY I SKÓRNY CHŁONIAK Z KOMÓREK T
C84.0	ZIARNINIAK GRZYBIASTY
C84.1	CHOROBA SEZARY' EGO

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza ekonomiczna

Kod ICD-10	Nazwa ICD-10
C84.2	CHŁONIAK STREFY T
C84.3	CHŁONIAK LIMFOEPITELIOIDALNY
C84.4	OBWODOWY CHŁONIAK Z KOMÓREK T
C84.5	INNE I NIEOKREŚLONE CHŁONIAKI T
C85	INNE I NIEOKREŚLONE POSTACIE CHŁONIAKÓW NIEZIARNICZYCH
C85.0	MIĘSAK LIMFATYCZNY
C85.1	CHŁONIAK Z KOMÓREK B, NIEOKREŚLONY
C85.7	INNE OKREŚLONE POSTACIE CHŁONIAKA NIEZIARNICZEGO
C85.9	CHŁONIAK NIEZIARNICZY, NIEOKREŚLONY
C91	BIAŁACZKA LIMFATYCZNA
C91.0	OSTRA BIAŁACZKA LIMFOBLASTYCZNA
C91.1	PRZEWLEKŁA BIAŁACZKA LIMFOCYTOWA
C91.2	PODOSTRA BIAŁACZKA LIMFOCYTOWA
C91.3	BIAŁACZKA PROLIMFOCYTARNA
C91.4	BIAŁACZKA WŁOCHATOKOMÓRKOWA (HAIRY-CELL)
C91.5	BIAŁACZKA DOROSŁYCH Z KOMÓREK T
C91.7	INNA BIAŁACZKA LIMFATYCZNA
C91.9	BIAŁACZKA LIMFATYCZNA, NIEOKREŚLONA
C92	BIAŁACZKA SZPIKOWA
C92.0	OSTRA BIAŁACZKA SZPIKOWA
C92.1	PRZEWLEKŁA BIAŁACZKA SZPIKOWA
C92.2	PODOSTRA BIAŁACZKA SZPIKOWA
C92.3	MIĘSAK SZPIKOWY
C92.4	OSTRA BIAŁACZKA PROMIELOCYTOWA
C92.5	OSTRA BIAŁACZKA SZPIKOWO-MONOCYTOWA
C92.7	INNA BIAŁACZKA SZPIKOWA
C92.9	BIAŁACZKA SZPIKOWA, NIEOKREŚLONA

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych, w polskiej praktyce klinicznej pegaspargaza stosowana jest u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. *acute lymphoblastic leukemia*, ALL) [ICD-10 C91.0] oraz chłoniakiem limfoblastycznym (ang. *lymphoblastic lymphoma*, LBL) [C83.5], natomiast udział pozostałych wskazań wymienionych w załączniku C.48. w populacji pacjentów leczonych pegaspargazą jest marginalny [5]. W związku z powyższym w analizie zostały uwzględnione jedynie wskazania ICD-10 C91.0 oraz C83.5.

Ostre białaczki limfoblastyczne jak również chłoniaki limfoblastyczne określane są wspólnym mianem nowotworów z komórek prekursorowych limfocytów. Rozróżnienie ALL i LBL wiąże się ze stopniem nacieczenia szpiku, odpowiednio 20% lub więcej oraz poniżej 20%. Zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2016 roku obie postaci uważane są za tę samą jednostkę chorobową [3], jakkolwiek te ostatnie kwalifikowane są do innego kodu ICD-10: C83.5.

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza ekonomiczna

Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologię opcjonalną (ang. *comparator*), efekty zdrowotne (ang. *outcomes*).

Populacja (P)

Populację wnioskowaną stanowią dzieci i młodzież do 18 roku życia oraz osoby dorosłe z ostrą białaczką limfoblastyczną lub chłoniakiem limfoblastycznym, kwalifikujące się do leczenia.

Interwencja (I)

Ocenianą interwencją jest produkt leczniczy Oncaspar® 750 j/ml proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji. Substancją czynną ocenianego produktu jest kowalencyjny koniugat L-asparaginazy pochodzącej z *Escherichia coli* z glikolem monometoksypolietylenowym. Po rekonstytucji, 1 ml roztworu zawiera 750 jednostek pegaspargazy.[21]

W analizie założono wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Oncaspar® w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: chemioterapia. Ponadto wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Oncaspar®.

Produkt leczniczy Oncaspar zazwyczaj włącza się do leczenia jako część protokołów chemioterapii skojarzonej z zastosowaniem innych leków przeciwnowotworowych [21].

Szczegółowe informacje o technologii wnioskowanej przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego [10] oraz Analizie efektywności klinicznej [9].

Komparator (C)

Zgodnie z Wytycznymi HTA [1] komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Biorąc pod uwagę populację wnioskowaną dla produktu leczniczego Oncaspar®, wskazania refundacyjne dla obecnie finansowanej pegaspargazy, specyfikę działania L-asparaginaz oraz wymogi stawiane komparatorom (technologia, którą oceniana interwencja miałaby zastąpić w danym stanie klinicznym) jedynym potencjalnym komparatorem jest obecnie w Polsce finansowana pegaspargaza w postaci roztworu do wstrzykiwań i infuzji, (produkt Oncaspar®, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 750 j.m./ml).

Szczegółowe uzasadnienie wraz z opisem komparatora przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego [10].

Efekty zdrowotne (O)

Miarą efektów zdrowotnych związanych ze stosowaniem pegaspargazy w leczeniu ALL w przeprowadzonej analizie były lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *Quality Adjusted Life Years*), zyskane lata życia (LYG, ang. *Life Years Gained*) oraz zyskane lata życia bez zdarzeń klinicznych.

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 przygotowywanego raportu HTA.

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza ekonomiczna

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki wcześniej wykonanej Analizy efektywności klinicznej, przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [9].

1.1.4. Perspektywa

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia).

Porównywane technologie lekowe są finansowane ze środków publicznych w ramach chemioterapii, w związku z czym świadczeniobiorca (pacjent) nie ponosi kosztów leczenia. W związku z powyższym w niniejszej analizie perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna (NFZ+pacjenta) są tożsame.

Przyjęcie powyższej perspektywy analizy jest zgodne z *Rozporządzeniem 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* [26], zwanym dalej Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań.

1.1.5. Horyzont czasowy

Analiza kosztów obejmuje całość kosztów substancji czynnej pegaspargaza związanych z leczeniem ALL lub LBL. Zestawienie konsekwencji/wyników zdrowotnych przedstawiono w horyzoncie czasowym przyjętym w źródłach danych, z którego pochodzą wartości tych konsekwencji.

1.1.6. Dyskontowanie

W analizie kosztów przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% (w przypadku kosztów stosowania pegaspargazy po wznowie choroby założono, że leczenie będzie miało miejsce w drugim roku od rozpoczęcia terapii ALL lub LBL). Ze względu na przyjętą technikę analityczną oraz jakość włączonych do analizy dowodów naukowych nie było możliwe przeprowadzenie dyskontowania dla konsekwencji zdrowotnych. Wyniki zdrowotne przedstawiono zgodnie z wykorzystanymi źródłami danych, wraz z przyjętymi w nich stopami dyskontowymi.

1.1.7. Technika analityczna

Zgodnie z Wytycznymi HTA [1] analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. W przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie należy przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów. W przypadku braku możliwości opracowania analizy użyteczności kosztów, efektywności kosztów lub minimalizacji kosztów dopuszcza się przeprowadzenie jedynie analizy konsekwencji kosztów.

Wyniki wcześniej wykonanej Analizy efektywności klinicznej [9], wskazują, że w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach informacji medycznej nie zidentyfikowano badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną podania nowej postaci farmaceutycznej produktu leczniczego Oncaspar® tj. proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji. Oznacza to, zatem, iż nie istnieją badania kliniczne porównujące interwencję i komparator (produkty Oncaspar® 750 j/ml proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji oraz Oncaspar® 750 j.m./ml, roztwór do wstrzykiwań i infuzji).

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (kody ICD-10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza ekonomiczna

Brak dowodów naukowych uniemożliwia opracowanie analizy użyteczności kosztów, efektywności kosztów oraz minimalizacji kosztów, w związku z czym analiza ekonomiczna została ograniczona do analizy konsekwencji kosztów.

Jest to podejście zbieżne z Wytycznymi HTA [1], zgodnie z którymi analizę ekonomiczną można ograniczyć do analizy konsekwencji kosztów między innymi w przypadku braku wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorami. W sytuacji takiej należy dążyć do przedstawienia wyników zdrowotnych mierzonych we wspólnych jednostkach;; preferowane są QALY (ang. *Quality Adjusted Life Years*; lata życia skorygowane o jakość), LY (ang. *Life Years*, lata życia) lub inne jednostki naturalne. W takim przypadku nie jest zasadne wyznaczanie wartości inkrementalnych lub współczynników inkrementalnych [1].

1.2. Modelowanie

W związku z przyjętą techniką analityczną nie było konieczne przeprowadzenie modelowania.

1.3. Ocena wyników zdrowotnych

Ponieważ przeprowadzona analiza kliniczna [9] nie zawiera danych o względnej skuteczności porównywanych interwencji, zestawienie efektów zdrowotnych zostało przeprowadzone w oparciu o:

- informacje zawarte w Charakterystyce produktu leczniczego Oncaspar® proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji [21], Oncaspar, roztwór do wstrzykiwań i infuzji [22].
- dodatkowo również w oparciu o wyniki raportowane w opublikowanych analizach ekonomicznych oceniających opłacalność pegaspargazy. Strategia systematycznego wyszukiwania analiz ekonomicznych została przedstawiona w Rozdziale: 1.10 oraz w Załączniku 2.

1.4. Ocena kosztów

W przypadku zastąpienia produktu Oncaspar, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 750 j.m./ml przez produkt Oncaspar® 750 j/ml proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji zmianie nie ulegną następujące koszty związane z terapią ALL i LBL:

- Koszty podania leku
- Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- Koszty leczenia działań niepożądanych związanych z terapią,
- Koszty związane ze stosowaniem innych leków wymienionych w protokołach leczenia ALL i LBL.

Wszystkie wymienione kategorie kosztów mają zatem charakter nieróżniący. Jedynym kosztem różniącym pomiędzy ramieniem interwencji i komparatora jest koszt substancji czynnej pegaspargaza.

Biorąc pod uwagę powyżej przedstawione okoliczności w analizie uwzględniono jedynie koszt substancji czynnej pegaspargaza.

Na potrzeby analizy ekonomicznej stworzono prosty kalkulator (arkusz kalkulacyjny *MS Excel*®) pozwalający oszacować koszty stosowania ocenionych technologii medycznych w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej oraz chłoniaka limfoblastycznego.

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza ekonomiczna

W niniejszym dokumencie przedstawiono wartości zaokrąglone, w związku z czym mogą występować nieznaczne różnice pomiędzy wartościami w nim przedstawionymi a wartościami widocznymi w kalkulatorze, przy czym różnice te nie wpływają na poprawność przeprowadzonych obliczeń.

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy kosztów przeprowadzono prostą analizę wrażliwości, oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu związanych z metodyką i założeniami oraz ich wpływ na wyniki i wnioski analizy. Ponieważ analiza ekonomiczna wykonana została w formie porównania kosztów i efektów zdrowotnych, nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości (zgodnie z Wytocznymi HTA [1]).

W celu ujawnienia i korekty ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w kalkulatorze przeprowadzono walidację wewnętrzną kalkulatora poprzez:

- weryfikację poprawności wprowadzonych formuł matematycznych;
- wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości wraz z analizą czy uzyskane w ten sposób wyniki są prawidłowe;
- testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzaniu tych samych danych do modelu.

Walidacja zewnętrzna oszacowań, odnosząca się do zgodności ich wyników z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych dla porównania Oncaspar® 750 j/ml proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji vs Oncaspar, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 750 j.m./ml.

1.5. Główne założenia analizy

Poniżej przedstawiono podstawowe założenia przyjęte w analizie ekonomicznej:

- technologią opcjonalną względem produktu Oncaspar® 750 j/ml proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji jest produkt Oncaspar® roztwór do wstrzykiwań lub infuzji;
- w analizie uwzględniono jedynie koszt substancji czynnej pegaspargaza, gdyż pozostałe koszty mają charakter nieróżniący;
- wielkość dawki jednostkowej oraz liczbę dawek pegaspargazy przyjęto zgodnie z protokołami leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej i chłoniaka limfoblastycznego stosowanymi w polskiej praktyce klinicznej (AEIOP-BFM 2017 [18], PALG-ALL7 [25], IntReALL 2010 [13] oraz EURO-LB-02 [24]);
- Średnia powierzchnia ciała w populacji pediatrycznej wynosi 1 m² [18], natomiast w populacji dorosłych 1,79 m² (Sacco 2010 [27]);
- W oszacowaniach kosztów terapii uwzględniono dyskontynuację leczenia pegaspargazą związaną z wystąpieniem reakcji alergicznej lub cichej inaktywacji (która prowadzi do zamiany pegaspargazy na inną postać L-asparaginy – kryzantaspazę);
- Ponieważ przeprowadzona analiza kliniczna [9] nie zawiera danych o skuteczności produktu Oncaspar® proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji oraz o względnej skuteczności porównywanych interwencji, zestawienie efektów zdrowotnych zostało przeprowadzone w oparciu o informacje zawarte w Charakterystyce produktu leczniczego Oncaspar® proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji [21] oraz dodatkowo również w oparciu o wyniki raportowane w opublikowanych analizach ekonomicznych oceniających opłacalność pegaspargazy w leczeniu ALL lub LBL zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego.

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza ekonomiczna

- uwzględniając wymogi art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji [31] oraz Rozporządzenia w sprawie minimalnych wymagań [26] przeprowadzono dodatkowe oszacowania ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych porównywanych technologii medycznych a także analizę progową.

1.6. Analiza kosztów

1.6.1. Koszty wnioskowanej technologii medycznej

Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o objęcie finansowaniem z środków płatnika publicznego produktu Oncaspar® 750 j.m./ml, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji w ramach kategorii dostępności refundacyjnej chemioterapia z ceną zbytu netto na poziomie 6 669,50 PLN za opakowanie jednostkowe zawierające jedną fiolkę proszku. Ponadto wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Oncaspar®.

Poniższa tabela przedstawia wyliczenia dotyczące składowych kosztu produktu leczniczego Oncaspar®.

Tabela 4. Wyznaczenie kosztów jednostkowych produktu leczniczego Oncaspar®

Element informacji o produkcji leczniczym/składowa wyznaczenia kosztu	Opis składowej
Nazwa, postać i dawka produktu leczniczego	Oncaspar®, Pegaspargasum, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 750 j.m./ml
Zawartość opakowania jednostkowego	1 fiolka proszku
Zawartość substancji czynnej	jedna fiolka zawiera 3 750 j.m.
Liczba j.m./opakowanie jednostkowe	3 750
Cena zbytu netto	6 669,50 PLN
Urzędowa cena zbytu (cena zbytu netto powiększona o podatek od towarów i usług 8%)	7 203,06 PLN
Cena hurtowa brutto (urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową 5%) ¹	7 563,21 PLN
Założenia dotyczące grupy limitowej	nowa grupa limitowa
Wysokość limitu finansowania ²	7 563,21 PLN
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy ³	bezpłatny
Wnioskowany instrument podziału ryzyka	tak (szczegóły w rozdziale 1.6.2)
Kwota refundacji NFZ	7 563,21 PLN ██████████
Koszt jednostkowy (za j.m.) – perspektywa NFZ	2,02 PLN ██████████

¹ zgodnie z zapisami art. 7 ust. 1 Ustawy o refundacji [31];

² zgodnie z zapisami art. 15 ust. 9 Ustawy o refundacji [31];

³ zgodnie z zapisami art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji [31].

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza ekonomiczna

1.6.2. Proponowany instrument dzielenia ryzyka

1.6.3. Koszty komparatora

Koszty produktu leczniczego Oncaspar® roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 750 j.m./ml finansowanego z środków publicznych w ramach kategorii refundacyjnej chemioterapii (grupa limitowa 1033.0, Pegaspargasum), zostały zaczerpnięte z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [20].

Tabela 5. Koszty jednostkowe produktu leczniczego Oncaspar® roztwór do wstrzykiwań i infuzji

Produkt leczniczy	Liczba jednostek (j.m.) w opak.	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Koszt NFZ/jednostki (j.m.) [PLN]
Oncaspar, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 750 j.m./ml	3 750	5 130,00	5 386,50	bezpłatny	1,44

1.7. Zużycie zasobów

Oszacowanie zużycia zasobów przeprowadzono metodą kosztów ogólnych. Wycenę monetarną jednostek zużytych zasobów dokonano na podstawie aktualnych taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia (dotyczących świadczeń medycznych oraz leków).

1.7.1. Protokoły leczenia ALL i LBL w których występuje pegaspargaza

Protokoły stosowane w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną oraz chłoniakiem limfoblastycznym w warunkach polskich zostały zidentyfikowane w oparciu o wyniki nieopublikowanego raportu *Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej i chłoniaka limfoblastycznego u pacjentów dorosłych i pediatrycznych* [6], przeprowadzonego przez Cognosco w lutym 2018 roku. W badaniu uczestniczyło 30 lekarzy hematologów osobiście prowadzących pacjentów z ALL i chłoniakiem limfoblastycznym (LBL) (15 osób leczących dzieci i młodzież oraz 15 osób leczących dorosłych), posiadających co najmniej pięcioletnie doświadczenie oraz rozpoczynających leczenie 5 lub więcej pacjentów rocznie. Dane zostały zebrane metodą wywiadów bezpośrednich (FFI). Głównym celem badania było poznanie aktualnych, zachowań terapeutycznych hematologów zajmujących się leczeniem dzieci/młodzieży i pacjentów dorosłych z ALL oraz LBL, ze szczególnym uwzględnieniem stosowania przez nich pegylowanej asparaginazy [6].

1. W populacji pediatrycznej z ostrą białaczką limfoblastyczną podstawowym protokołem leczenia był schemat ALL IC-BFM 2009 ([6]. Od października 2018 roku został on zastąpiony przez protokół AEIOP-BFM 2017 (ramię standardowe) [18].

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza ekonomiczna

W protokole AEIOP-BFM 2017 leczenie (w tym liczba podań pegaspargazy) jest różnicowane ze względu na kwalifikację pacjentów do jednej z grup: wysokiego ryzyka (HR) oraz umiarkowanego i niskiego ryzyka (IR oraz SR) [18].

2. W populacji pediatrycznej z chłoniakiem limfoblastycznym podstawowym protokołem leczenia jest schemat EURO-LB-02 [REDACTED] [6].
3. W populacji pacjentów dorosłych podstawowym protokołem leczenia był schemat PALG ALL6 [REDACTED] [6]. Od lipca 2018 roku został on zastąpiony przez protokół PALG ALL7 [25].

Protokół PALG ALL7 składa się z kilku schematów, które stosuje się u pacjentów w zależności od wieku, obecności chromosomu Philadelphia, limfocytów B lub T [25]:

- PALG ALL7 Ph(-) <55 r.ż.
 - PALG ALL7 B Ph(-) <55 r.ż.
 - PALG ALL7 T <55 r.ż.
- PALG ALL7 Ph(-) >55 r.ż.
 - PALG ALL7 Ph(-) >55 r.ż.
 - PALG ALL7 T >55 r.ż.
- Leczenie nawrotów w ALL Ph(-) - PALG ALL7 Ph(-) Rel
- PALG ALL7 Ph(+) <55 r.ż.
- PALG ALL7 Ph(+) >55 r.ż.

W leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej pegaspargaza podawana jest w schematach PALG ALL7 Ph(-) <55 r.ż., PALG ALL7 Ph(-) >55 r.ż. oraz PALG ALL7 Ph(+) >55 r.ż. [25]. Chłoniak limfoblastyczny dla grup Ph(-) <55 r.ż. i Ph(-) >55 r.ż. leczony jest schematem intensywnym, na przykład hyperCVAD/MA [25], dlatego w analizie kosztów przyjęto stosowanie pegaspargazy w LBL wyłącznie w grupie Ph(+) >55 r.ż.

4. W populacji pediatrycznej z ostrą białaczką limfoblastyczną oraz z chłoniakiem limfoblastycznym jako schemat najczęściej stosowany po wznowie choroby wskazywano protokół IntReALL 2010 [6]. Natomiast nawrót u dorosłych może być leczony różnymi schematami i w tej grupie pacjentów leczenie z udziałem asparaginazy (w tym pegaspargazy) nie jest standardem postępowania u większości pacjentów [6, 25], dlatego w analizie kosztów nie uwzględniono terapii produktami Oncaspar® po wznowie choroby u pacjentów powyżej 18 roku życia.

W oparciu o wielkość dawki jednostkowej oraz liczbę dawek pegaspargazy wskazaną w wymienionych protokołach oszacowano koszty stosowania produktów Oncaspar® w warunkach polskich.

Finalne oszacowania przeprowadzono dla „uśrednionego” pacjenta leczonego danym protokołem, co oznacza, że koszty całkowite terapii zostały skorygowane odsetkami pacjentów otrzymujących schematy zawierające pegaspargazę.

1.7.2. Powierzchnia ciała pacjentów

W analizie przyjęto powierzchnię ciała pacjentów (BSA, ang. *Body Surface Area*) równą:

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza ekonomiczna

- [REDAKTOWANE]
- 1,79 m² w populacji dorosłych chorych w oparciu o publikację Sacco 2010 [27]

1.7.3. Dane dotyczące grup pacjentów

Podział pacjentów ze względu na grupę ryzyka (protokół pediatryczny) przedstawiono w poniższej tabeli zgodnie z wynikami badania COGNOSCO [6].

Tabela 6. Podział pacjentów ze względu na ryzyko nawrotu w populacji dzieci i młodzieży do 18 r.ż.

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]		[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Podział pacjentów ze względu na wiek i występowanie chromosomu Philadelphia (protokół leczenia dorosłych) przedstawiono w poniższej tabeli zgodnie z wynikami badania COGNOSCO [6].

Tabela 7. Podział pacjentów ze względu na grupę wiekową (subpopulacje 18-55 lat. oraz >55 lat) oraz występowanie chromosomu Philadelphia w populacji dorosłych chorych

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]				[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

W niniejszej analizie w populacji pediatrycznej rozważono wznowę choroby. W poniższej tabeli przedstawiono odsetki pacjentów, u których doszło do wznowy choroby w terapii ALL i LBL

Tabela 8. Odsetek pacjentów, u których nastąpiła wznowa choroby w populacji dzieci i młodzieży do 18 r.ż.

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

1.7.4. Dyskontynuacja leczenia pegaspargazą

Odsetek pacjentów, którzy zakończą leczenie pegaspargazą i rozpoczną leczenie innymi asparaginazami (zmiana terapii) przyjęto na podstawie:

- [REDAKTOWANE]
- założeń przyjętych w analizie wpływu na budżet [11] (brak dyskontynuacji leczenia pegaspargazą).

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfacyjnej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza ekonomiczna

1.7.5. Leczenie pegaspargazą wg protokołu PALG ALL7

Wielkości i liczby zużytych dawek pegaspargazy przypadających na pacjenta w populacji dorosłych chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną oraz chłoniakiem limfoblastycznym wyznaczono w oparciu o protokół PALG ALL7 [25]. W tabelach poniżej przedstawiono obliczenia kosztów jednostkowych dawek pegaspargazy w zależności od grupy pacjentów oraz kosztów całkowitych terapii.

Tabela 9. Zużycie zasobów: koszt jednostkowy/dawki pegaspargazy wg protokołu PALG w populacji dorosłych

Interwencja	Grupa pacjentów	Dawka jednostkowa [IU/m ²]	Całkowita dawka [j.m.]	Koszt jednostkowy/dawkę [PLN]
Ostra białaczka limfoblastyczna				
Interwencja – wariant z RSS	Ph(-) <55 r.ż., T<55 r.ż.,	2 000	3 580	■
	Ph(-) >55 r.ż., T>55 r.ż.,	1 000	1 790	■
	Ph(+) >55 r.ż.	1 000	1 790	■
Interwencja – wariant bez RSS	Ph(-) <55 r.ż., T<55 r.ż.,	2 000	3 580	7 220
	Ph(-) >55 r.ż., T>55 r.ż.,	1 000	1 790	3 610
	Ph(+) >55 r.ż.	1 000	1 790	3 610
Komparator	Ph(-) <55 r.ż., T<55 r.ż.,	2 000	3 580	5 142
	Ph(-) >55 r.ż., T>55 r.ż.,	1 000	1 790	2 571
	Ph(+) >55 r.ż.	1 000	1 790	2 571
Chłoniak limfoblastyczny				
Interwencja – wariant z RSS	Ph(+) >55 r.ż.	1 000	1 790	■
Interwencja – wariant bez RSS	Ph(+) >55 r.ż.	1 000	1 790	3 610
Komparator	Ph(+) >55 r.ż.	1 000	1 790	2 571

Tabela 10. Koszt całkowity pegaspargazy wg protokołu PALG w populacji dorosłych

Interwencja	Grupa pacjentów	Liczba podań/schemat	Koszt/terapię [PLN]	Odsetek pacjentów w protokole	Koszt całkowity [PLN]	Koszt całkowity z uwzględnieniem dyskontynuacji leczenia [PLN]
Ostra białaczka limfoblastyczna						
Interwencja – wariant z RSS	Ph(-) <55 r.ż., T<55 r.ż.,	3	15 424,08	■	■	■
	Ph(-) >55 r.ż., T>55 r.ż.,	3	7 712,04	■	■	■
	Ph(+) >55 r.ż.	2	5 141,36	■	■	■
Interwencja – wariant bez RSS	Ph(-) <55 r.ż., T<55 r.ż.,	3	21 661,04	■	■	■
	Ph(-) >55 r.ż., T>55 r.ż.,	3	10 830,52	■	■	■
	Ph(+) >55 r.ż.	2	7 220,35	■	■	■
Komparator	Ph(-) <55 r.ż., T<55 r.ż.,	3	15 426,94	■	■	■
	Ph(-) >55 r.ż., T>55 r.ż.,	3	7 713,47	■	■	■

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza ekonomiczna

	Ph(+) >55 r.ż.	2	5 142,31	■		
Chłoniak limfoblastyczny						
Interwencja – wariant z RSS	Ph(+) >55 r.ż.	3	7 712,04	■	■	■
Interwencja – wariant bez RSS	Ph(+) >55 r.ż.	3	10 830,52	■	■	■
Komparator	Ph(+) >55 r.ż.	3	7 713,47	■	■	■

1.7.1. Leczenie pegaspargazą wg protokołu AEIOP-BFM 2017

Wielkości i liczby zużytych dawek pegaspargazy przypadających na pacjenta w populacji pediatrycznej z ostrą białaczką limfoblastyczną wyznaczono w oparciu o protokół AEIOP-BFM 2017 [18]. W tabelach poniżej przedstawiono obliczenia kosztów jednostkowych dawek pegaspargazy w zależności od grupy pacjentów oraz kosztów całkowitych terapii.

Tabela 11. Zużycie zasobów: koszt jednostkowy/dawki pegaspargazy wg protokołu AEIOP-BFM 2017 w populacji pediatrycznej

Interwencja	Grupa pacjentów	Dawka jednostkowa [IU/m ²]	Całkowita dawka [j.m.]	Koszt jednostkowy/dawkę [PLN]
Ostra białaczka limfoblastyczna				
Interwencja – wariant z RSS	SR oraz IR	2 500	2 500	■
	HR	2 500	2 500	■
Interwencja – wariant bez RSS	SR oraz IR	2 500	2 500	5 042
	HR	2 500	2 500	5 042
Komparator	SR oraz IR	2 500	2 500	3 591
	HR	2 500	2 500	3 591

Tabela 12. Koszt całkowity pegaspargazy wg protokołu AEIOP-BFM 2017 w populacji pediatrycznej

Interwencja	Grupa pacjentów	Liczba podań/schemat	Koszt/terapię [PLN]	Odsetek pacjentów w protokole	Koszt całkowity [PLN]	Koszt całkowity z uwzględnieniem dyskontynuacji leczenia [PLN]
Ostra białaczka limfoblastyczna						
Interwencja – wariant z RSS	SR oraz IR	3	10 771,01	■	■	■
	HR	7,5	26 927,52	■	■	■
Interwencja – wariant bez RSS	SR oraz IR	3	15 126,43	■	■	■
	HR	7,5	37 816,07	■	■	■
Komparator	SR oraz IR	3	10 773,00	■	■	■
	HR	7,5	26 932,50	■	■	■

1.7.1. Leczenie pegaspargazą wg protokołu EURO-LB-02

Wielkości i liczby zużytych dawek pegaspargazy przypadających na pacjenta w populacji pediatrycznej z ostrą białaczką limfoblastyczną wyznaczono w oparciu o protokół EURO-LB-02 [24]. W tabelach poniżej przedstawiono

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfaticznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza ekonomiczna

obliczenia kosztów jednostkowych dawek pegaspargazy w zależności od grupy pacjentów oraz kosztów całkowitych terapii. Ponieważ zgodnie z rozpatrywanym protokołem leczenie asparaginazą rozpoczynane jest jej natywną postacią, w kalkulacjach założono, że nadwrażliwość na tą formę asparaginazy wystąpi w okresie podania jej pierwszych czterech dawek, co oznacza konieczność otrzymania przez pacjenta trzech dawek pegaspargazy.

Tabela 13. Zużycie zasobów: koszt jednostkowy/dawki pegaspargazy wg protokołu EURO-LB-02 w populacji pediatrycznej

Interwencja	Dawka jednostkowa [IU/m ²]	Całkowita dawka [j.m.]	Koszt jednostkowy/dawkę [PLN]
Chłoniak limfoblastyczny			
Interwencja – wariant z RSS	2 500	2 500	█
Interwencja – wariant bez RSS	2 500	2 500	5 042
Komparator	2 500	2 500	3 591

Tabela 14. Koszt całkowity pegaspargazy wg protokołu EURO-LB-02 w populacji pediatrycznej

Interwencja	Liczba podań/schemat	Koszt/terapię [PLN]	Odsetek pacjentów w protokole	Koszt całkowity [PLN]	Koszt całkowity z uwzględnieniem dyskontynuacji leczenia [PLN]
Chłoniak limfoblastyczny					
Interwencja – wariant z RSS	3	10 771,01	100%	10 771,01	█
Interwencja – wariant bez RSS	3	10 773,00	100%	10 773,00	10 413,90
Komparator	3	15 126,43	100%	15 126,43	14 622,21

1.7.1. Leczenie pegaspargazą wg protokołu IntReALL 2010

Wielkości i liczby zużytych dawek pegaspargazy przypadających na pacjenta ze wznową ALL lub LBL w populacji pediatrycznej wyznaczono w oparciu o protokół IntReALL 2010 [13]. W tabelach poniżej przedstawiono obliczenia kosztów jednostkowych dawek pegaspargazy w zależności od grupy pacjentów oraz kosztów całkowitych terapii.

Tabela 15. Zużycie zasobów: koszt jednostkowy/dawki pegaspargazy wg protokołu IntReALL 2010 w populacji pediatrycznej

Interwencja	Grupa pacjentów	Dawka jednostkowa [IU/m ²]	Całkowita dawka [j.m.]	Koszt jednostkowy/dawkę [PLN]
Ostra białaczka limfoblastyczna				
Interwencja – wariant z RSS	SR oraz IR	2 500	2 500	█
	HR	2 500	2 500	█
Interwencja – wariant bez RSS	SR oraz IR	2 500	2 500	5 042
	HR	2 500	2 500	5 042
Komparator	SR oraz IR	2 500	2 500	3 591
	HR	2 500	2 500	3 591

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza ekonomiczna

Tabela 16. Koszt całkowity pegaspargazy wg protokołu IntReALL 2010 w populacji pediatrycznej

Interwencja	Grupa pacjentów	Liczba podań/schemat	Koszt/terapię [PLN]	Odsetek pacjentów w protokole	Koszt całkowity [PLN]	Koszt całkowity z uwzględnieniem dyskontynuacji leczenia [PLN]
Ostra białaczka limfoblastyczna						
Interwencja – wariant z RSS	SR oraz IR	9	45 379,28	■	■	Założono, że dyskontynuacja nie będzie miała miejsca po wznowieniu choroby (przypadki nadwrażliwości na pegaspargazę lub cichej inaktywacji wystąpią w pierwszej linii leczenia)
	HR	5	25 210,71	■	■	
Interwencja – wariant bez RSS	SR oraz IR	9	32 319,00	■	■	
	HR	5	17 955,00	■	■	
Komparator	SR oraz IR	9	32 313,02	■	■	
	HR	5	17 951,68	■	■	

1.8. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W poniższej tabeli zestawiono konsekwencje zdrowotne pegaspargazy zidentyfikowane na podstawie Charakterystyk produktów leczniczych Oncaspar® [22, 21] oraz wyników raportowanych w opublikowanych analizach ekonomicznych dostępnych w postaci pełnych tekstów lub abstraktów, oceniających opłacalność pegaspargazy w leczeniu ALL lub LBL (włączonych do przeglądu systematycznego). Konsekwencje zdrowotne przedstawiono w postaci: przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS; ang. *Event Free Survival*), przeżycia całkowitego – (OS; ang. *Overall Survival*), zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY; ang. *Quality Adjusted Life Years*), oraz zaoszczędzonych lat życia (LYS; ang. *Life Years Saved*).

Tabela 17. Zestawienie konsekwencji/wyników zdrowotnych

Publikacja	Interwencja	Horyzont czasowy	Miara efektu zdrowotnego	Konsekwencje zdrowotne	
				Oncaspar® proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji	Oncaspar® roztwór do wstrzykiwań i infuzji
ChPL (badanie CCG-1962) [21]	pegaspargaza	3-letni	EFS (95% CI)		83% (73%-93%)
ChPL (badanie CCG-1962) [21]	pegaspargaza	5-letni	EFS (95% CI)	Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Oncaspar® proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji oceniano na podstawie trzech badań klinicznych wykorzystujących produkt leczniczy Oncaspar, roztwór do wstrzykiwań lub do infuzji [21]	78% (67%-88%)
ChPL (badanie CCG-1962) [21]	pegaspargaza	7-letni	EFS (95% CI)		75% (63%-87%)
ChPL (badanie AALL07P4) [21]	pegaspargaza	4-letni	EFS (95% CI)		81,8% (62,9%-91,7%)
ChPL (badanie AALL07P4) [21]	pegaspargaza	4-letni	OS (95% CI)	Dane zostały przedstawione w kolumnie po prawej stronie tabeli.	90,4% (78,5%-95,9%)
ChPL (badanie DFCI 11-001) [21]	pegaspargaza	roczny	EFS (95% CI)		98,0% (92,3%-99,5%)

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza ekonomiczna

Publikacja	Interwencja	Horyzont czasowy	Miara efektu zdrowotnego	Konsekwencje zdrowotne	
				Oncaspar® proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji	Oncaspar® roztwór do wstrzykiwań i infuzji
ChPL (badanie DFCI 11-001) [21]	pegaspargaza	roczny	OS (95% CI)		100,0% (100%-100%)
Basu 2017 [4]	pegaspargaza -> kryzantaspaza	dożywotni	QALY	17,3431 (brak informacji o stosowanym produkcie leczniczym)	
Kloos 2019 [14]	pegaspargaza po natywnej asparaginazie	5-letni	EFS	88% (brak informacji o stosowanym produkcie leczniczym)	
Kloos 2019 [14]	pegaspargaza po natywnej asparaginazie	5-letni	LYS (zdyskontowane 1,5%)	41,5 (brak informacji o stosowanym produkcie leczniczym)	

W oparciu o przeprowadzoną analizę kosztów leczenia pegaspargazą w ramach protokołów stosowanych w polskiej praktyce klinicznej zaprezentowano zestawienie kosztów terapii interwencją i komparatorem, tj. produktami Oncaspar® proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji oraz Oncaspar® roztwór do wstrzykiwań i infuzji. Wyniki rozpatrywano w wariantach z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia wnioskowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 18. Zestawienie kosztów leczenia pegaspargazą w poszczególnych protokołach stosowanych w leczeniu ALL i LBL: wariant z RSS

Protokół leczenia	Koszty leczenia pegaspargazą [PLN]	
	Interwencja	Komparator
Ostra białaczka limfoblastyczna – dorośli pacjenci		
PALG ALL7 B Ph(-) <55 rż oraz T<55 rż	██████	██████
PALG ALL7 B Ph(-) >55 rż oraz T>55 rż	██████	██████
PALG ALL7 B Ph(+) >55 rż	██████	██████
PALG ALL7 B Ph(+) <55 rż	brak leczenia pegaspargazą	brak leczenia pegaspargazą
Chłoniak limfoblastyczny – dorośli pacjenci		
PALG ALL7 B Ph(-) <55 rż oraz T<55 rż	brak leczenia pegaspargazą	brak leczenia pegaspargazą
PALG ALL7 B Ph(-) >55 rż oraz T>55 rż	brak leczenia pegaspargazą	brak leczenia pegaspargazą
PALG ALL7 B Ph(+) >55 rż	██████	██████
PALG ALL7 B Ph(+) <55 rż	brak leczenia pegaspargazą	brak leczenia pegaspargazą
Ostra białaczka limfoblastyczna –pacjenci poniżej 18 roku życia		
AEIOP-BFM 2017 grupa wysokiego ryzyka (HR) -> IntReALL 2010 po wznowie	██████	██████
AEIOP-BFM 2017 grupa niskiego i umiarkowanego ryzyka (SR/IR) -> IntReALL 2010 po wznowie	██████	██████
Chłoniak limfoblastyczny – pacjenci poniżej 18 roku życia		
EURO-LB-02 -> IntReALL 2010 po wznowie	██████	██████

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków niezziarnicznych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza ekonomiczna

Tabela 21. Wyniki analizy kosztów: uśrednione koszty terapii pegaspargazą dla rozpatrywanych w analizie ścieżek terapeutycznych: wariant bez RSS

Rozpoznanie i grupa wiekowa	Protokół leczenia	Koszty leczenia pegaspargazą [PLN]	
		Interwencja	Komparator
ALL - dorośli pacjenci	PALG ALL7	11 668,08	8 309,98
ALL - pacjenci poniżej 18 roku życia	AEIOP-BFM 2017 -> IntReALL 2010	24 156,18	17 203,97
LBL - dorośli pacjenci	PALG ALL7	292,42	208,26
LBL - pacjenci poniżej 18 roku życia	EURO-LB-02 -> IntReALL 2010	17 324,80	12 338,68

1.8.1. Analiza wrażliwości

W celu oszacowania wpływu alternatywnych założeń na uzyskane w analizie kosztów wyniki, przeprowadzono prostą jednokierunkową analizę wrażliwości. W poniższej tabeli przedstawiono parametry użyte w analizie podstawowej oraz testowane w analizie wrażliwości.

Tabela 22. Zestawienie parametrów testowanych w analizie wrażliwości

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartości w analizie wrażliwości	Komentarz/Źródło danych
BSA w populacji pediatrycznej	■	0,753 m ² 1,138 m ²	W analizie wrażliwości przyjęto średnie BSA w populacji polskiej dla dziecka w wieku 4 lata oraz 9 lat w oparciu o publikację GUS [0], z wykorzystaniem równania Haycock'a
BSA w populacji dorosłych	1,79 m ²	1,83 m ²	Na podstawie publikacji Wallington 2013 [36]
Odsetek pacjentów, którzy zakończą leczenie pegaspargazą (zmiana terapii) w populacji pediatrycznej	■	0% 20,59%	W analizie wrażliwości testowano wariant o charakterze maksymalnym bez dyskontynuacji leczenia oraz o charakterze minimalnym na podstawie publikacji Salzer 2007 [28]
Odsetek pacjentów, którzy zakończą leczenie pegaspargazą (zmiana terapii) w populacji dorosłych	0%	10%	W analizie wrażliwości założono odsetek dyskontynuacji w populacji dorosłych taki sam jak w populacji pediatrycznej
Koszt produktu Oncaspar proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji: import docelowy	Cena hurtowa brutto: 7 563,21 PLN	■	W analizie wrażliwości przyjęto cenę zgodnie z jednym ze scenariuszy analizy wpływu na budżet [11] (wariant bez RSS)
Dyskontowanie	5%	0%	Brak dyskutowania kosztów terapii po wznowie choroby

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w kolejnych tabelach.

Tabela 23. Wyniki analizy wrażliwości: wariant z RSS

Rozpoznanie i grupa wiekowa	Protokół leczenia	Koszty leczenia pegaspargazą [PLN]	
		Interwencja	Komparator
BSA w populacji pediatrycznej 0,753 m ²			
ALL - pacjenci poniżej 18 roku życia	AEIOP-BFM 2017 -> IntReALL 2010	■	12 954,59
LBL - pacjenci poniżej 18 roku życia	EURO-LB-02 -> IntReALL 2010	■	9 291,02
BSA w populacji pediatrycznej 1,138 m ²			
ALL - pacjenci poniżej 18 roku życia	AEIOP-BFM 2017 -> IntReALL 2010	■	19 578,12

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza ekonomiczna

Rozpoznanie i grupa wiekowa	Protokół leczenia	Koszty leczenia pegaspargazą [PLN]	
		Interwencja	Komparator
LBL - pacjenci poniżej 18 roku życia	EURO-LB-02 -> IntReALL 2010	■	14 041,41
BSA w populacji dorosłych			
ALL - dorośli pacjenci	PALG ALL7	■	8 495,67
LBL - dorośli pacjenci	PALG ALL7	■	212,92
Odsetek pacjentów, którzy zakończą leczenie pegaspargazą (zmiana terapii) w populacji pediatrycznej: 0%			
ALL - pacjenci poniżej 18 roku życia	AEIOP-BFM 2017 -> IntReALL 2010	■	17 950,90
LBL - pacjenci poniżej 18 roku życia	EURO-LB-02 -> IntReALL 2010	■	12 697,78
Odsetek pacjentów, którzy zakończą leczenie pegaspargazą (zmiana terapii) w populacji pediatrycznej: 20,59%			
ALL - pacjenci poniżej 18 roku życia	AEIOP-BFM 2017 -> IntReALL 2010	■	16 412,97
LBL - pacjenci poniżej 18 roku życia	EURO-LB-02 -> IntReALL 2010	■	11 958,39
Odsetek pacjentów, którzy zakończą leczenie pegaspargazą (zmiana terapii) w populacji dorosłych: 10%			
ALL - dorośli pacjenci	PALG ALL7	■	8 052,86
LBL - dorośli pacjenci	PALG ALL7	■	201,32
Dyskontowanie 0%			
LBL - pacjenci poniżej 18 roku życia	EURO-LB-02 -> IntReALL 2010	■	17 368,95
ALL - pacjenci poniżej 18 roku życia	AEIOP-BFM 2017 -> IntReALL 2010	■	12 434,91

Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości: wariant bez RSS

Rozpoznanie i grupa wiekowa	Protokół leczenia	Koszty leczenia pegaspargazą [PLN]	
		Interwencja	Komparator
BSA w populacji pediatrycznej 0,753 m ²			
ALL - pacjenci poniżej 18 roku życia	AEIOP-BFM 2017 -> IntReALL 2010	18 189,61	12 954,59
LBL - pacjenci poniżej 18 roku życia	EURO-LB-02 -> IntReALL 2010	13 045,57	9 291,02
BSA w populacji pediatrycznej 1,138 m ²			
ALL - pacjenci poniżej 18 roku życia	AEIOP-BFM 2017 -> IntReALL 2010	27 489,74	19 578,12
LBL - pacjenci poniżej 18 roku życia	EURO-LB-02 -> IntReALL 2010	19 715,62	14 041,41
BSA w populacji dorosłych			
ALL - dorośli pacjenci	PALG ALL7	11 928,82	8 495,67
LBL - dorośli pacjenci	PALG ALL7	298,96	212,92
Odsetek pacjentów, którzy zakończą leczenie pegaspargazą (zmiana terapii) w populacji pediatrycznej: 0%			
ALL - pacjenci poniżej 18 roku życia	AEIOP-BFM 2017 -> IntReALL 2010	25 204,95	17 950,90
LBL - pacjenci poniżej 18 roku życia	EURO-LB-02 -> IntReALL 2010	17 829,01	12 697,78
Odsetek pacjentów, którzy zakończą leczenie pegaspargazą (zmiana terapii) w populacji pediatrycznej: 20,59%			
ALL - pacjenci poniżej 18 roku życia	AEIOP-BFM 2017 -> IntReALL 2010	23 045,54	16 412,97
LBL - pacjenci poniżej 18 roku życia	EURO-LB-02 -> IntReALL 2010	16 790,84	11 958,39

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza ekonomiczna

Rozpoznanie I grupa wiekowa	Protokół leczenia	Koszty leczenia pegaspargazą [PLN]	
		Interwencja	Komparator
Odsetek pacjentów, którzy zakończą leczenie pegaspargazą (zmiana terapii) w populacji dorosłych: 10%			
ALL - dorośli pacjenci	PALG ALL7	11 307,06	8 052,86
LBL - dorośli pacjenci	PALG ALL7	282,68	201,32
Koszt produktu Oncaspar proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji: import docelowy			
ALL - dorośli pacjenci	PALG ALL7	12 485,17	8 309,98
ALL - pacjenci poniżej 18 roku życia	AEIOP-BFM 2017 -> IntReALL 2010	25 847,79	17 203,97
LBL - dorośli pacjenci	PALG ALL7	292,42	208,26
LBL - pacjenci poniżej 18 roku życia	EURO-LB-02 -> IntReALL 2010	17 514,06	12 338,68
Dyskontowanie 0%			
LBL - pacjenci poniżej 18 roku życia	EURO-LB-02 -> IntReALL 2010	24 387,83	17 368,95
ALL - pacjenci poniżej 18 roku życia	AEIOP-BFM 2017 -> IntReALL 2010	17 459,93	12 434,91

1.9. Analiza progowa – zakres oszacowań

Dla porównania Oncaspar® proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji vs Oncaspar® roztwór do wstrzykiwań i infuzji zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji [31] (brak randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości technologii ocenianej nad technologią opcjonalną), stąd analiza ekonomiczna powinna zawierać:

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

Ze względu na brak prób klinicznych włączonych do analizy klinicznej, na podstawie których istniałaby możliwość oszacowania wyników zdrowotnych w postaci QALY dla interwencji i komparatora w kalkulacjach wielkość efektów zdrowotnych przyjęto w oparciu o wyniki publikacji Basu 2017 [4] (17,3431 QALY), przedstawione w zestawieniu konsekwencji zdrowotnych w bieżącej analizie. Założono jednakowe wartości QALY dla obu rozpatrywanych produktów leczniczych.

1.9.1. Wyniki analizy progowej

Wyniki analizy progowej przedstawiono w kolejnej tabeli. Progowa cena zbytu netto wnioskowanej technologii pozostaje bez zmian dla wszystkich wariantów analizy wrażliwości.

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza ekonomiczna

Tabela 25. Wyniki analizy kosztów: uśrednione koszty terapii pegaspargazą dla rozpatrywanych w analizie ścieżek terapeutycznych: wariant bez RSS

Rozpoznanie i grupa wiekowa	Protokół leczenia	Współczynniki koszt/efekt [PLN/QALY]		Progowa cena zbytu netto Oncaspar® 750 j/ml proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji [PLN]
		Interwencja	Komparator	
Wariant z RSS				
ALL - dorośli pacjenci	PALG ALL7	■	479,15	■
ALL - pacjenci poniżej 18 roku życia	AEIOP-BFM 2017 -> IntReALL 2010	■	991,98	■
LBL - dorośli pacjenci	PALG ALL7	■	12,01	■
LBL - pacjenci poniżej 18 roku życia	EURO-LB-02 -> IntReALL 2010	■	711,45	■
Wariant bez RSS				
ALL - dorośli pacjenci	PALG ALL7	672,78	479,15	4 750,00
ALL - pacjenci poniżej 18 roku życia	AEIOP-BFM 2017 -> IntReALL 2010	1 392,84	991,98	4 750,00
LBL - dorośli pacjenci	PALG ALL7	16,86	12,01	4 750,00
LBL - pacjenci poniżej 18 roku życia	EURO-LB-02 -> IntReALL 2010	998,94	711,45	4 750,00

1.10. Przegląd analiz ekonomicznych

Przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania interwencji w ocenianej populacji pacjentów. Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,
- The Cochrane Library,
- Embase.

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

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych w analizowanym wskazaniu, w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych *MeSH* (*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.

Kryterium włączenia zdefiniowano jako publikacje opisujące wyniki analiz ekonomicznych (typ badań), oceniające opłacalność stosowania produktu Oncaspar® 750 j/ml proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji (interwencja) stosowanego jako element skojarzonego leczenia ALL i LBL u dzieci i młodzieży od urodzenia do 18 r. ż. oraz u dorosłych (populacja).

Kryterium wyłączenia określono jako publikacje nie będące analizami ekonomicznymi oraz analizy ekonomiczne opisujące leczenie ALL i LBL bez raportowania kosztów związanych z terapią produktem Oncaspar®.

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza ekonomiczna

Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych w poszczególnych bazach, diagram prezentujący wyniki wyszukiwania analiz oraz charakterystykę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono w rozdziałach: 2.1, 2.1.1 oraz 2.1.2.

Ponieważ nie odnaleziono opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii (Oncaspar® 750 j/ml proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji) z kosztami i efektami technologii opcjonalnej (Oncaspar® 750 j.m./ml, roztwór do wstrzykiwań i infuzji) w populacji wskazanej we wniosku, do przeglądu systematycznego zdecydowano się włączyć wszystkie analizy ekonomiczne oceniające opłacalność stosowania pegaspargazy, co zostało uwzględnione w diagramie wyszukiwania analiz ekonomicznych.

1.11. Ograniczenia analizy

W związku z przyjętą techniką analityczną „nie jest zasadne wyznaczanie wartości inkrementalnych lub współczynników inkrementalnych” [1].

Pozostałe ograniczenia analizy związane są z faktem, iż przeprowadzona analiza kliniczna [2] nie zawiera danych o względnej skuteczności porównywanych interwencji, a zestawienie efektów zdrowotnych zostało przeprowadzone w oparciu o informacje zawarte w Charakterystyce produktu leczniczego Oncaspar® proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji [5], Oncaspar®, roztwór do wstrzykiwań i infuzji [5] oraz dodatkowo również w oparciu o wyniki raportowane w opublikowanych analizach ekonomicznych oceniających opłacalność pegaspargazy.

1.12. Dyskusja i wnioski

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych, w polskiej praktyce klinicznej pegaspargaza stosowana jest u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. *acute lymphoblastic leukemia*, ALL) [ICD-10 C91.0] oraz chłoniakiem limfoblastycznym (ang. *lymphoblastic lymphoma*, LBL) [C83.5]. W związku z powyższym w analizie zostały uwzględnione jedynie wskazania ICD-10 C91.0 oraz C83.5.

Wyniki wcześniej wykonanej analizy efektywności klinicznej wskazują [9], że w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach informacji medycznej nie zidentyfikowano badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną podania nowej postaci farmaceutycznej produktu leczniczego Oncaspar® tj. proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji. Oznacza to równocześnie, że nie istnieją badania kliniczne porównujące interwencję i komparator. Brak dowodów naukowych uniemożliwia opracowanie analizy użyteczności kosztów, efektywności kosztów oraz minimalizacji kosztów, w związku z czym analiza ekonomiczna została ograniczona do analizy konsekwencji kosztów.

Ponieważ przeprowadzona analiza kliniczna nie zawiera danych o względnej skuteczności porównywanych interwencji, zestawienie efektów zdrowotnych zostało przeprowadzone w oparciu o:

- informacje zawarte w Charakterystyce produktu leczniczego Oncaspar® proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji [21], Oncaspar, roztwór do wstrzykiwań i infuzji [22].
- dodatkowo również w oparciu o wyniki raportowane w opublikowanych analizach ekonomicznych oceniających opłacalność pegaspargazy.

Ponieważ nie odnaleziono opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii (Oncaspar® 750 j/ml proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji) z kosztami i efektami technologii opcjonalnej (Oncaspar® 750 j.m./ml, roztwór do wstrzykiwań i infuzji) w populacji wskazanej we wniosku, do przeglądu systematycznego zdecydowano się włączyć wszystkie analizy ekonomiczne oceniające opłacalność stosowania pegaspargazy.

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza ekonomiczna

Nie zidentyfikowano dowodów naukowych porównujących skuteczność rozpatrywanych interwencji, jednak biorąc pod uwagę, że zawierają one identyczną substancję czynną (pegaspargaza), różniąc się wyłącznie postacią farmaceutyczną (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji oraz roztwór do wstrzykiwań i infuzji) należy spodziewać się, że efekty zdrowotne związane z terapią produktem Oncaspar® 750 j/ml proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji będą jednakowe jak te związane z terapią produktem Oncaspar®, roztwór do wstrzykiwań i infuzji.

Wnioski końcowe

Uwzględniając wnioskowany instrument dzielenia ryzyka, leczenie produktem Oncaspar® 750 j/ml proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji jest strategią tańszą niż terapia obecnie refundowanym produktem Oncaspar®, roztwór do wstrzykiwań i infuzji dla wszystkich rozpatrywanych protokołów leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej i chłoniaka limfoblastycznego stosowanych w polskiej praktyce klinicznej.

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza ekonomiczna

2. ZAŁĄCZNIKI

2.1.Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższej tabeli przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania interwencji w ocenianej populacji pacjentów.

Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazach medycznych: Medline (przez Pubmed), The Cochrane Library, Embase

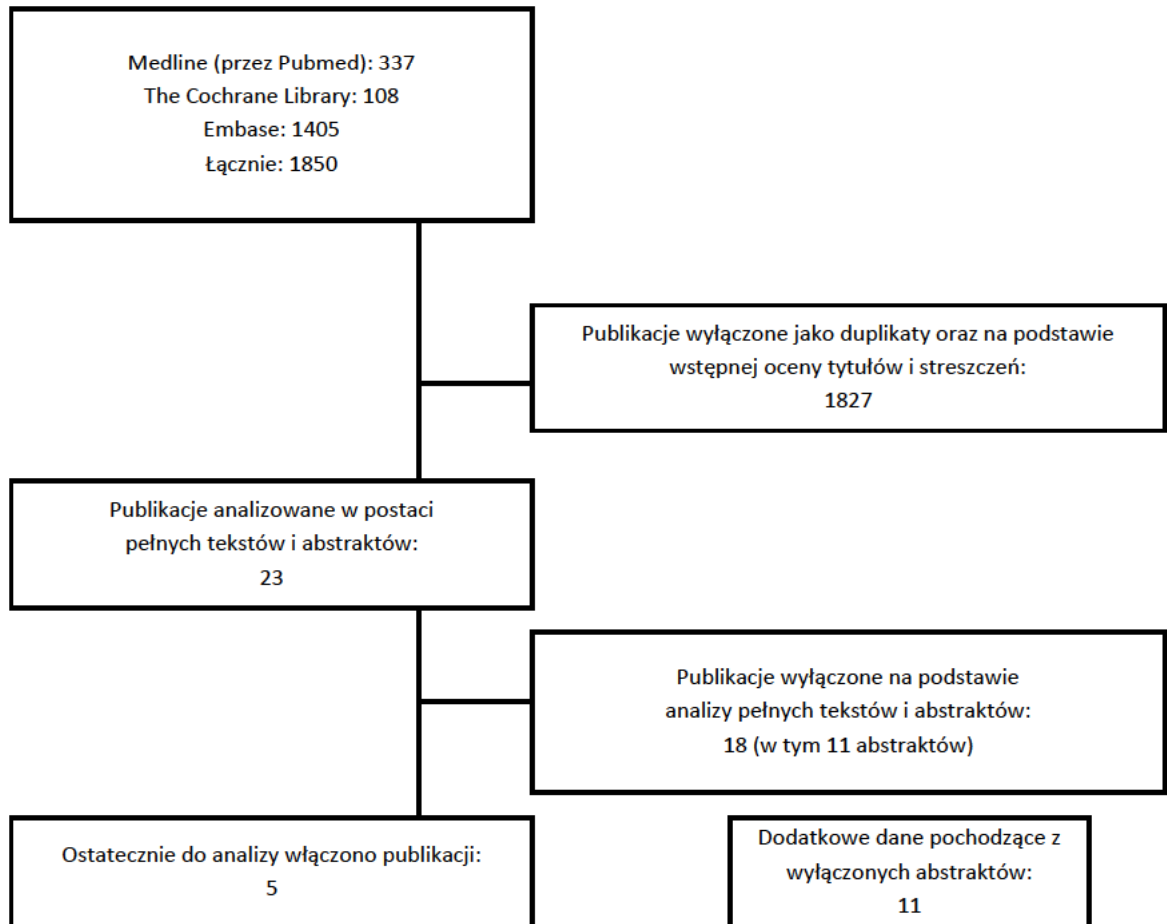
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania		
		<i>Medline (przez Pubmed)</i> <i>(wyszukiwanie zakończone</i> <i>18.12.2018 r.)</i>	<i>The Cochrane Library</i> <i>(wyszukiwanie zakończone</i> <i>18.12.2018 r.)</i>	<i>Embase</i> <i>(wyszukiwanie zakończone</i> <i>4.12.2018 r.)</i>
1.	Pegaspargase [MESH, Emtree]	200	71	1 244
2.	'polyethyleneglycol asparaginase'	0	0	0
3.	'pegylated L-asparaginase'	260	0	0
4.	'pegasparaginase'	18	28	46
5.	'pegylated AND asparaginase'	121	26	305
6.	oncaspar	254	9	307
7.	pegaspargase	250	71	211
8.	#1-7/OR	337	108	1 405

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza ekonomiczna

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



Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków niezrębnych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza ekonomiczna

2.1.2. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu

Tabela 27. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych
<p>Publikacja: Kloos RQH, Uyl-de Groot CA, van Litsenburg RRL, Kaspers GJL, Pieters R, van der Sluis IM. <i>A cost analysis of individualized asparaginase treatment in pediatric acute lymphoblastic leukemia</i> [15]</p>
<p>Interwencje: W badaniu rozważano następujące scenariusze leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> PEG-ASP (ALL-11) -> Erwinia-ASP [dawka PEG-ASP zindywidualizowana od 1500 IU/m²] PEG-ASP (ALL-11) [dawka PEG-ASP zindywidualizowana od 1500 IU/m²] (dla populacji bez reakcji alergicznej na PEG-ASP)
<p>Komparator:</p> <ol style="list-style-type: none"> Native ASP + PEG ASP -> Erwinia-ASP (ALL-10) [stała dawka PEG-ASP 1500 IU/m²] Native ASP + PEG ASP (ALL-10) [stała dawka PEG-ASP 1500 IU/m²] Hipotetyczny protokół ALL-11 ze stałą dawką PEG-ASP 1500 IU/m² (dla populacji bez reakcji alergicznej na PEG-ASP)
<p>Populacja:</p> <ol style="list-style-type: none"> Dzieci leczone protokołami Dutch Childhood Oncology Group ALL-11 lub ALL-10 Dzieci leczone protokołami Dutch Childhood Oncology Group ALL-11 lub ALL-10: populacja bez reakcji alergicznej na PEG-ASP (wykluczenie kosztów Erwinia-ASP)
<p>Technika analityczna: Analiza minimalizacji kosztów</p>
<p>Horyzont: 6 lat</p>
<p>Dyskontowanie: brak informacji</p>
<p>Kraj: Holandia</p>
<p>Waluta: \$ (dolar)</p>
<p>Perspektywa: brak informacji</p>
<p>Składowe koszty: koszty leków, koszty hospitalizacji, koszty ambulatoryjne, koszty testów laboratoryjnych, TDM</p>
<p>Punkty końcowe (kliniczne): Brak informacji (analiza kosztów)</p>
<p>Wyniki i wnioski: koszt leczenia z podziałem na scenariusze:</p>
<p>Koszty całkowite [\$]</p> <p>ALL-11: 29 048</p> <p>ALL-10: 41 960</p>
<p>Koszty całkowite [\$] populacja bez reakcji alergicznej na PEG-ASP</p> <p>ALL-11: 13 178</p> <p>ALL-10: 22 916</p> <p>ALL-11 (1500 IU/m²): 16 551</p>
<p>Publikacja: Kurre HA, Ettinger AG, Veenstra DL, Gaynon PS, Franklin J, Sencer SF, Reaman GH, Lange BJ, Holcenberg JS., <i>A Pharmacoeconomic Analysis of Pegaspargase Versus Native Escherichia Coli L-Asparaginase for the Treatment of Children With Standard-Risk, Acute Lymphoblastic Leukemia: The Children's Cancer Group Study (CCG-1962)</i> [16]</p>
<p>Interwencje: W badaniu rozważano następujące scenariusze leczenia:</p> <p>PEG-ASP (I)</p> <p>Native-ASP (C)</p>
<p>Populacja: Dzieci leczone w ramach Children's Cancer Group (CCG) study CCG-1962 – grupa standard risk (USA)</p>
<p>Technika analityczna: Analiza minimalizacji kosztów</p>
<p>Horyzont: Brak zdefiniowanego horyzontu</p>
<p>Dyskontowanie: brak informacji</p>
<p>Kraj: USA</p>
<p>Waluta: \$ (dolar)</p>
<p>Perspektywa: pacjenta, płatnika (społeczna)</p>
<p>Składowe koszty: koszty hospitalizacji, ambulatoryjne, leków, niemedyczne</p>
<p>Punkty końcowe (kliniczne): brak informacji</p>
<p>Wyniki i wnioski:</p>
<p>Koszty całkowite [\$]</p>
<p>Payer costs</p> <p>I: 34 104</p> <p>C: 33 437</p>
<p>Payer+nonmedical costs (societal costs)</p> <p>I: 36 746</p> <p>C: 36 734</p>

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków niezziarnicznych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza ekonomiczna

<p>Publikacja: <i>Tong WH, Van Der Sluis IM, Alleman C, Van Litsenburg RRL, Kaspers G, Pieters R, Uyl-de Groot CA. Cost-analysis of treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia with asparaginase preparations: the impact of expensive chemotherapy. Haematologica 2013; 98(5) [29] Cost-effectiveness of treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia with pegasparaginase and erwinia asparaginase: The impact of expensive chemotherapy (Abstrakt)[30]</i></p> <p>Interwencje: W badaniu rozważano następujące scenariusze leczenia: PEG-ASP -> Erwinia-ASP (I) Native-ASP -> Erwinia-ASP (C1) Native-ASP -> PEG-ASP -> Erwinia-ASP (C2)</p>
<p>Populacja: : Dzieci leczone protokołami Dutch Childhood Oncology Group (DCOG) ALL-10 (MRG)</p>
<p>Technika analityczna: Analiza minimalizacji kosztów Horyzont: 6 lat Dyskontowanie: brak informacji</p>
<p>Kraj: Holandia Waluta: \$ (dolar) Perspektywa: brak informacji</p>
<p>Składowe kosztów: koszty hospitalizacji, ambulatoryjne, leków, laboratoryjne, chemioterapii, produktów krwi, inne koszty medyczne</p>
<p>Punkty końcowe (kliniczne): Brak informacji</p>
<p>Wyniki i wnioski: Koszty całkowite [\$] I: 71 809 [71 810] C1: 103 474 C2: 70 402 „with new price of Erwinia-ASP” I: 100 199 C1: 190 284 C2: 103 089</p>
<p>Publikacja: <i>Kloos RQH, van Litsenburg RRL, Wolf S, Wismans L, Kaspers GJL, Uyl-de Groot CA, Pieters R, van der Sluis IM. A cost-effectiveness analysis of Erwinia asparaginase therapy in children with acute lymphoblastic leukemia [14]</i></p> <p>Interwencje: W badaniu rozważano następujące scenariusze leczenia:* Native-ASP -> PEG-ASP -> Erwinia-ASP Native-ASP -> PEG-ASP > brak leczenia</p>
<p>Populacja: Dzieci leczone protokołami Dutch Childhood Oncology Group ALL-10 lub ALL-11</p>
<p>Technika analityczna: Analiza efektywności kosztów Horyzont: 4 lata Dyskontowanie:</p>
<p>Kraj: Holandia Waluta: \$ (dolar) Perspektywa: brak informacji</p>
<p>Składowe kosztów: koszty hospitalizacji, ambulatoryjne, leków, laboratoryjne, chemioterapii, produktów krwi, chirurgiczne, TDM, inne koszty medyczne</p>
<p>Punkty końcowe (kliniczne): Brak informacji</p>
<p>Wyniki i wnioski: Koszty całkowite [\$] 175 632 (reakcja nadwrażliwości > Erwinia ASP) 40 925 (brak nadwrażliwości na PEG – ASP) 21 190 (reakcja nadwrażliwość - zatrzymanie leczenia)</p>
<p>Publikacja: <i>Van Litsenburg RR, Uyl-de Groot CA, Raat H, Kaspers GJ, Gemke RJ. Cost-effectiveness of treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia with chemotherapy only: The influence of new medication and diagnostic technology [33]</i></p> <p>Interwencje: W badaniu rozważano następujące scenariusze leczenia:** Native ASP + PEG ASP (ALL-10) (I) Native ASP (ALL-9) (C)</p>
<p>Populacja: Dzieci leczone protokołami Dutch Childhood Oncology Group ALL-10 lub ALL-9</p>
<p>Technika analityczna: Analiza efektywności kosztów Horyzont: Brak zdefiniowanego horyzontu Dyskontowanie: brak informacji</p>
<p>Kraj: Holandia</p>

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków niezziarnicznych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza ekonomiczna

Waluta: \$ (dolar)
Perspektywa: brak informacji
Składowe kosztów: koszty hospitalizacji, ambulatoryjne, leków, konsultacji medycznych, laboratoryjne, badań, testów diagnostycznych, transfuzji, zabiegów chirurgicznych
Punkty końcowe (kliniczne): EFS
Wyniki i wnioski:
Koszty całkowite [\$]
ALL-10: 163 350
ALL-9: 115 858
Koszt/LYS [\$ /life-year saved]
ALL-10: 2 655
ALL-9: 1 962
ICER [\$ /LYS]
ALL-10 vs ALL-9: 8 215
* interwencja nie jest zgodna z przyjętymi założeniami (PEG ASP dopiero w konsolidacji, wcześniej natywna ASP);
** interwencja nie jest zgodna z przyjętymi założeniami (PEG ASP w połączeniu z natywną ASP).

Z uwagi na niewielką liczbę odnalezionych publikacji analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania interwencji, przedstawiono dodatkowo informacje pochodzące z abstraktów, posterów konferencyjnych itp.

Tabela 28. Abstrakty analiz ekonomicznych oceniające opłacalność stosowania produktu Oncaspar®

Publikacja: Basu S, Lin PL, Saha V. <i>The cost-effectiveness of pegaspargase for the first-line treatment of acute lymphoblastic leukemia: A cost-utility analysis (Abstrakt) [4]</i>
Interwencje: W badaniu rozważano następujące scenariusze leczenia: PEG-ASP > ERW-ASP (I) Native-ASP -> Erwinia-ASP (C1) Erwinia-ASP -> Native-ASP (C2) Erwinia-ASP -> PEG-ASP (C3)
Populacja: Protokoły stosowane w Wielkiej Brytanii: UKALL2003 (pediatryczny, <=25 r.ż) UKALL14 (dorośli, 26-65 r.ż)
Technika analityczna: Analiza użyteczności kosztów
Horyzont: dożywotni
Dyskontowanie: brak informacji
Kraj: Wielka Brytania
Waluta: GBP (funt)
Perspektywa: brak informacji
Składowe kosztów: koszty leków, koszty podania leków, koszty związane z nadwrażliwością
Punkty końcowe (kliniczne): OS, EFS
Wyniki i wnioski: koszt leczenia z podziałem na scenariusze:
Koszty całkowite [GBP]
I: 7 871
C1: 12 612
C2: 48 149
C3: 48 234
Efekty całkowite [QALY]
I: 17,3431
C1: 17,2926
C2: 17,3396
C3: 17,3477
ICER [GBP/QALY]
I vs C1: terapia dominująca
I vs C2: terapia dominująca
I vs C3: odwrócony ICER (8 627 243)
Publikacja: Delattre C, Lecureuil C, Staginnus U, Pramanik A, Robbins S. <i>Cost-minimization analysis of pegaspargase and native E. Coli asparaginase to treat children and adults with acute lymphoblastic leukemia in Belgium (Abstrakt) [7]</i>
Interwencje: W badaniu rozważano następujące scenariusze leczenia:

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza ekonomiczna

PEG-ASP -> Erwinia-ASP (I)

Native-ASP -> Erwinia-ASP (C)

Populacja: Dzieci i dorośli leczeni protokołem EORTC 58951

Technika analityczna: Analiza minimalizacji kosztów

Horyzont: brak zdefiniowanego horyzontu

Dyskontowanie: brak informacji

Kraj: Belgia

Waluta: € (euro)

Perspektywa: brak informacji

Składowe kosztów: koszty leków, koszty hospitalizacji, koszty ambulatoryjne

Punkty końcowe (kliniczne): brak informacji

Wyniki i wnioski: Całkowity koszt leczenia z podziałem na scenariusze:

Koszty całkowite [EUR]

I: 5 850

C: 8 426

Publikacja: *Lecureuil C, Staginnus U, Robbins S, Ponet O. Pegaspargase versus asparaginase in childhood acute lymphoblastic leukemia: A cost-minimization analysis in France (Abstrakt) [17]*

Interwencje: W badaniu rozważano następujące scenariusze leczenia:

PEG-ASP -> Erwinia-ASP (I)

Native-ASP -> Erwinia-ASP (C)

Populacja: Dzieci i młodzież ≤ 18 r.ż. leczeni protokołem francuskim CAALL-F01

Technika analityczna: Analiza minimalizacji kosztów

Horyzont: brak zdefiniowanego horyzontu

Dyskontowanie: brak informacji

Kraj: Francja

Waluta: € (euro)

Perspektywa: brak informacji

Składowe kosztów: koszty leków

Punkty końcowe (kliniczne): Brak informacji (analiza kosztów)

Wyniki i wnioski: Całkowity koszt leczenia z podziałem na scenariusze:

Koszty całkowite [EUR]

I: 4 670

C: 9 940

Publikacja: *Faiella M, Lecureuil C, Staginnus U, Robbins S. Pegaspargase in the treatment of acute lymphoblastic leukemia: A CMA model demonstrates its economic benefit for the Italian National Health System (Abstrakt) [8]*

Interwencje: W badaniu rozważano następujące scenariusze leczenia:

PEG-ASP -> Erwinia-ASP (I)

Native-ASP -> Erwinia-ASP (C)

Populacja: Protokoły włoskie: AIEOP-BFM 2009 (dzieci), GIMEMA LAL 1913 (dorośli)

Technika analityczna: Analiza minimalizacji kosztów

Horyzont: brak zdefiniowanego horyzontu

Dyskontowanie: brak informacji

Kraj: Włochy

Waluta: € (euro)

Perspektywa: Italian National Health System

Składowe kosztów: koszty hospitalizacji, koszty leków, koszty związane z reakcją alergiczną

Punkty końcowe (kliniczne): brak informacji

Wyniki i wnioski:

Różnica kosztów [EUR] (I – C)

-6 000

Publikacja: *Villoro R, Aisa F, Domenech M, Sanz-Granda Á, Pérez I, Hidalgo A, González-Domínguez A, Dapena Díaz JL. Pharmacoeconomic assessment of pegaspargase versus asparaginase in acute lymphocytic leukemia (Abstrakt) [35]*

Interwencje: W badaniu rozważano następujące scenariusze leczenia:

PEG-ASP -> Erwinia-ASP (I)

Native-ASP -> Erwinia-ASP (C)

Populacja: Populacja pediatryczna (Hiszpania)

Technika analityczna: Analiza minimalizacji kosztów

Horyzont: 30 tygodni

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza ekonomiczna

Dyskontowanie: brak informacji

Kraj: Hiszpania

Waluta: € (euro)

Perspektywa: Spanish National Health System

Składowe kosztów: koszty leków, koszty podania leków, koszty związane z nadwrażliwością

Punkty końcowe (kliniczne): Brak informacji (analiza kosztów)

Wyniki i wnioski:

Koszty całkowite [EUR]

I: 19 756

C: 19 373

Publikacja: *Al Rabayah A, Jaddouh S, Amireh A. Cost minimization analysis of peg-L-asparaginase versus E. Coli L-asparaginase in pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients: A jordanian perspective (Abstrakt) [2]*

Interwencje: W badaniu rozważano następujące scenariusze leczenia:

PEG-ASP (I)

Native-ASP (C)

Populacja: Jordania

Technika analityczna: Analiza minimalizacji kosztów

Horyzont: 4 lata

Dyskontowanie: brak informacji

Kraj: Jordania

Waluta: \$ (dolar)

Perspektywa: Płatnik publiczny (third – party payer)

Składowe kosztów: koszt leków

Punkty końcowe (kliniczne): Brak informacji (analiza kosztów)

Wyniki i wnioski:

Koszty całkowite [\$]

Low-risk

I: 79 715,68

C: 62 939,22

High/standard-risk

I: 82 006,23

C: 64 003,36

Publikacja: *Peters BG, Goeckner BJ, Ponzillo JJ, Velasquez WS, Wilson AL. Pegaspargase versus asparaginase in adult ALL: A pharmacoeconomic assessment (Abstrakt) [23]*

Interwencje: W badaniu rozważano następujące scenariusze leczenia:

PEG-ASP (I)

Native-ASP (C)

Populacja: Pacjenci dorośli (USA), trzy protokoły leczenia: Hoelzer, Linker, Gottlieb

Technika analityczna: Analiza minimalizacji kosztów

Horyzont: Brak zdefiniowanego horyzontu

Dyskontowanie: Koszty nie zostały zdyskontowane

Kraj: USA

Waluta: \$ (dolar)

Perspektywa: Płatnika

Składowe kosztów: koszty leków, hospitalizacji, ambulatoryjne

Punkty końcowe (kliniczne): brak informacji

Wyniki i wnioski:

Koszty całkowite [\$]

Hoelzer Protocol

I: 2 340,00

C: 6 130,70

Linker Protocol

I: 4 860,00

C: 9 194,72

Gottlieb Protocol

I: 2 340,00

C: 3 632,58

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków niezróżnicowanych (kody ICD-10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza ekonomiczna

Publikacja: *Mc Cullough KB, Barreto JN, Peskey CS, Gastineau DA, Elliott M, Gangat N, Mrinal MMP, Litzow MR, Hogan WJ. Cost-effectiveness of antithrombin repletion in adult patients with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) treated with asparaginase-containing combination chemotherapy; A single center experience (Abstrakt) [19]*

Interwencje: W badaniu rozważano następujące scenariusze leczenia:

Protokoły:

Augmented Hyper-CVAD (AHC) > LAS 20000 units, PEG 1000-2000 units/m²

E2993 > LAS 10000 units, PEG 2500 units/m²

CCG 1941 > PEG 2000 units/m²

CALGB 9111 > LAS 6000 units/m²

C10403 > PEG 2500 units/m²

Populacja: Pacjenci dorośli (USA)

Technika analityczna: Analiza efektywności kosztów

Horyzont: 12 lat

Dyskontowanie: brak informacji

Kraj: USA

Waluta: \$ (dolar)

Perspektywa: brak informacji

Składowe kosztów: koszty leków

Punkty końcowe (kliniczne): brak informacji

Wyniki i wnioski: Protokół C10403 był najdroższą metodą > median ATC Cost Estimates: 118,064 USD

Publikacja: *Dan Litsenburg RR, Uyl-de Groot CA, Raat H, Kaspers GJ, Gemke RJ. Cost-effectiveness of chemotherapeutic treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: The influence of new medication and diagnostic technology (Abstrakt) [32]*

Interwencje: W badaniu rozważano następujące scenariusze leczenia:*

Native ASP + PEG ASP (ALL-10) (I)

Native ASP (ALL-9) (C)

Populacja: Dzieci leczone protokołami Dutch Childhood Oncology Group ALL-10 lub ALL-9

Technika analityczna: Analiza efektywności kosztów

Horyzont: Brak zdefiniowanego horyzontu

Dyskontowanie: brak informacji

Kraj: Holandia

Waluta: \$ (dolar)

Perspektywa: brak informacji

Składowe kosztów: koszty medyczne

Punkty końcowe (kliniczne): brak informacji

Wyniki i wnioski:

Koszty całkowite [\$]

ALL-10: 121 000

ALL-9: 85 821

Koszt/LYS [\$ /life-year saved]

ALL-10: 1 967

ALL-9: 1 453

ICER [\$ /LYS]

ALL-10 vs ALL-9: 6 085

Publikacja: *Van Litsenburg RR, Uyl-de Groot CA, Raat H, Kaspers GJ, Gemke RJ. Quality of life and cost of treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia; The influence of new medication and technology (Abstrakt) [34]*

Interwencje: W badaniu rozważano następujące scenariusze leczenia:*

Native ASP + PEG ASP (ALL-10) (I)

Native ASP (ALL-9) (C)

Populacja: Dzieci leczone protokołami Dutch Childhood Oncology Group ALL-10 lub ALL-9 (od 1 r.ż do 18 r.ż)

Technika analityczna: Analiza użyteczności kosztów

Horyzont: Brak zdefiniowanego horyzontu

Dyskontowanie: brak informacji

Kraj: Holandia

Waluta: \$ (dolar)

Perspektywa: brak informacji

Składowe kosztów: koszty medyczne

Punkty końcowe (kliniczne): QoL

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza ekonomiczna

Wyniki i wnioski:

„Cost per QALY gained for treatment according to the latest protocol”

19 730

*interwencja nie jest zgodna z przyjętymi założeniami (PEG ASP w połączeniu z natywną ASP).

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza ekonomiczna

3. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. Health Technology Assessment). Wersja 3.0., Warszawa, sierpień 2016.
2. Al Rabayah A, Jaddouh S, Amireh A. Cost minimization analysis of peg-L-asparaginase versus E. Coli L-asparaginase in pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients: A Jordanian perspective. *Value in Health* (2016) 19:7 (A721-A722). Date of Publication: 1 Nov 2016.
3. Arber, D. A., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, M. J., Le Beau, M. M., ... & Vardiman, J. W. (2016). The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 127(20), 2391-2405.
4. Basu S, Lin PL, Saha V. The cost-effectiveness of pegaspargase for the first-line treatment of acute lymphoblastic leukemia: a cost-utility analysis. *EHA 2017:E1465*.
5. Bezpośrednie konsultacje eksperckie w ramach raportu HTA Oncaspar® (dane nieupubliczne)
6. Cognosco™ Market Research, Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej i chłoniaka limfoblastycznego u pacjentów dorosłych i pediatrycznych. Prezentacja wyników badania przeprowadzonego dla firmy SHIRE, luty 2018.
7. Delattre C, Lecureuil C, Staginnus U i wsp. Cost-minimization analysis of pegaspargase and native E. Coli asparaginase to treat children and adults with acute lymphoblastic leukemia in Belgium. *Value in Health* (2016) 19:7 (A590). Date of Publication: 1 Nov 2016.
8. Faiella M, Lecureuil C, Staginnus U i wsp. Pegaspargase in the treatment of acute lymphoblastic leukemia: A CMA model demonstrates its economic benefit for the Italian National Health System. *Value in Health* (2016) 19:7 (A590). Date of Publication: 1 Nov 2016.
9. ██████████ Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza efektywności klinicznej. Instytut Arcana, Kraków 2018.
10. ██████████ Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza problemu decyzyjnego. Instytut Arcana, Kraków 2018.
11. ██████████ Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92). Analiza wpływu na budżet. PEX PharmaSequence, Warszawa, grudzień 2018.
12. GUS, Główny Urząd Statystyczny, Rocznik Demograficzny 2017.
GUS, Główny Urząd Statystyczny, Stan zdrowia ludności Polski w 2014 r.
13. IntReALL SR 2010 International Study for Treatment of Standard Risk Childhood Relapsed ALL 2010 A randomized Phase III Study Conducted by the Resistant Disease Committee of the International BFM Study Group Protocol Version 1.8, Date 01.11.2012, Sta, Eudra-CT Number: 2012-000793-30.
14. Kloos RQH, van Litsenburg RRL, Wolf S i wsp. A cost-effectiveness analysis of Erwinia asparaginase therapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood and Cancer* (2019) 66:1 Article Number: e27458. Date of Publication: 1 Jan 2019.
15. Kloos RQH, Uyl-de Groot CA, van Litsenburg RRL i wsp. A cost analysis of individualized asparaginase treatment in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood and Cancer* (2017) 64:12 Article Number: e26651. Date of Publication: 1 Dec 2017.
16. Kurre HA, Ettinger AG, Veenstra DL i wsp. A Pharmacoeconomic Analysis of Pegaspargase Versus Native Escherichia Coli L-Asparaginase for the Treatment of Children With Standard-Risk, Acute Lymphoblastic Leukemia: The Children's Cancer Group Study (CCG-1962). *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, Vol. 24, No. 3, March/April 2002.

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków niezziarnicznych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza ekonomiczna

17. Lecureuil C, Staginnus U, Robbins S i wsp. Pegaspargase versus asparaginase in childhood acute lymphoblastic leukemia: A cost-minimization analysis in France. *Value in Health* (2016) 19:7 (A589-A590). Date of Publication: 1 Nov 2016.
18. Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) w warunkach polskich, konsultacje pisemne [redacted].
19. Mc Cullough KB, Barreto J., Peskey CS i wsp. Cost-effectiveness of antithrombin repletion in adult patients with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) treated with asparaginase-containing combination chemotherapy; A single center experience. *Blood* (2013) 122:21. Date of Publication: 21 Oct 2013.
20. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2019 r..
21. Oncaspar 750 j/ml proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, Charakterystyka produktu leczniczego.
22. Pegaspargase, 750 j.m./ml, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, Charakterystyka produktu leczniczego.
23. Peters BG, Goeckner BJ, Ponzillo JJ i wsp. Pegaspargase versus asparaginase in adult ALL: A pharmaco-economic assessment. *Formulary* (1995) 30:7 (388-393). Date of Publication: 1995.
24. Protocol EURO-LB-02 Protocol voor diagnostiek en behandeling van kinderen en adolescenten (0 – 22 jaar) met non-B Non-Hodgkin-Lymfoom (non-B NHL), SKION, Herziene versie 1.0 op basis van amendement (juli 2006).
25. Protokół Leczenia Ostrej Białaczki Limfoblastycznej u Dorosłych, PALG ALL7, Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych, Gliwice, 03.07.2018r.
26. 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.
27. Sacco J, Botten J, Macbeth F i wsp. The Average Body Surface Area of Adult Cancer Patients in the UK: A Multicentre Retrospective Study, *PLoS ONE* 5(1): e8933 2010.
28. Salzer W.L., i wsp. Intensified PEG-L-asparaginase and Antimetabolite-based Therapy for Treatment of Higher Risk Precursor-B Acute Lymphoblastic Leukemia, *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29:369–375
29. Tong WH, Van Der Sluis IM, Alleman C i wsp. Cost-analysis of treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia with asparaginase preparations: the impact of expensive chemotherapy. *Haematologica* 2013; 98(5)
30. Tong WH, Van Der Sluis IM, Alleman C i wsp. Cost-effectiveness of treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia with pegasparaginase and erwinia asparaginase: The impact of expensive chemotherapy. *Blood*; 120; 21. Date of Publication: 16 Nov 2012.
31. 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.).
32. van Litsenburg RR, Uyl-de Groot CA, Raat H i wsp. Cost-effectiveness of chemotherapeutic treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: The influence of new medication and diagnostic technology. *Pediatric Blood and Cancer* (2011) 57:5 (707). Date of Publication: 2011.
33. Van Litsenburg RR, Uyl-de Groot CA, Raat H i wsp. Cost-effectiveness of treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia with chemotherapy only: The influence of new medication and diagnostic technology. *Pediatric Blood and Cancer* (2011) 57:6 (1005-1010). Date of Publication: 1 December 2011.
34. Van Litsenburg RR, Uyl-de Groot CA, Raat H i wsp. Quality of life and cost of treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia; The influence of new medication and technology. *Pediatric Blood and Cancer* (2010) 55:5 (856). Date of Publication: November 2010.
35. Villoro R, Aisa F, Domenech M i wsp. Pharmaco-economic assessment of pegaspargase versus asparaginase in acute lymphocytic leukemia *Value in Health* (2016) 19:7 (A739). Date of Publication: 1 Nov 2016.

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza ekonomiczna

36. Wallington M., i wsp. Variations in Body Surface Area of Patients Receiving Chemotherapy Treatment in England, Poster, NCIN, 2013

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza ekonomiczna

4. SPIS TABEL

Tabela 1. Zestawienie konsekwencji/wyników zdrowotnych.....	7
Tabela 2. Wyniki analizy kosztów: uśrednione koszty terapii pegaspargazą dla rozpatrywanych w analizie ścieżek terapeutycznych.....	7
Tabela 3. Zakres wskazań objętych refundacją dla substancji czynnej pegaspargasum	8
Tabela 4. Wyznaczenie kosztów jednostkowych produktu leczniczego Oncaspar®	14
Tabela 5. Koszty jednostkowe produktu leczniczego Oncaspar® roztwór do wstrzykiwań i infuzji.....	15
Tabela 6. Podział pacjentów ze względu na ryzyko nawrotu w populacji dzieci i młodzieży do 18 r.ż.	17
Tabela 7. Podział pacjentów ze względu na grupę wiekową (subpopulacje 18-55 lat. oraz >55 lat) oraz występowanie chromosomu Philadelphia w populacji dorosłych chorych	17
Tabela 8. Odsetek pacjentów, u których nastąpiła wznowa choroby w populacji dzieci i młodzieży do 18 r.ż.....	17
Tabela 9. Zużycie zasobów: koszt jednostkowy/dawki pegaspargazy wg protokołu PALG w populacji dorosłych	18
Tabela 10. Koszt całkowity pegaspargazy wg protokołu PALG w populacji dorosłych	18
Tabela 11. Zużycie zasobów: koszt jednostkowy/dawki pegaspargazy wg protokołu AEIOP-BFM 2017 w populacji pediatrycznej	19
Tabela 12. Koszt całkowity pegaspargazy wg protokołu AEIOP-BFM 2017 w populacji pediatrycznej.....	19
Tabela 13. Zużycie zasobów: koszt jednostkowy/dawki pegaspargazy wg protokołu EURO-LB-02 w populacji pediatrycznej	20
Tabela 14. Koszt całkowity pegaspargazy wg protokołu EURO-LB-02 w populacji pediatrycznej.....	20
Tabela 15. Zużycie zasobów: koszt jednostkowy/dawki pegaspargazy wg protokołu IntReALL 2010 w populacji pediatrycznej	20
Tabela 16. Koszt całkowity pegaspargazy wg protokołu IntReALL 2010 w populacji pediatrycznej	21
Tabela 17. Zestawienie konsekwencji/wyników zdrowotnych.....	21
Tabela 18. Zestawienie kosztów leczenia pegaspargazą w poszczególnych protokołach stosowanych w leczeniu ALL i LBL: wariant z RSS	22
Tabela 19. Zestawienie kosztów leczenia pegaspargazą w poszczególnych protokołach stosowanych w leczeniu ALL i LBL: wariant bez RSS.....	23
Tabela 20. Wyniki analizy kosztów: uśrednione koszty terapii pegaspargazą dla rozpatrywanych w analizie ścieżek terapeutycznych: wariant z RSS.....	23
Tabela 21. Wyniki analizy kosztów: uśrednione koszty terapii pegaspargazą dla rozpatrywanych w analizie ścieżek terapeutycznych: wariant bez RSS.....	24
Tabela 22. Zestawienie parametrów testowanych w analizie wrażliwości	24
Tabela 23. Wyniki analizy wrażliwości: wariant z RSS	24
Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości: wariant bez RSS	25
Tabela 25. Wyniki analizy kosztów: uśrednione koszty terapii pegaspargazą dla rozpatrywanych w analizie ścieżek terapeutycznych: wariant bez RSS.....	27
Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazach medycznych: Medline (przez Pubmed), The Cochrane Library, Embase.....	30
Tabela 27. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu.....	32
Tabela 28. Abstrakty analiz ekonomicznych oceniające opłacalność stosowania produktu Oncaspar®	34

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza ekonomiczna

5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

Diagram 1 Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne 31