

Analiza ekonomiczna
dla produktu leczniczego
Blinicyto® (blinatumomab)
w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. r.ż.
z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL)
z komórek prekursorowych linii B
bez chromosomu Philadelphia
i z ekspresją antygenu CD19,
oporną na leczenie albo nawrotową
po wcześniejszym zastosowaniu
co najmniej dwóch schematów leczenia
lub nawrotową po wcześniejszym
przeszczepieniu allogenicznych
krwiotwórczych komórek macierzystych


Instytut Arcana Sp. z o.o.
Ul. Płk. S. Dąbka 8
30-732 Kraków
Tel/Fax. +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Kraków, styczeń 2019



SPIS TREŚCI




INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	7
1. WSTĘP	10
2. ANALIZA EKONOMICZNA.....	12
2.1. METODYKA.....	12
2.1.1. Cel analizy	12
2.1.2. Regulacje prawne dotyczące przeprowadzenia analizy ekonomicznej.....	12
2.1.3. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego.....	12
2.1.4. Zdefiniowanie strategii analitycznej	14
2.1.5. Perspektywa	14
2.1.6. Horyzont czasowy.....	14
2.1.7. Dyskontowanie	15
2.1.8. Technika analityczna.....	15
2.2. MODEL.....	16
2.2.1. Główne założenia modelu	16
2.2.2. Walidacja modelu.....	18
2.3. DANE WEJŚCIOWE DO MODELU.....	19
2.3.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	19
2.3.2. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie	19
2.3.3. Odsetek pacjentów, u których przeprowadzono przeszczepienie allo-HSCT.....	20
2.3.4. Odsetek pacjentów rozpoczynających i kończących poszczególne cykle terapii	21
2.3.5. Metodyka tworzenia parametrycznych krzywych przeżycia OS i RFS.....	21
2.3.6. Przeżycie całkowite (OS); blinatumomab	22
2.3.7. Przeżycie całkowite (OS); Ida-FLA	23
2.3.8. Przeżycie całkowite (OS); prawdopodobieństwo zgonu z populacji ogólnej	24
2.3.9. Przeżycie bez wznowy choroby (RFS)	26
2.3.10. Dane dotyczące kosztów i zużycia zasobów	27
2.3.10.1. Koszt jednostkowy blinatumomabu	28
2.3.10.2. Koszt jednostkowy schematu Ida-FLA.....	29
2.3.10.3. Koszt diagnostyki przy kwalifikacji do leczenia blinatumomabem.....	29
2.3.10.4. Koszty hospitalizacji związanej z zastosowaniem BLIN i Ida-FLA.....	30
2.3.10.5. Koszty monitorowania leczenia z udziałem porównywanych terapii.....	31
2.3.10.6. Koszty związane z przeszczepieniem allogenicznych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) - koszty leczenia początkowego.....	32
2.3.10.7. Koszty związane z przeszczepieniem allogenicznych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) - koszty po 1. miesiącu od przeprowadzenia allo-HSCT	34
2.3.10.8. Koszt kolejnej linii leczenia; pacjenci oporni na leczenie blinatumomabem / Ida-FLA albo z nawrotem choroby	37
2.3.10.9. Koszt opieki paliatywnej	38
2.3.11. Przestrzeganie zaleceń dotyczących dawkowania leków (<i>compliance</i>).....	38
2.3.12. Użyteczności	39
2.4. USTAWOWA WYSOKOŚĆ PROGU KOSZTU UZYSKANIA DODATKOWEGO ROKU ŻYCIA SKORYGOWANEGO O JAKOŚĆ	40
2.5. ZESTAWIENIE PARAMETRÓW MODELU.....	40
2.6. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	49
2.6.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji	49
2.6.2. Analiza główna.....	50
2.6.3. Deterministyczna analiza wrażliwości	50
2.6.4. Probabilistyczna analiza wrażliwości	55
2.6.5. Analiza progowa	57
2.7. Dyskusja i ograniczenia.....	61
2.8. Wnioski końcowe	64

3. ZAŁĄCZNIKI	65
3.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA UŻYTECZNOŚCI DLA STANÓW ZDROWIA ZWIĄZANYCH Z PRZEBIEGIEM ALL	65
3.1.1. Metodyka wyszukiwania użyteczności dla stanów zdrowia związanych z przebiegiem terapii ALL	65
3.1.2. Strategia wyszukiwania użyteczności dla stanów zdrowia związanych z przebiegiem terapii ALL	65
3.1.3. Diagram wyszukiwania użyteczności dla stanów zdrowia związanych z przebiegiem terapii ALL	66
3.1.4. Opis wyników wyszukiwania użyteczności dla stanów zdrowia związanych z przebiegiem terapii ALL	68
3.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA UŻYTECZNOŚCI W POPULACJI OGÓLNEJ POLSKI	70
3.2.1. Metodyka wyszukiwania użyteczności w populacji ogólnej Polski	70
3.2.2. Strategia wyszukiwania użyteczności w populacji ogólnej Polski	70
3.2.3. Diagram wyszukiwania użyteczności w populacji ogólnej Polski	71
3.2.4. Opis wyników wyszukiwania użyteczności w populacji ogólnej Polski	71
3.3. STRATEGIA WYSZUKIWANIA ANALIZ EKONOMICZNYCH OCENIAJĄCYCH BLINATUMOMAB W POPULACJI PEDIATRYCZNEJ	72
3.3.1. Metodyka wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających blinatumomab w populacji pediatrycznej.....	72
3.3.2. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających blinatumomab w populacji pediatrycznej.....	73
3.3.3. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających blinatumomab w populacji pediatrycznej.....	75
3.3.4. Opis wyników wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających blinatumomab w populacji pediatrycznej.....	75
3.4. WSKAŹNIKI CEN TOWARÓW I USŁUG KONSUMPCYJNYCH WEDŁUG DANYCH GUS	77
3.5. PARAMETRYCZNE KRZYWE PRZEŻYCIA WYZNACZONE W OPARCIU O WYNIKI BADAŃ MT103-205	78
3.6. PARAMETRYCZNE KRZYWE PRZEŻYCIA WYZNACZONE W OPARCIU O WYNIKI BADAŃ RIALTO	80
	82
4. PIŚMIENNICTWO	84
5. SPIS TABEL	89
6. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW	91

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

ZLECENIODAWCA	Amgen Biotechnologia Sp. z o. o.	ul. Domaniewska 50 02-672 Warszawa, Polska
WYKONAWCA	Instytut Arcana Sp. z o.o.	Ul. Płk. S. Dąbka 8, 30-732 Kraków Tel./Fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	styczeń 2019	

AUTORZY – Instytut Arcana

	<ul style="list-style-type: none">• Metodyka analizy• Wyszukiwanie i analiza danych• Zbieranie danych kosztowych• Adaptacja modelu• Opracowanie dokumentu• Kontrola poprawności danych i obliczeń• Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych• Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia
	<ul style="list-style-type: none">• Metodyka analizy• Wyszukiwanie i analiza danych• Zbieranie danych kosztowych• Adaptacja modelu• Wykonanie obliczeń• Opracowanie dokumentu• Kontrola poprawności danych i obliczeń
	<ul style="list-style-type: none">• Koordynator prac

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę Amgen Biotechnologia sp. z o.o. z siedzibą przy ul. Domaniewska 50, 02 – 672 Warszawa
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

µg	mikrogram
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>Adverse Events</i>)
aGvHD	ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. <i>acute Graft-versus-Host Disease</i>)
AIC	kryterium informacyjne Akaikiego (ang. <i>Akaike Information Criterion</i>)
ALL	ostra białaczka limfoblastyczna (ang. <i>acute lymphoblastic leukemia</i>)
Allo-HSCT	allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>)
amp.	ampułka/-i
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Art.	artykuł, jednostka redakcyjna aktów prawnych
BCP-ALL	ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych limfocytów B (ang. <i>B cell precursor acute lymphoblastic leukemia</i>)
BIC	bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza (ang. <i>Bayesian Information Criterion</i>)
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
BLIN	blinatumomab
CD19	antygen B-komórkowy
cGvHD	przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. <i>chronic Graft-versus-Host Disease</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i>)
CUA	Analiza koszty-użyteczność (ang. <i>Cost-Utility Analysis</i>)
daw.	Dawka/-i
DDD	Dzienna dawka (ang. <i>defined daily dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DSA	Deterministyczna analiza wrażliwości (ang. <i>Deterministic Sensitivity Analysis</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
GvHD	Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. <i>Graft-versus-Host Disease</i>)
HLA	genotyp ludzkich antygenów leukocytarnych (ang. <i>human leukocyte antigens</i>)
HSCT	Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
i.v.	dożylnie (łac. <i>intra vene/intravenosus</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik koszty-efektywność ICER (ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
Ida-FLA	Schemat: idarubicyna, fludarabina, cytarabina
ITQOL	Kwestionariusz oceny jakości życia niemowląt i małych dzieci (ang. <i>Infant/Toddler Quality of Life Questionnaire</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
kg	kilogram
Lp	Liczba porządkowa
LY	lata życia (ang. <i>life-years</i>)
m. ż.	Miesiąc życia
m.c.	Masa ciała
m.c.	Masa ciała
mg	miligram
ml	Mililitr
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	Liczba pacjentów w badaniu / grupie badania
n	Liczba pacjentów, u których wystąpiło oceniane zdarzenie
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

OS	Przeżycia całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
persp.	Perspektywa
PICO	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
pkt	punkt
poj.	pojemnik
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i>)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life-Years</i>)
r	rok
r.ż.	Rok życia
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RFS	przeżycie wolne od wznowy choroby (ang. <i>relapse free survival</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
RTG	rentgenogram
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
TCR	receptor limfocytu T (ang. <i>T cell receptor</i>)
USG	Ultrasonografia
ust.	Ustęp, jednostka redakcyjna aktów prawnych
VZV	Wirus ospy wietrznej i półpaśca (<i>varicella-zoster virus</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
ww.	Wyżej wymienione/wyżej wymienionych

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności terapii z użyciem produktu leczniczego Blincyto® (blinatumomab) stosowanego w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia (Ph-) i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.

W analizie dokonano porównania wnioskowanej technologii z aktualną polską praktyką postępowania z pacjentami w rozważanej populacji tj. z leczeniem z udziałem schematu Ida-FLA.

Metodyka i założenia

[Redacted content]

Koszty nabycia i podawania leków pacjentom otrzymującym blinatumomab oraz Ida-FLA były modelowane niezależnie od odpowiedzi na leczenie; koszty leków oszacowano z wykorzystaniem informacji o odsetku pacjentów rozpoczynających i kończących każdy cykl leczenia. Koszty podania leków (blinatumomab / Ida-FLA) objęły koszty hospitalizacji. Koszty przeszczepienia allo-HSCT zostały modelowane również niezależnie od odpowiedzi. Koszty późniejszej terapii ratunkowej (kolejna linia leczenia) zostały modelowane jako koszty jednorazowe naliczane w chwili przejścia do stanu odpowiadającego oporności na leczenie albo wznowie choroby („*Refractory/Relapsed*”). Koszty opieki terminalnej zostały modelowane jako koszt jednorazowy naliczony w cyklu modelu, odpowiadającym przejściu do stanu odpowiadającego zgonowi; koszty opieki terminalnej uwzględniono jedynie w populacji nie uznanej za wyleczoną.

Przyjęto perspektywę ekonomiczną płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia).

Przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

Przeprowadzono analizę progową, w której wyznaczono cenę progową opakowania jednostkowego produktu leczniczego Blincyto®. Przez cenę progową rozumie się cenę zbytu netto, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia/dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora, będzie równy wysokości proggu opłacalności. Ponieważ dla porównania blinatumomab vs leczenie schematem Ida-FLA zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej (tj. w analizie klinicznej nie przedstawiono randomizowanych badań bezpośrednio porównujących blinatumomab z technologią alternatywną) niniejsza analiza ekonomiczna zawiera dodatkowo:

1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię (blinatumomab) wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY) oraz liczba lat życia (LY);
2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (leczenie schematem Ida-FLA), wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY) oraz liczba lat życia (LY);
3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (blinatumomab), przy której współczynnik, o którym mowa w punkcie 1., nie jest wyższy od współczynnika, o którym mowa w punkcie 2.

Wyniki analizy

Koszt refundacji blinatumomabu w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano [REDACTED]

Zastosowanie blinatumomabu pozwoli osiągnąć [REDACTED]

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia w przypadku stosowania blinatumomabu w porównaniu z zastosowaniem Ida-FLA wyniósł [REDACTED]. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania blinatumomabu w porównaniu z zastosowaniem Ida-FLA wyniósł [REDACTED]. Wartości współczynników ICER oraz ICUR są znacząco niższe od wysokości progu wynoszącego 139 953 PLN, zatem blinatumomab jest opłacalną technologią medyczną w porównaniu ze schematem chemioterapii Ida-FLA.

Wobec powyższych wyników należy uznać, że leczenie blinatumomabem jest efektywne kosztowo.

Podsumowanie wyników analizy ekonomicznej:

	łączne koszty [PLN]	LY	QALY	Różnica kosztów [PLN]	Różnica LY	Różnica QALY	ICER [PLN/LY]	ICUR [PLN/QALY]
Ida-FLA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Blinatumomab bez RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Blinatumomab z RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Próg opłacalności							139 953	

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wskazały na stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej – w każdym ze scenariuszy rozważanych w deterministycznej analizie wrażliwości koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość nie przekroczył progu opłacalności (139 953 PLN/QALY). Największy wynik – [REDACTED]

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazały, że prawdopodobieństwo, iż blinatumomab jest opłacalny przy progu opłacalności 139 953 PLN/QALY kształtuje się na poziomie [REDACTED]

Zarówno w przypadku analizy głównej, jak i każdego wariantu analizy wrażliwości, ceny zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Blincyto®, dla których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość równał się progowi opłacalności były znacząco wyższe od wnioskowanej ceny. Ceny progowe były jeszcze wyższe w przypadku analizy progowej, w której koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w przypadku stosowania blinatumomabu porównywano z kosztem uzyskania roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania Ida-FLA.

Wnioski

Przewaga blinatumomabu w przeżyciu całkowitym (OS) nad schematem Ida-FLA stwierdzona w analizie klinicznej, znalazła przełożenie na przewagę blinatumomabu w oszacowaniach lat życia (LY) oraz lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

W przypadku chorób ultrazadkich wyniki analiz ekonomicznych są w zdecydowanej większości przypadków znacząco wyższe od progu opłacalności. Na uwagę zasługuje więc fakt, że **blinatumomab jest opłacalną opcją terapeutyczną w schorzeniu ultrazadkim.**

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Blincyto® w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia (Ph-) i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznym krwiotwórczych komórek macierzystych w ramach programu lekowego **zapewni pacjentom dostęp do skutecznej i bezpiecznej terapii.** Wysoki odsetek pacjentów, którzy po leczeniu blinatumomabem kwalifikowaliby się do przeszczepienia allo-HSCT zapewniłby **zdecydowanie większą szansę na wyleczenie, a co za tym idzie długie przeżycie.**

1. WSTĘP

Ostre białaczki limfoblastyczne (ang. *acute lymphoblastic leukaemia*, ALL) to heterogenna grupa chorób nowotworowych cechujących się występowaniem niedojrzałych komórek limfoidalnych w szpiku kostnym, krwi oraz tworzących nacieki na różnych organach. Charakteryzuje się nieprawidłowościami w przebiegu procesów proliferacji, różnicowania i dojrzewania komórek wywodzących się z multipotencjalnej komórki hematopoetycznej szpiku. U podstaw tego zjawiska leżą zmiany w genomie komórek, a w szczególności w genach zaangażowanych w fizjologiczną hematopoezę [97].

Zapadalność na białaczki wśród dzieci w Polsce wynosi 35,4 przypadków / 1 milion [98]. W większości są to postaci ostre (95% białaczek [99]), spośród których 76,7% stanowi ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych linii B [101]. Ostra białaczka limfoblastyczna z prekursorowych komórek B znajduje się na *Liście chorób rzadkich* [100], przy czym nawrotowa/oporna na leczenie ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych linii B jest schorzeniem ultraradkim, tj. występuje nie częściej niż 1 przypadek na 50 tysięcy ludności [9].

Ograniczeniem skuteczności leczenia ALL jest zjawisko oporności. Na lekooporność komórek nowotworowych mogą mieć wpływ określone właściwości genetyczne komórki nowotworowej, pierwotne lub wyselekcjonowane podczas rozwoju nowotworu. Zalicza się do nich ekspresję onkogenów, które aktywują przeżycie komórek, mutacje genów supresorowych nowotworzenia, specyficzne zmiany cytogenetyczne powodujące powstanie fuzji i rearanżacji genowych oraz poliklonalność i heterogenność komórek nowotworowych. Anomalie cytogenetyczne komórek nowotworowych są uznanym niezależnym czynnikiem rokowniczym w ostrych białaczkach [103].

Abstrahując od kwestii oporności, ostra białaczka limfoblastyczna cechuje się dużą wrażliwością na chemioterapię. Jednak często po osiągnięciu całkowitej remisji (CR) dochodzi do nawrotu choroby, który jest obarczony jednoznacznie złym rokowaniem [102].

Oporna/nawrotowa postać ostrej białaczki limfoblastycznej to zagrażająca życiu choroba, a metody jej leczenia w populacji pediatrycznej są wciąż niewystarczające (*high unmet need* [104]). Brakuje terapii pozwalających na uzyskanie satysfakcjonującej, długotrwałej remisji u dzieci z R/R ALL. Aktualnie stosowana agresywna chemioterapia cechuje się wysoką cytotoksycznością i słabą tolerancją manifestującą się ciężkimi działaniami niepożądanymi czy toksycznością (kardiotoksyczność, nieodwracalne neuropatie, nefrotoksyczność). Toksyczność terapii może dodatkowo ograniczać zależną od regeneracji przeszczepionych komórek krwiotwórczych skuteczność kolejnych allo-HSCT. Ponadto ograniczona liczba dostępnych leków o zbliżonych mechanizmach działania wspiera proliferację klonów opornych na leczenie powodując wzrost ryzyka oporności krzyżowej na schematy chemioterapeutyczne stosowane w kolejnych liniach leczenia pacjentów pediatrycznych [104].

Szacuje się, że aktualnie w Polsce około 40% pacjentów pediatrycznych z oporną/nawrotową postacią ostrej białaczki limfoblastycznej leczonych jest blinatumomabem, który nie podlega finansowaniu ze środków publicznych (przez Narodowy Fundusz Zdrowia) [9]. Środki na pokrycie leczenia dzieci zbierane są najczęściej w ramach akcji charytatywnych oraz przez fundacje. Wobec braku finansowania ze środków publicznych pozostali pacjenci otrzymują schematy leczenia o bardzo ograniczonej skuteczności (np. chemioterapia w schemacie Ida-FLA).

Zgodnie z wynikami analizy efektywności klinicznej [8] leczenie blinatumomabem przyczynia się do znacznego wydłużenia mediany przeżycia całkowitego w populacji pacjentów pediatrycznych z BCP-ALL Ph- i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym allo-HSCT w porównaniu z leczeniem Ida-FLA (10,4 miesiący vs. 3 miesiące). Ponadto zastosowanie blinatumomabu prowadzi do allogenicznego przeszczepienia

komórek krwiotwórczych u 34% pacjentów z populacji docelowej, podczas gdy leczenie z udziałem schematu Ida-FLA - jedynie u 18,2%.

W świetle powyższych danych zasadne jest rozważenie wprowadzenia refundacji blinatumomabu u pacjentów pediatrycznych z oporną/nawrotową postacią ostrej białaczki limfoblastycznej. Niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny kosztów oraz wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania blinatumomabu, a także w celu oceny opłacalności zastosowania blinatumomabu w miejsce schematu chemioterapii Ida-FLA.

2. ANALIZA EKONOMICZNA

2.1. Metodyka

2.1.1. Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Blincyto® (blinatumomab) stosowanym w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. *acute lymphoblastic leukaemia*, ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia (Ph-) i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*).

Opłacalność została oceniona w ramach analiz koszty-użyteczność i koszty-efektywność stosowania blinatumomabu w porównaniu ze schematem chemioterapii Ida-FLA.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Amgen Biotechnologia Sp. z o. o.*

2.1.2. Regulacje prawne dotyczące przeprowadzenia analizy ekonomicznej

Zgodnie z art. 25 pkt 14 lit c Ustawy o refundacji [2] niniejsza analiza ekonomiczna stanowi załącznik w zakresie uzasadnienia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Blincyto®.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z następującymi aktami prawnymi oraz polskimi wytycznymi przeprowadzenia analiz ekonomicznych wchodzących w skład raportów HTA (ocena technologii medycznych, ang. *health technology assessment*):

- Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [3] (zwanym dalej *Wymaganiami minimalnymi*);
- Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych [1] (zwanymi dalej *Wytycznymi HTA*).

2.1.3. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Niniejsza analiza ekonomiczna poprzedzona została analizą problemu decyzyjnego oraz analizą kliniczną [7, 8]. W analizie problemu decyzyjnego m.in. opisano aktualną polską praktykę kliniczną leczenia chorych w przedmiotowym wskazaniu oraz zdecydowano o wyborze technologii alternatywnej dla blinatumomabu, uwzględnionej w raporcie HTA. W analizie klinicznej przedstawiono dowody naukowe w zakresie skuteczności oraz bezpieczeństwa blinatumomabu oraz technologii alternatywnej.

Dla niniejszej analizy problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), wyniki zdrowotne (ang. *outcomes*). Poniżej opisano szczegóły problemu decyzyjnego dla analizy ekonomicznej.

Populacja (P)

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią dzieci i młodzież od 1. roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia (Ph-) i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.

Populacja docelowa jest zgodna z wnioskowanym wskazaniem dla analizowanej interwencji [6]. Jednocześnie populacja docelowa stanowi subpopulację zdefiniowaną przez charakterystykę produktu leczniczego Blincyto® [5].

Interwencja (I)

Ocenianą interwencję stanowi blinatumomab (produkt leczniczy Blincyto®). Blinatumomab jest bispecyficznym przeciwciałem angażującym limfocyty T, które wiąże się swoiście z cząsteczką CD19 ulegającą ekspresji na powierzchni komórek wywodzących się z linii B oraz z cząsteczką CD3 ulegającą ekspresji na powierzchni limfocytów T. Blinatumomab aktywuje endogenne limfocyty T, łącząc cząsteczkę CD3 w kompleksie receptora limfocyty T (ang. *T cell receptor*, TCR) z cząsteczką CD19 na powierzchni prawidłowych i nowotworowych limfocytów [5]. Szczegółowy opis interwencji znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [7].

Zgodnie z aktualnym *Wykazem refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* [4] produkt leczniczy Blincyto® nie jest obecnie refundowany.

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego Blincyto® w przedmiotowym wskazaniu w ramach programu lekowego [6].

Komparator (C) (technologia alternatywna)

Jako technologię alternatywną uwzględniono chemioterapię w schemacie Ida-FLA.

Wybór technologii alternatywnej wynikał ze szczegółowej analizy uwarunkowań leczenia chorych w przedmiotowym wskazaniu. Przeprowadzono analizę właściwych dla Polski regulacji prawnych w zakresie refundacji technologii medycznych, wytycznych postępowania terapeutycznego, aktualnej praktyki klinicznej (określając w ten sposób technologie medyczne najczęściej stosowane w warunkach polskich, które mogą zostać zastąpione przez blinatumomab), zarejestrowane wskazania do stosowania preparatów, specyfikę problemu zdrowotnego oraz stan finansowania ze środków publicznych. Szczegółowy opis procesu wyboru komparatora wraz z jego charakterystyką znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [7].

Efekty Zdrowotne (O)

W oparciu o wyniki badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [7] w niniejszej analizie, jako punkty istotne klinicznie możliwe do ujęcia w modelowaniu przebiegu choroby uwzględniono:

- uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR, ang. *complete response*);
- przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS, ang. *relapse-free survival*);
- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*).

Przyjętą w analizie miarą wyników zdrowotnych były zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY; ang. *Quality Adjusted Life-Years*). Wynikiem analizy ekonomicznej był inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w przypadku zastosowania leczenia blinatumomabem (produkt leczniczy Blincyto®) zamiast leczenia schematem chemioterapii Ida-FLA.

Przedstawiono również oszacowanie lat życia (LY, ang. *life-years*) oraz inkrementalny współczynnik koszty-efektywność ICER (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia w przypadku zastosowania leczenia blinatumomabem zamiast leczenia schematem Ida-FLA.

2.1.4. Zdefiniowanie strategii analitycznej

Zgodnie z *Wytycznymi HTA* [1] przewiduje się dwie strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

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

Niniejsza analiza ekonomiczna została opracowana w oparciu o dostarczony przez Wnioskodawcę model centralny. Model centralny został przygotowany w sposób umożliwiający pełnego dostosowywania do praktyki klinicznej i warunków ekonomicznych specyficznych dla danego kraju oraz systemu opieki zdrowotnej. W procesie dostosowywania modelu centralnego do warunków polskich wprowadzono następujące zmiany w modelu centralnym:

- wprowadzono polskie dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów jednostkowych;
- wprowadzono wyniki analizy efektywności klinicznej dla blinatumomabu oraz Ida-FLA, pochodzące z przeprowadzonej *de novo* analizy klinicznej przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [8];
- wprowadzono wartości użyteczności stanów zdrowia wyróżnianych w modelu odnalezione w ramach przeprowadzonego *de novo* przeglądu systematycznego użyteczności;
- wprowadzono wartości użyteczności odpowiadające populacji ogólnej Polski;
- wprowadzono wielkości stóp dyskontowania właściwe dla Polski.

2.1.5. Perspektywa

Zgodnie z *Wymaganiami minimalnymi* [3] oraz *Wytycznymi HTA* [1] niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Z uwagi na minimalne różnice między perspektywą wspólną i płatnika publicznego, odstąpiono od dodatkowej prezentacji wyników analizy z perspektywy wspólnej, uznając ją za tożsamą z perspektywą NFZ. Ponoszone przez pacjentów koszty dotyczą bowiem jedynie leczenia po allo-HSCT (leków stosowanych w profilaktyce GvHD, zakażeń *Pneumocystis jirovecii* oraz zakażeń bakteriami otoczkowymi) i stanowią bardzo mały udział kosztów całkowitych terapii.

2.1.6. Horyzont czasowy

Uwzględniono dożywni horyzont czasowy, przyjmując maksymalną długość życia na poziomie 80 lat.

Głównym celem leczenia dzieci i młodzieży od 1 r.ż. z BCP-ALL Ph- z ekspresją CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu ≥ 2 schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym allo-HSCT, jest maksymalne wydłużenie przeżycia całkowitego, wobec czego horyzont czasowy powinien objąć wszystkie istotne różnice w przeżyciu w zależności czy pacjenci otrzymywaliby blinatumomab czy schemat Ida-FLA. Biorąc pod uwagę stopień zaawansowania rozważanej jednostki chorobowej (BCP-ALL Ph- z ekspresją antygenu CD19, oporna na leczenie albo nawrotowa po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub

nawrotowa po wcześniejszym allo-HSCT) przyjęcie dożywnego horyzontu czasowego jest w pełni uzasadnione, gdyż zgon wpisany jest w jej przebieg, przy czym zgodnie z dostępnymi dowodami klinicznymi oceniana interwencja ma wpływ na przeżycie pacjenta z rozważanej populacji [8].

Przyjęty horyzont jest zgodny zarówno z *Wymaganiami minimalnymi* [3], jak i z *Wytycznymi HTA* [1].

2.1.7. Dyskontowanie

Biorąc pod uwagę, iż przyjęty horyzont czasowy przekroczył rok, w analizie uwzględniono stopy dyskontowe na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych [1, 3]. Zgodnie z *Wytycznymi HTA* w ramach analizy wrażliwości testowano brak dyskontowania (0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych) [1].

2.1.8. Technika analityczna

Analizy koszty-użyteczność i koszty-efektywność

Ocenę opłacalności stosowania produktu leczniczego Blincyto® (blinatumomab) w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. roku życia w przedmiotowym wskazaniu, wykonano w ramach analizy koszty-użyteczność (ang. *Cost-Utility Analysis*, CUA). Zgodnie z *Wymaganiami minimalnymi* [3] analizę ekonomiczną należy przeprowadzić w postaci analizy koszty-użyteczność, której wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu komparatora przez interwencję. Gdy nie jest możliwe przeprowadzenie analizy koszty-użyteczność (np. gdy nie jest możliwe uwzględnienie jakości życia stanów związanych z przebiegiem choroby), należy przeprowadzić analizę koszty-efektywność, w której szacuje się koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LY). W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów, w której wynik wyrażony jest w postaci kosztu inkrementalnego.

Niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy koszty-użyteczność oraz, dodatkowo, w ramach analizy koszty-efektywność. W analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu leczenia BCP-ALL Ph- z ekspresją antygenu CD19, opornej na leczenie albo nawrotowej po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotowej po wcześniejszym allo-HSCT u jednego „uśrednionego” pacjenta. Przebieg życia identycznego wyjściowego pacjenta „uśrednionego” został modelowany dwukrotnie: przy zastosowaniu blinatumomabu i przy zastosowaniu schematu Ida-FLA. Różnice w efektywności klinicznej pomiędzy blinatumomabem i Ida-FLA przełożyły się na oszacowane w analizie ekonomicznej różnice w kosztach oraz wynikach zdrowotnych.

Wynikiem przeprowadzonej analizy koszty-użyteczność był inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku leczenia blinatumomabem zamiast Ida-FLA w horyzoncie analizy, w przeliczeniu na jednego pacjenta, obliczony według wzoru:

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

Wynikiem analizy koszty-efektywność był inkrementalny współczynnik koszty-efektywność ICER wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia w przypadku leczenia blinatumomabem zamiast Ida-FLA w horyzoncie analizy, w przeliczeniu na jednego pacjenta, obliczony według wzoru:

$$ICER = \frac{Koszt_{\text{technologia oceniana}} - Koszt_{\text{technologia opcjonalna}}}{LY_{\text{technologia oceniana}} - LY_{\text{technologia opcjonalna}}}$$

Analiza progowa

Przeprowadzono analizę progową, w której wyznaczono cenę progową opakowania jednostkowego produktu leczniczego Blincyto®. Przez cenę progową rozumie się cenę zbytu netto, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia/dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora, będzie równy wysokości proggu opłacalności.

Ponieważ dla porównania blinatumomab vs leczenie schematem Ida-FLA zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej [2] (tj. w analizie klinicznej nie przedstawiono randomizowanych badań bezpośrednio porównujących blinatumomab z technologią alternatywną [8]) niniejsza analiza ekonomiczna zawiera dodatkowo:

1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię (blinatumomab) wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY) oraz liczba lat życia (LY);
2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (leczenie schematem Ida-FLA), wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY) oraz liczba lat życia (LY);
3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (blinatumomab), przy której współczynnik, o którym mowa w punkcie 1., nie jest wyższy od współczynnika, o którym mowa w punkcie 2.

Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono również dwie analizy wrażliwości:

- deterministyczną analizę wrażliwości (DSA, ang. *deterministic sensitivity analysis*), w ramach której oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy wprowadzaniu alternatywnych wartości do modelu; analiza DSA zalecana jest przez *Wymagania minimalne* [3] oraz *Wytyczne HTA* [1];
- probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*), w której wartościom wejściowym do modelu przypisano rozkłady prawdopodobieństwa; w ramach PSA przeprowadzonych zostało 1 000 symulacji, przy czym w każdej symulacji wartość parametrów wejściowych do modelu losowana była zgodnie z przyjętym rozkładem prawdopodobieństwa; po przeprowadzeniu 1 000 symulacji obliczone zostało prawdopodobieństwo, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) nie był wyższy od ustawowej wysokości proggu opłacalności; analiza PSA zalecana jest przez *Wytyczne HTA* [1].

2.2. Model

2.2.1. Główne założenia modelu



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.2.2. Walidacja modelu

Model stanowi integralną część analizy ekonomicznej. W niniejszym dokumencie przedstawiono wartości zaokrąglone, w związku z czym mogą występować nieznaczne różnice pomiędzy wartościami w nim przedstawionymi a wartościami widocznymi w modelu, przy czym różnice te nie wpływają na poprawność przeprowadzonych obliczeń.

W modelu istnieje możliwość weryfikacji oraz modyfikacji danych wejściowych oraz wszystkich obliczeń. W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu przeprowadzono jego walidację wewnętrzną poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia blinatumomabem w populacji dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu Philadelphia. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 3.3 (str. 72).

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność ocenianej interwencji w porównaniu z komparatorem [8].

2.3. Dane wejściowe do modelu

2.3.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Charakterystykę wyjściową pacjentów w modelu przyjęto w oparciu o charakterystykę wyjściową populacji włączonych do badań klinicznych *MT 103-205* i *RIALTO* [82, 83] (zobacz Tabela 1). Jako wartość wyjściową w modelu przyjęto wartość uśrednioną z badań klinicznych *MT 103-205* i *RIALTO* (średnia ważona liczebnością pacjentów włączonych do badań).

Tabela 1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Parametr charakterystyki wyjściowej pacjentów	Badanie MT 103-205	Badanie RIALTO	MT 103-205 i RIALTO (wartość średnia)
Liczba pacjentów w badaniu klinicznym (N)	70	98	168
Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia blinatumomabem	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Płeć męska [odsetek]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Masa ciała	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wzrost	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Powierzchnia ciała	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia z uwzględnieniem charakterystyk z poszczególnych badań *MT 103-205* i *RIALTO* [82, 83].

2.3.2. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie

Odsetek pacjentów leczonych blinatumomabem, u których uzyskano odpowiedź na leczenie przyjęto w oparciu o wyniki badań klinicznych *MT 103-205* i *RIALTO* [75,78] oraz *Ida-FLA* [8,79,80,81] (zobacz Tabela 2).

[This section contains multiple redacted bars representing data for Table 2, which is not visible.]

Tabela 2. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie: blinatumomab oraz Ida-FLA

Rodzaj odpowiedzi na leczenie	BLIN Badanie MT 103-205 [75]	BLIN Badanie RIALTO [78]	BLIN MT103-205 i RIALTO (metaanaliza proporcji) [8]	Ida-FLA [8,79,80,81]
Liczba pacjentów w badaniach klinicznych (N)	70	98	168	11
Całkowita remisja (CR) (n)	■	■	■	■
Całkowita remisja (CR) (%)	■	■	■	■
Całkowita remisja z całkowitą normalizacją parametrów morfologicznych krwi obwodowej (n)	■	■	■	■
Całkowita remisja z całkowitą normalizacją parametrów morfologicznych krwi obwodowej (%)	■	■	■	■

⁰ wyniki metaanalizy wyników badań MT 103-205 i RIALTO [8].

¹ Odpowiedź zdefiniowana jako całkowita remisja z całkowitą normalizacją parametrów morfologicznych krwi obwodowej [75, 78].

² Odpowiedź zdefiniowana jako remisja całkowita/częściowa z normalizacją parametrów krwi obwodowej [8,79,80,81].

W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia z uwzględnieniem odpowiedzi CR (całkowita remisja) dla blinatumomabu przy jednoczesnym uwzględnieniu remisji całkowitej/częściowej z normalizacją parametrów krwi obwodowej w przypadku stosowania Ida-FLA.

2.3.3. Odsetek pacjentów, u których przeprowadzono przeszczepienie allo-HSCT

Odsetek pacjentów, u których przeprowadzono przeszczepienie allo-HSCT przyjęto w oparciu o dane z badań klinicznych MT 103-205 i RIALTO [75, 78] oraz Ida-FLA [8,79,80,81] (zobacz Tabela 3).

Tabela 3. Odsetek pacjentów, u których przeprowadzono przeszczepienie allo-HSCT: blinatumomab oraz Ida-FLA

	BLIN Badanie MT 103-205 [75]	BLIN Badanie RIALTO [78]	BLIN MT103-205 i RIALTO (metaanaliza proporcji) [8]	Ida-FLA [8,79,80,81]
Liczba pacjentów w badaniu (N)	70	98	168	11
Liczba pacjentów poddanych przeszczepowi (n)	■	■	■	■
Odsetek pacjentów poddanych przeszczepowi (%)	■	■	■	■

Odsetek pacjentów, u których przeprowadzono przeszczepienie allo-HSCT przyjęto na poziomie [REDACTED] dla blinatumomabu oraz [REDACTED] dla Ida-FLA.

2.3.4. Odsetek pacjentów rozpoczynających i kończących poszczególne cykle terapii

Odsetek pacjentów rozpoczynających i kończących poszczególne cykle terapii blinatumomabem przyjęto w oparciu o dane z badań klinicznych M103-205 i RIALTO [82, 83] (zobacz Tabela 4).

Tabela 4. Odsetek pacjentów rozpoczynających i kończących poszczególne cykle terapii blinatumomabem

	Badanie MT103-205 [82]		Badanie RIALTO [83]		MT103-205 i RIALTO (zsumowane dane z badań)	
	rozpoczęcie	ukończenie	rozpoczęcie	ukończenie	rozpoczęcie	ukończenie
Liczba pacjentów w cyklu 1. (n)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba pacjentów w cyklu 2. (n)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek pacjentów w cyklu 1. (n)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek pacjentów w cyklu 2. (n)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W ramach badania ankietowego eksperci wskazali, że średnia liczba cykli Ida-FLA wynosi [REDACTED] [12]. Wobec powyższego dla uproszczenia w modelu przyjęto, że w trakcie leczenia schematem Ida-FLA: [REDACTED].

2.3.5. Metodyka tworzenia parametrycznych krzywych przeżycia OS i RFS

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted table content]

[Redacted text content]

2.3.6. Przeżycie całkowite (OS); blinatumomab

[Redacted table content]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

2.3.7. Przeżycie całkowite (OS); Ida-FLA

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.3.8. Przeżycie całkowite (OS); prawdopodobieństwo zgonu z populacji ogólnej

W modelu przyjęto, że od 60. miesiąca życia (mierząc od rozpoczęcia leczenia blinatumomabem i Ida-FLA) pacjentom, którzy dożyli do tego momentu zostanie przypisane prawdopodobieństwo zgonu równe z populacji ogólnej, gdyż można przyjąć, że pacjenci ci zostali wyleczeni [91]. Założenie o wyzdrowieniu części chorych jest akceptowalnym założeniem w analizach ekonomicznych dotyczących ALL, przy czym można rozważyć zwiększenie prawdopodobieństwa zgonu [91, 92].

Tabela 8 przedstawia roczne prawdopodobieństwo roczne zgonu z populacji ogólnej z rozróżnieniem na wiek i płeć [90].

Tabela 8. Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej

Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej Polski z rozróżnieniem na wiek i płeć [90]								
Wiek	Mężczyzna	Kobieta	Wiek	Mężczyzna	Kobieta	Wiek	Mężczyzna	Kobieta
0	0,0045	0,0036	34	0,0015	0,0005	68	0,0293	0,0135
1	0,0003	0,0002	35	0,0017	0,0005	69	0,0312	0,0146
2	0,0002	0,0002	36	0,0018	0,0006	70	0,0333	0,0159

Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej Polski z rozróżnieniem na wiek i płeć [90]								
Wiek	Mężczyzna	Kobieta	Wiek	Mężczyzna	Kobieta	Wiek	Mężczyzna	Kobieta
3	0,0001	0,0001	37	0,0019	0,0006	71	0,0356	0,0172
4	0,0001	0,0001	38	0,0021	0,0007	72	0,0381	0,0187
5	0,0001	0,0001	39	0,0023	0,0008	73	0,0409	0,0204
6	0,0001	0,0001	40	0,0025	0,0008	74	0,0440	0,0223
7	0,0001	0,0001	41	0,0027	0,0009	75	0,0477	0,0246
8	0,0001	0,0001	42	0,0030	0,0011	76	0,0517	0,0274
9	0,0001	0,0001	43	0,0033	0,0012	77	0,0564	0,0307
10	0,0001	0,0001	44	0,0036	0,0013	78	0,0615	0,0345
11	0,0001	0,0001	45	0,0040	0,0015	79	0,0672	0,0390
12	0,0001	0,0001	46	0,0044	0,0016	80	0,0733	0,0442
13	0,0001	0,0001	47	0,0049	0,0018	81	0,0800	0,0501
14	0,0002	0,0001	48	0,0054	0,0020	82	0,0871	0,0566
15	0,0002	0,0002	49	0,0060	0,0022	83	0,0947	0,0638
16	0,0003	0,0002	50	0,0066	0,0025	84	0,1028	0,0717
17	0,0005	0,0002	51	0,0072	0,0027	85	0,1114	0,0803
18	0,0006	0,0002	52	0,0080	0,0030	86	0,1204	0,0896
19	0,0007	0,0003	53	0,0088	0,0033	87	0,1300	0,0995
20	0,0008	0,0003	54	0,0096	0,0037	88	0,1402	0,1102
21	0,0009	0,0003	55	0,0106	0,0041	89	0,1512	0,1216
22	0,0009	0,0002	56	0,0116	0,0045	90	0,1627	0,1339
23	0,0009	0,0002	57	0,0127	0,0050	91	0,1753	0,1471
24	0,0009	0,0002	58	0,0139	0,0055	92	0,1885	0,1612
25	0,0010	0,0002	59	0,0151	0,0061	93	0,2025	0,1762
26	0,0010	0,0003	60	0,0164	0,0067	94	0,2172	0,1921
27	0,0011	0,0003	61	0,0178	0,0073	95	0,2327	0,2089
28	0,0011	0,0003	62	0,0192	0,0080	96	0,2489	0,2267
29	0,0011	0,0003	63	0,0207	0,0088	97	0,2658	0,2453
30	0,0012	0,0003	64	0,0223	0,0096	98	0,2833	0,2647
31	0,0013	0,0004	65	0,0239	0,0105	99	0,3016	0,2850
32	0,0014	0,0004	66	0,0257	0,0114	100	0,3205	0,3061
33	0,0015	0,0004	67	0,0274	0,0124			

W analizie podstawowej przyjęto, że po 60. miesiącu życia (mierząc od rozpoczęcia leczenia blinatumomabem i Ida-FLA) pacjentom, którzy dożyli do tego momentu zostanie przypisane prawdopodobieństwo zgonu równe z populacji ogólnej. W analizie wrażliwości przyjęto, że prawdopodobieństwo zgonu zostanie zwiększone 4-krotnie oraz 9-krotnie [92].

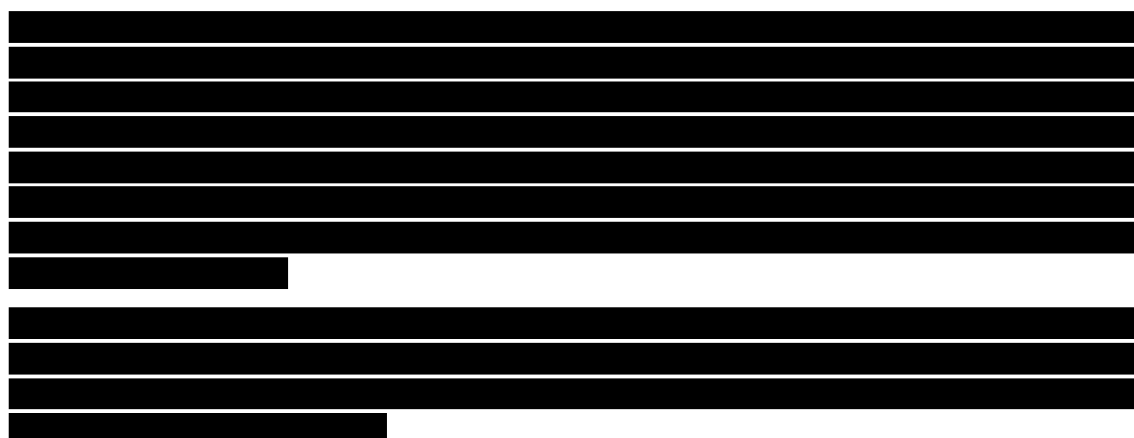
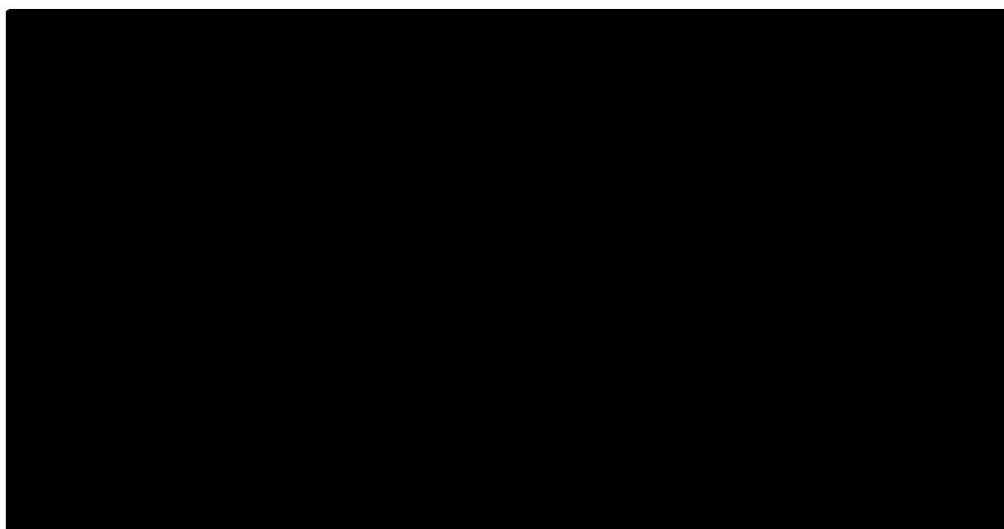
2.3.9. Przeżycie bez wznowy choroby (RFS)

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]



2.3.10. Dane dotyczące kosztów i zużycia zasobów

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednio istotne z przyjętej perspektywy ekonomicznej (NFZ):

- koszty leków blinatumomabu i Ida-FLA;
- koszt diagnostyki przy kwalifikacji do leczenia blinatumomabem;
- koszty hospitalizacji związanej z podaniem leków;
- koszty monitorowania terapii;
- koszty związane z przeszczepieniem allogenicznych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT);
- koszt opieki paliatywnej.

Aby możliwie jak najpełniej oszacować koszty leczenia blinatumomabem koszty diagnostyki oraz koszty monitorowania oszacowano jako odrębne koszty. W praktyce klinicznej koszty diagnostyki i monitorowania mogą zostać skalkulowane jako roczny ryczałt diagnostyczny (tak jak ma to miejsce w ramach aktualnych programów lekowych [19]).

W poniższych podrozdziałach przedstawiono szczegóły oszacowania kosztów jednostkowych przyjętych w modelu.

2.3.10.1. Koszt jednostkowy blinatumomabu

W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat wnioskowanych warunków objęcia refundacją produktu leczniczego Blincyto® (blinatumomab).

Tabela 10. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Blincyto® (blinatumomab)

Element informacji o produkcie leczniczym /składowa wyznaczenia kosztu	Wartość / opis składowej
Nazwa handlowa ¹	Blincyto®
Nazwa międzynarodowa ¹	blinatumomab
Postać i dawka produktu leczniczego ¹	proszek do sporządzania koncentratu i roztwór do przygotowania roztworu do infuzji, 38,5 µg
Zawartość opakowania jednostkowego ¹	Opakowanie jednostkowe zawiera 1 fiolkę proszku 38,5µg + 1 fiolkę roztworu stabilizującego 10 ml
Liczba DDD / opakowanie jednostkowe ²	Nie zdefiniowane przez WHO
Cena zbytu netto ¹ [PLN]	██████████
Urzędowa cena zbytu (cena zbytu netto powiększona o podatek od towarów i usług 8%) [PLN]	██████████
Cena hurtowa (urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową 5%) [PLN]	██████████
Czy lek stanowi podstawę limitu? ¹	Tak. Wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej, w skład której wchodziłby jedynie produkt leczniczy Blincyto®. ³
Cena detaliczna (cena hurtowa powiększona o marżę detaliczną) ¹	Nie dotyczy. Wnioskowana jest refundacja produktu leczniczego Blincyto® w ramach programu lekowego.
Wysokość limitu finansowania ¹ [PLN]	██████████
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy ¹	Bezpłatnie. Wnioskowana jest refundacja produktu leczniczego Blincyto® w ramach programu lekowego ⁴ .
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	0,00 PLN
Kwota refundacji NFZ [PLN]	██████████
Instrument dzielenia ryzyka ¹	████████████████████

¹ Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Blincyto®.

² W bazie WHO nie podano DDD dla blinatumomabu (stan na dzień 17.01.2019) [10].

³ Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Blincyto® przedstawiono w dalszej części rozdziału.

⁴ Zgodnie z art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji [2] lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikowany jest do odpłatności bezpłatnie.

Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Blincyto®

Blinatumomab nie podlega aktualnie finansowaniu ze środków publicznych w Polsce (nie figuruje w obowiązującym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia [4]). Zgodnie z art. 15 Ustawy o refundacji [2] wnioskowana technologia nie może zostać zakwalifikowana do jakiegokolwiek z istniejących obecnie grup limitowych. Blinatumomab nie spełnia kryteriów kwalifikacji do istniejącej grupy limitowej wskazanych w art. 15. ust. 2 Ustawy o refundacji [2] z uwagi na fakt, że aktualnie nie jest refundowany lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe lecz podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania. Nie istnieje ponadto program lekowy dotyczący rozważanej w niniejszej analizie jednostki chorobowej (ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia (Ph-) i z ekspresją antygenu CD19, oporna na leczenie albo nawrotowa po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotowa po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznym krwiotwórczych komórek macierzystych). W związku z powyższym wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Blincyto®

w ramach proponowanego programu lekowego będzie się wiązało z utworzeniem nowej, odrębnej grupy limitowej. Równocześnie produkt leczniczy Blincyto® we wnioskowanej prezentacji (opakowanie zawierające 1 fiolkę proszku 38,5µg oraz 1 fiolkę roztworu stabilizującego 10 ml) stanie się podstawą limitu w nowej grupie.

2.3.10.2. Koszt jednostkowy schematu Ida-FLA

█ w polskiej praktyce w leczeniu dzieci i młodzieży z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B (BCP-ALL) bez chromosomu Philadelphia (Ph-) i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznym krwiotwórczych komórek macierzystych stosowany jest schemat chemioterapii Ida-FLA (idarubicyna, fludarabina, cytarabina – █ [12]. Wymienione wyżej substancje wchodzące w skład schematu Ida-FLA zamieszczone są na Liście leków refundowanych stosowanych w chemioterapii (wskazanie C91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna) [4].

█ Koszty jednostkowe (za 1 mg) idarubicyny, fludarabiny i cytarabiny wyznaczono w oparciu o dane DGL NFZ na temat wielkości i wartości refundacji zawierających je produktów █ z okresu X 2017 - IX 2018 (opublikowane dane z okresu ostatnich 12 miesięcy) [11]. W związku z dużą ilością danych, szczegółowe kalkulacje zamieszczono w modelu ekonomicznym dołączonym do niniejszej analizy.

Tabela 11. Koszty jednostkowe leków w ramach schematu Ida-FLA; perspektywa NFZ

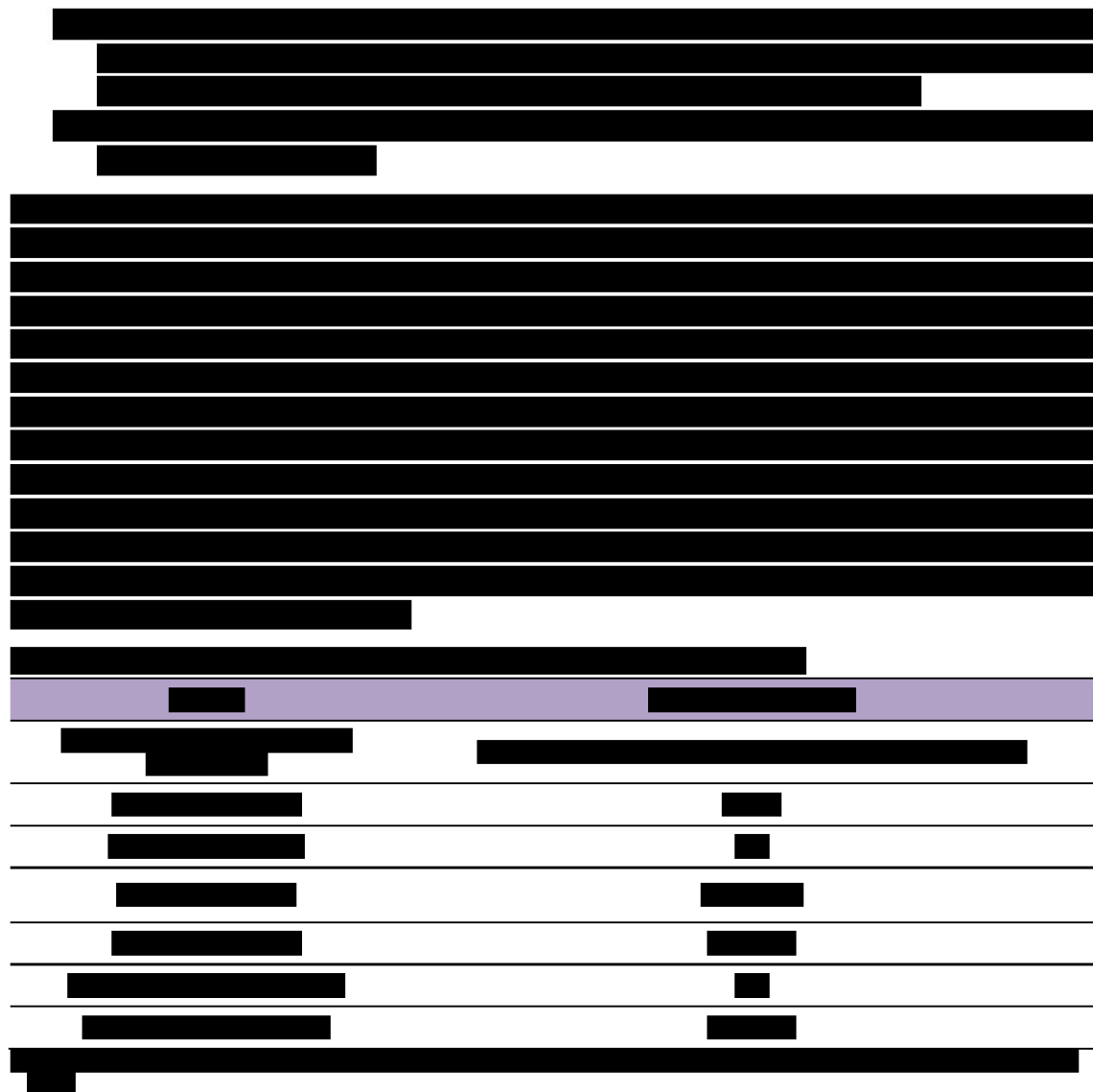
Parametr	Schemat Ida-FLA			Źródło danych
	idarubicyna	fludarabina	cytarabina	
Droga podania leku	█	█	█	[12]
Zalecana dawka [mg/m ²]	█	█	█	[12]
Średnia powierzchnia ciała pacjenta [m ²]		█		[82, 83]
Dawka jednorazowa [mg]	█	█	█	-
Średni koszt jednostkowy leku [PLN/mg]	79,0111 PLN	1,5490 PLN	0,0875 PLN	[11]
Koszt jednorazowej dawki [PLN]	█	█	█	-
Liczba podań/cykl	█	█	█	[12]
Koszt leku/cykl [PLN]	█	█	█	-
Średnia liczba cykli/pacjent	█	█	█	[12]
Koszt leku/pacjent [PLN]	2 423,66 PLN	415,76 PLN	1 565,93 PLN	-
Koszt schematu/pacjent [PLN]		4 405,35 PLN		-

*wartość średnia uzyskana w oparciu o opinie ekspertów medycznych [12].

Koszt jednego cyklu schematu Ida-FLA oszacowano na 4 405,35 PLN w przeliczeniu na jednego pacjenta.

2.3.10.3. Koszt diagnostyki przy kwalifikacji do leczenia blinatumomabem

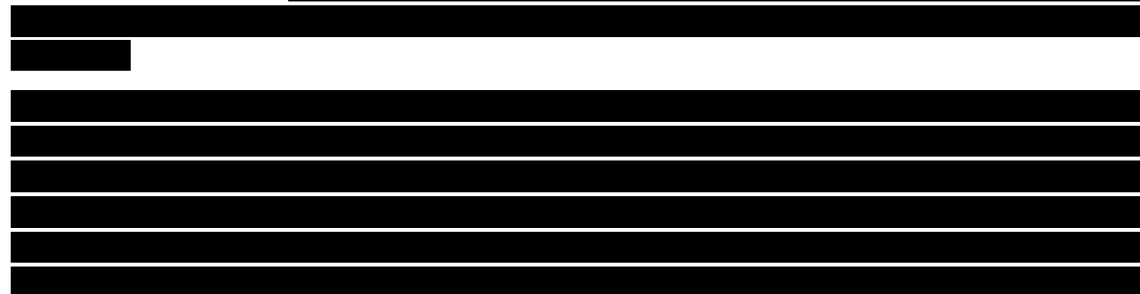
█
█
█
█



Koszt jednostkowy diagnostyki przy kwalifikacji do leczenia blinatumomabem przyjęto na poziomie [redacted]

2.3.10.4. Koszty hospitalizacji związanej z zastosowaniem BLIN i Ida-FLA

Zgodnie z proponowanymi zapisami programu lekowego [6] leczenie blinatumomabem będzie prowadzone w warunkach szpitalnych. [redacted]



Koszt całkowity hospitalizacji związanej z podaniem Ida-FLA oszacowano na 30 683,64 PLN.

2.3.10.5. Koszty monitorowania leczenia z udziałem porównywanych terapii

Zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji leczenie blinatumomabem będzie prowadzone w ramach programu lekowego a zatem w niniejszej analizie przyjęto, iż koszt monitorowania tej terapii będzie dotyczył okresu objęcia pacjenta programem lekowym.

Z uwagi na fakt, iż nie istnieje obecnie program lekowy dotyczący rozważanego wskazania i w Katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych nie figuruje świadczenie, które miałyby zastosowanie w odniesieniu do monitorowania leczenia blinatumomabem [19], dokonano kalkulacji kosztów takiego monitorowania opierając się o proponowane zapisy programu lekowego [6], *Charakterystykę i Katalog grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych* [14, 15] oraz *Informator o zawartych umowach* zamieszczony na stronie internetowej NFZ [17]. Należy zaznaczyć, iż zgodnie z proponowanymi zapisami programu lekowego monitorowanie leczenia blinatumomabem prowadzone będzie, podobnie jak całe leczenie, w warunkach

szpitalnych. Zastosowana metoda kalkulacji kosztów monitorowania odnosząca się do warunków ambulatoryjnych podyktowana była brakiem możliwości wyceny tego świadczenia w ramach ryczału za diagnostykę w programie lekowym.

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie wyceny monitorowania leczenia blinatumomabem uwzględniającej w przeliczeniu na jeden cykl terapii. Podobnie jak w przypadku kosztów diagnostyki przy kwalifikacji do leczenia blinatumomabem, wycenę punktową uwzględnionego świadczenia skorygowano współczynnikiem 1,2 [16].

Tabela 15. Koszt monitorowania leczenia blinatumomabem w ramach programu lekowego

Wartość / opis parametru	
Procedury	
Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu 5.30.00.0000013
Wycena punktowa [pkt]	121 pkt
Współczynnik korygujący	1,2*
Średnia cena/pkt [PLN/pkt]	1,00 PLN/pkt
Koszt/świadczenie/cykl leczenia [PLN]	145,20 PLN

[^] w oparciu o zalecenia PTOK dotyczące leczenia ALL [24] przyjęto, iż ocena pozaszpikowych ognisk choroby w badaniach obrazowych prowadzona będzie w ramach procedur RTG klatki piersiowej i USG jamy brzusznej. Zgodnie z zaleceniami PTOK wykonanie tomografii komputerowej jest celowe dopiero po stwierdzeniu nieprawidłowości w badaniu RTG bądź USG.

* zgodnie z zarządzeniem nr 64/2018 DSOZ Prezesa NFZ, przyjęto współczynnik korygujący 1,2 dotyczący świadczeniobiorców w wieku 4-18 r.ż.

Wyznaczony w powyższej tabeli koszt monitorowania w przeliczeniu na jeden cykl leczenia blinatumomabem (145,20 PLN) został w modelu skorygowany odsetkami pacjentów poddawanych terapii w 1. i 2. cyklu leczenia zaczerpniętymi z badań (patrz rozdział 2.3.4, str. 21).

W analizie przyjęto, iż monitorowanie leczenia z udziałem schematu Ida-FLA prowadzone będzie po każdym cyklu w ramach świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii”. Wyceny punktowej powyższego świadczenia dokonano w oparciu o *Katalog świadczeń wspomagających* [25]. Na podstawie *Informatora o zawartych umowach* zamieszczonego na stronie internetowej NFZ [17] przyjęto średnią cenę za punkt równą 1 PLN.

Tabela 16. Koszt monitorowania leczenia schematem Ida-FLA

Kod i nazwa świadczenia	Wartość punktowa [pkt]	Średnia cena /punkt [PLN/pkt]	Koszt / świadczenie / miesiąc terapii [PLN]
5.08.05.0000008 okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40 pkt	1,00 PLN/pkt	270,40 PLN

2.3.10.6. Koszty związane z przeszczepieniem allogenicznych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) - koszty leczenia początkowego

W niniejszej analizie uwzględniono koszty przeszczepienia allogenicznych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT). Zostały one podzielone na koszty leczenia początkowego (odnoszące się do hospitalizacji związanej z allo-HSCT oraz diagnostyki dawcy) i koszty leczenia po allo-HSCT (dotyczące: kontroli stanu zdrowia pacjenta po przeszczepieniu, profilaktyki choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD), profilaktyki zakażeń

Pneumocystis jirovecii, profilaktyki zakażeń bakteriami otoczkowymi, leczenia GvHD, leczenia infekcji po przeszczepieniu).

Koszt hospitalizacji, w ramach której przeprowadza się przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych wyznaczono poprzez przyporządkowanie pacjenta do jednej z następujących grup JGP (Jednorodne Grupy Pacjentów):

- PZS02 Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA < 18 r.ż.,
- PZS03 Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego < 18 r.ż.

Wyceny punktowej wymienionych wyżej grup JGP dokonano w oparciu o *Katalog grup* [30], natomiast średnią cenę za punkt (równą 1 PLN) przyjęto na podstawie *Informatora o zawartych umowach* zamieszczonego na stronie internetowej NFZ [17]. Wycena każdej z grup JGP obejmuje 30-dniową hospitalizację. W przypadku przekroczenia długości pobytu finansowanego grupą należy doliczyć dodatkowy koszt ponad ryczałt. W oparciu o Statystykę JGP za 2016 rok zamieszczoną na stronie internetowej NFZ [31] wyznaczono czas pobytu pacjenta pediatrycznego w szpitalu w ramach każdej z rozważanych grup JGP (posłużono się przy tym danymi dotyczącymi grup S22 i S23, które do 1 stycznia 2019 r. obejmowały zarówno pacjentów pediatrycznych jak i dorosłych). Pozwoliło to na wyznaczenie całkowitego kosztu każdej z grup. Biorąc pod uwagę, iż zgodnie ze Statystyką JGP [31] w 2016 roku wśród pacjentów pediatrycznych przeprowadzono 32 hospitalizacje związane z allo-HSCT od rodzeństwa identycznego w HLA oraz 109 hospitalizacji związanych z allo-HSCT od dawcy alternatywnego w analizie przyjęto, że 22,7% allo-HSCT będzie rozliczane jako przeszczepienia od rodzeństwa identycznego w HLA, zaś 77,3% - jako przeszczepienia od dawcy niespokrewnionego.

W poniższej tabeli zaprezentowano kolejne etapy szacowania kosztu hospitalizacji dotyczącej allo-HSCT, natomiast szczegółowe obliczenia przeprowadzono w modelu załączonym do niniejszej analizy.

Tabela 17. Koszt hospitalizacji związanej z przeprowadzeniem allo-HSCT

Parametr	Allo-HSCT	
	PZS02 Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA	PZS03 Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego
Kod i nazwa grupy		
Wartość punktowa – hospitalizacja 30 dni	127 250 pkt	254 446 pkt
Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą	811 pkt	811 pkt
Średnia cena/pkt [PLN/pkt]	1,00 PLN/pkt	
Koszt/hospitalizacja 30-dniowa [PLN]	127 250,00 PLN	254 446,00 PLN
Koszt/osobodzień ponad ryczałt finansowany grupą [PLN]	811,00 PLN	811,00 PLN
Czas pobytu [dni]	41,13*	48,90**
Koszt/świadczenie [PLN]	136 272,38 PLN (= 127 250,00 PLN + 11,13 × 811,00 PLN)	269 773,16 PLN (= 254 446,00 PLN + 18,90 × 811,00 PLN)
Udział JGP w całkowitej liczbie hospitalizacji związanych z allo-HSCT wśród pacjentów do 18 r.ż.	22,7%	77,3%
Średni ważony koszt hospitalizacji/pacjent [PLN]	239 475,11 PLN	

* zgodnie z danymi zawartymi w Statystyce JGP [31] w 2016 roku mediana czasu pobytu 9 dzieci wyniosła 44 dni, a 23 dzieci – 40 dni (=9/32×44+23/32×40);

** zgodnie z danymi zawartymi w Statystyce JGP [31] w 2016 roku mediana czasu pobytu 17 dzieci wyniosła 70 dni, a 92 dzieci – 45 dni (=17/109×70+92/109×45).

Zgodnie z informacjami zawartymi w opublikowanej w Biuletynie Informacji Publicznej AOTMiT analizie ekonomicznej do zlecenia 191/2014 (*INAR 2014*) [34] przyjęto, iż w ramach hospitalizacji związanej z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych prowadzona jest profilaktyka infekcji wirusowej VZV oraz profilaktyka infekcji grzybiczych. A zatem koszty tych procedur wchodzi w skład kosztu hospitalizacji przedstawionego w Tabeli 17.

W ramach kosztów leczenia początkowego uwzględniono ponadto koszt diagnostyki dawcy. W celu jego wyznaczenia posłużono się Katalogiem do sumowania [33] oraz *Informatorem o zawartych umowach* zamieszczonym na stronie internetowej NFZ [17].

Tabela 18. Koszt diagnostyki dawcy

Kod i nazwa produktu	Wartość punktowa [pkt]	Średnia cena /punkt [PLN/pkt]	Koszt / produkt [PLN]
5.53.01.0001483 Diagnostyka potencjalnego dawcy narządów bez pobrania - kategoria I	1 805,19 pkt	1,00 PLN/pkt	1 805,19 PLN

2.3.10.7. Koszty związane z przeszczepieniem allogenicznych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) - koszty po 1. miesiącu od przeprowadzenia allo-HSCT

Oprócz kosztów leczenia początkowego, związanych z przeprowadzeniem allo-HSCT w analizie uwzględniono koszty ponoszone przez płatnika publicznego po zakończonej hospitalizacji związanej z przeszczepieniem allogenicznych komórek krwiotwórczych. Poza kosztami profilaktyki GvHD pozostałe kategorie kosztów leczenia po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych zaczerpnięto z opublikowanej w Biuletynie Informacji Publicznej AOTMiT analizie ekonomicznej do zlecenia 191/2014 (*INAR 2014*) [34] (w zakresie dotyczącym populacji pediatrycznej). Z uwagi na fakt, iż analiza *INAR 2014* została wykonana w 2014 roku dokonano przekalkulowania (tj. zaktualizowania) wykorzystywanych z niej kosztów do wartości z roku 2018 posługując się wskaźnikami cen towarów i usług konsumpcyjnych według danych GUS w kategorii *Zdrowie* [35, 36, 37, 38]. Zestawienie uwzględnionych w niniejszej analizie wskaźników zamieszczono w załączniku (patrz rozdział 3.4), natomiast szczegółowe kalkulacje znajdują się w modelu ekonomicznym dołączonym do niniejszej analizy.

Kontrola stanu zdrowia pacjenta po allo-HSCT

Zgodnie z założeniami przyjętymi w analizie *INAR 2014* [34] w ramach kosztów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych rozważono koszty kontroli stanu zdrowia pacjenta pediatrycznego odbywającej się w poradni transplantacyjnej. W tabeli poniżej przedstawiono koszty po ich przeskalowaniu do 2018 r. Po zakończeniu hospitalizacji związanej z przeszczepieniem do dnia 180. po transplantacji wizyty powinny odbywać się średnio co 7 dni, a od dnia 180. raz w miesiącu do końca 1. roku [34]. Z uwagi na fakt, iż w niniejszej analizie przyjęto dłuższy czas trwania hospitalizacji związanej z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych (średnio 47,13 dni vs. 30 dni w *INAR 2014* [34]), po zaktualizowaniu kosztów do 2018 r. dokonano ich korekty w zakresie zużycia. Szczegółowe kalkulacje zamieszczono w modelu ekonomicznym dołączonym do niniejszej analizy.

Tabela 19. Koszt kontroli stanu zdrowia pacjenta po allo-HSCT

Parametr	Wartość / opis parametru
Czas, którego dotyczy kontrola	1-6 miesięcy po HSCT: wizyty co 7 dni

Parametr	Wartość / opis parametru
	7-12 miesięcy po HSCT: wizyty 1 raz/miesiąc
Całkowity koszt kontroli/pacjent - stan na 2014 rok [PLN] [34]	2 071,44 PLN
Całkowity koszt kontroli/pacjent - stan na 2018 rok [PLN]	2 159,30 PLN
Współczynnik korygujący dot. okresu 1-6 miesięcy po allo-HSCT	0,70*
Całkowity koszt kontroli/pacjent w okresie 1-6 miesięcy po allo-HSCT - stan na 2018 rok skorygowany o czas hospitalizacji dot. allo-HSCT [PLN]	1 517,97 PLN (= 0,70 × 2 159,30 PLN)
Całkowity koszt kontroli/pacjent w okresie 7-12 miesięcy po allo-HSCT - stan na 2018 rok [PLN]	479,84 PLN (=6/27 × 2 159,30 PLN)**

* $=((180 \text{ dni} - 47,13 \text{ dni}) / 7) / 27$ wizyt

** 6 wizyt w okresie 7-12 miesięcy po HSCT spośród 27 wizyt przyjętych w analizie INAR 2014 [34].

Profilaktyka GvHD

Pacjenci poddani przeszczepieniu allogenicznych komórek krwiotwórczych wymagają prowadzenia profilaktyki choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *Graft-versus-Host Disease*, GvHD). Zgodnie z założeniami analizy INAR 2014 [34] przyjęto, że prowadzona u pacjenta pediatrycznego profilaktyka GvHD polegać będzie na podawaniu cyklosporyny (w początkowym okresie tj. podczas hospitalizacji związanej z allo-HSCT w postaci dożylniej, a następnie – doustnej). Za analizą INAR 2014 przyjęto ponadto, iż:

- dobową dawkę podawanej doustnie cyklosporyny u pacjenta pediatrycznego wynosi 6-12 mg/kg m.c. (średnio 9 mg/kg m.c.);
- czas stosowania cyklosporyny u pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA wynosi 90 dni, natomiast u pacjentów po allo-HSCT od dawcy alternatywnego wynosi 180 dni.

Uwzględniając powyższy czas trwania profilaktyki GvHD oraz przedstawiony w Tabeli 17 czas hospitalizacji pacjenta po allo-HSCT (od rodzeństwa identycznego w HLA oraz od dawcy alternatywnego) wyznaczono czas stosowania cyklosporyny w warunkach ambulatoryjnych, tj. 48,88 dni (=90-41,13) w odniesieniu do pacjenta po allo-HSCT od rodzeństwa identycznego w HLA i 131,10 dni (=180-48,90) w przypadku pacjenta po allo-HSCT od dawcy alternatywnego. Koszt jednostkowy cyklosporyny (za 1 mg substancji czynnej) wyznaczono w oparciu o dane DGL NFZ na temat wielkości i wartości refundacji zawierających ją produktów z okresu X 2017 - IX 2018 (opublikowane dane z okresu ostatnich 12 miesięcy) [11]. Dzienną dawkę cyklosporyny wyznaczono w oparciu o średnią masę ciała pacjenta [82, 83] (patrz rozdział 2.3.1). W kalkulacji ostatecznego całkowitego kosztu prowadzonej w warunkach ambulatoryjnych profilaktyki GvHD wykorzystano odsetki allo-HSCT od rodzeństwa identycznego w HLA oraz od dawcy alternatywnego (patrz Tabela 17). W poniższej tabeli zaprezentowano poszczególne etapy przeprowadzonych obliczeń.

Tabela 20. Koszt profilaktyki GvHD prowadzonej w warunkach ambulatoryjnych po allo-HSCT

Parametr	Wartość / opis parametru	
	od rodzeństwa identycznego w HLA	od dawcy alternatywnego
Substancja czynna podawana w ramach profilaktyki GvHD	cyklosporyna	
Dzienna dawka [mg/kg m.c.]	9,00 mg/kg m.c.	
Średnia masa ciała pacjenta [kg]	30,04 kg	
Dzienna dawka/pacjent [mg]	270,33 mg	
Średnia kwota refundacji/mg [PLN]	0,0529 PLN	

Parametr	Wartość / opis parametru	
Średnia kwota refundacji/dzienna dawka [PLN]	14,30 PLN	
Czas stosowania w warunkach ambulatoryjnych [dni]	48,88	131,10
Koszt profilaktyki/pacjent [PLN]	699,08 PLN	1 875,19 PLN
Odsetek allo-HSCT [%]	22,7%	77,3%
Średni ważony koszt profilaktyki/pacjent [PLN]	1 608,27 PLN	

Koszt profilaktyki GvHD prowadzonej w warunkach ambulatoryjnych po allo-HSCT oszacowano na poziomie 1,6 tys. PLN.

Profilaktyka zakażeń *Pneumocystis jirovecii*

Procedury allo-HSCT wiążą się z długotrwałym deficytem odporności. Po przeszczepieniu często dochodzi do zakażeń patogenami oportunistycznymi, w tym *Pneumocystis jirovecii* [39]. W związku z powyższym w niniejszej analizie uwzględniono koszty profilaktyki zakażeń tym patogenem. Miesięczny koszt tej profilaktyki (polegającej na podaniu kotrimoksazolu do 180. dnia po allo-HSCT) prowadzonej u pacjenta pediatrycznego zaczerpnięto z analizy *INAR 2014* [34] i zaktualizowano go do 2018 r. Zużycie (liczba miesięcznych terapii) dostosowano do czasu prowadzenia profilaktyki w warunkach ambulatoryjnych tj. po zakończeniu hospitalizacji związanej z przeszczepieniem. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Koszt profilaktyki zakażeń *Pneumocystis jirovecii*

Miesięczny koszt profilaktyki/pacjent - stan na 2014 rok [PLN] [34]	Miesięczny koszt profilaktyki/pacjent - stan na 2018 rok	Zużycie [liczba miesięcznych terapii]	Całkowity koszt profilaktyki/pacjent – stan na 2018 rok [PLN]
27,14 PLN	28,29 PLN	4,43*	125,30 PLN

*=(180-47,13 dni hospitalizacji)/30.

Profilaktyka zakażeń bakteriami otoczkowymi

Po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych często dochodzi również do zakażeń bakteriami otoczkowymi [39]. W związku z powyższym w niniejszej analizie uwzględniono koszty profilaktyki tego typu zakażeń. Miesięczny koszt ww. profilaktyki (polegającej na podaniu penicyliny fenoksymetylowej do 180. dnia po allo-HSCT) prowadzonej u pacjenta pediatrycznego zaczerpnięto z analizy *INAR 2014* [34] i zaktualizowano go do 2018 r. Wyrażone liczbą miesięcznych terapii zużycie dostosowano do czasu prowadzenia profilaktyki po zakończeniu hospitalizacji związanej z przeszczepieniem. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22. Koszt profilaktyki zakażeń bakteriami otoczkowymi

Miesięczny koszt profilaktyki/pacjent - stan na 2014 rok [PLN] [34]	Miesięczny koszt profilaktyki/pacjent - stan na 2018 rok	Zużycie [liczba miesięcznych terapii]	Całkowity koszt profilaktyki/pacjent – stan na 2018 rok [PLN]
40,58 PLN	42,30 PLN	4,43*	187,35 PLN

*=(180-47,13 dni hospitalizacji)/30.

Leczenie GvHD

Pomimo stosowanej profilaktyki u pacjentów po allo-HSCT dochodzi do rozwoju choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD). Umownie przyjmuje się, że do 100. dnia po allo-HSCT rozwija się ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *acute Graft-versus-Host Disease*, aGvHD), natomiast po 100. dniu od allo-HSCT może pojawić się postać przewlekła (ang. *chronic Graft-versus-Host Disease*, cGvHD). W niniejszej analizie

przyjęto, że aGvHD rozwija się u 30-50% biorców (średnio 40%), natomiast cGvHD rozwija się między 3. a 24. miesiącem po przeszczepieniu u 50-60% pacjentów (średnio 55%) [40]. Całkowite koszty leczenia aGvHD i cGvHD zaczerpnięto z analizy INAR 2014 [34] i zaktualizowano je do 2018 r. Uwzględniając przedstawione wyżej odsetki wyznaczono przypadający na pacjenta koszt leczenia ostrej i przewlekłej GvHD.

Tabela 23. Koszty leczenia GvHD

Rodzaj leczenia	Całkowity koszt leczenia – stan na 2014 r. [PLN]	Całkowity koszt leczenia – stan na 2018 r. [PLN]	Odsetek pacjentów, których dotyczy leczenie	Koszt leczenia/ pacjent – stan na 2018 r.
Leczenie aGvHD	19 240,00 PLN	20 056,06 PLN	40%	8 022,42 PLN
Leczenie cGvHD	3 120,00 PLN	3 252,33 PLN	55%	1 788,78 PLN

Uwzględniając czas, w którym rozwija się zwykle ostra GvHD przedstawiony w powyższej tabeli koszt jej leczenia przyporządkowano do etapu obejmującego czas 1.-6. miesiąc po allo-HSCT. Natomiast koszt leczenia przewlekłej GvHD (rozwijającej się w okresie 3.-24. miesiąc po allo-HSCT) podzielono między trzy uwzględnione w modelu okresy: 1.-6. miesiąc po allo-HSCT (325,23 PLN tj. 4/22 kosztu całkowitego), 7.-12. miesiąc po allo-HSCT (487,85 PLN tj. 6/22 kosztu całkowitego) oraz 13.-24. miesiąc po allo-HSCT (975,70 PLN tj. 12/22 kosztu całkowitego).

Leczenie infekcji po przeszczepieniu

W analizie uwzględniono ponadto koszty leczenia ewentualnych infekcji mających miejsce po przeszczepieniu allogenicznym komórek krwiotwórczych. Całkowity koszt leczenia infekcji zaczerpnięto z analizy ekonomicznej INAR 2014 [34] i zaktualizowano do roku 2018. Przyjęto, iż leczenie infekcji dotyczy 75% pacjentów po allo-HSCT [89].

Tabela 24. Koszty leczenia infekcji po przeszczepieniu

Całkowity koszt leczenia – stan na 2014 r. [PLN]	Całkowity koszt leczenia – stan na 2018 r. [PLN]	Odsetek pacjentów, których dotyczy leczenie	Roczny koszt leczenia / pacjent – stan na 2018 r.
12 024,05 PLN	12 534,05 PLN	75%	9 384,95 PLN

W niniejszej analizie przyjęto, że koszt leczenia infekcji dotyczyć będzie okresu pierwszych czterech lat po allo-HSCT.

2.3.10.8. Koszt kolejnej linii leczenia; pacjenci oporni na leczenie blinatumomabem / Ida-FLA albo z nawrotem choroby

Nie odnaleziono zaleceń odnośnie schematów leczenia stosowanych w kolejnej linii leczenia (w przypadku oporności na leczenie blinatumomabem / Ida-FLA lub w przypadku wznowy choroby) [7]. Wobec powyższego jako koszt jednostkowy leczenia w ramach kolejnej linii leczenia przyjęto koszt jednostkowy grupy JGP „P48 - Intensywne leczenie ostrych białaczek < 18 r.ż.” [30]. Niemal 75% pacjentów hospitalizowanych w ramach grupy „Intensywne leczenie ostrych białaczek < 18 r.ż.”, to chorzy na ostrą białaczkę limfoblastyczną [96], zatem koszt omawianej JGP może odpowiadać polskiej praktyce klinicznej.

Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie wycenę omawianego świadczenia skorygowano z zastosowaniem współczynnika o wartości 1,2 (współczynnik korygujący w odniesieniu do produktów z katalogu grup udzielanych

świadczeniobiorcom poniżej 18 r.ż. w zakresie: onkologia i hematologia dziecięca - zgodnie z Zarządzeniem Nr 134/2018/DSOZ Prezesa NFZ [32]).

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki przeprowadzonych kalkulacji całkowitego kosztu leczenia w przypadku oporności na leczenie blinatumomabem / Ida-FLA lub w przypadku wznowy choroby. Koszt ten jest identyczny dla pacjentów leczonych blinatumomabem i Ida-FLA.

Tabela 25. Koszt leczenia w przypadku oporności na leczenie BLIN / Ida-FLA oraz w przypadku nawrotu choroby.

Kod i nazwa grupy JGP	Wartość punktowa świadczenia [pkt]	Średnia cena /punkt [PLN/pkt]	Współczynnik korygujący	Koszt świadczenia [PLN]
5.51.01.0014048 P48 - Intensywne leczenie ostrych białaczek < 18 r.ż.	35 693,00 pkt	1 PLN/pkt	1,2	42 831,60 PLN

Koszt jednostkowy leczenia w przypadku oporności na leczenie blinatumomabem / Ida-FLA lub w przypadku wznowy choroby przyjęto na poziomie 42 831,60 PLN.

2.3.10.9. Koszt opieki paliatywnej

Najczęstszą formą pediatrycznej opieki paliatywno-hospicyjnej jest hospicjum domowe [26]. W związku z powyższym koszt opieki paliatywnej w niniejszej analizie wyznaczono w oparciu o zakres „Świadczenia w hospicjum domowym dla dzieci”. Wyceny osobodnia w powyższym zakresie świadczeń dokonano w oparciu o Katalog świadczeń w opiece paliatywnej i hospicyjnej [27] oraz Obwieszczenie Prezesa AOTMiT w sprawie taryf świadczeń gwarantowanych w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna [28]. Czas opieki w hospicjum domowym dla dzieci wynoszący 41 dni wyznaczono jako średnią liczbę dni takiej opieki sprawowanej nad pacjentami pediatrycznymi z chorobą nowotworową w 2017 roku w jednym z warszawskich hospicjów [29]. Koszt opieki paliatywnej został naliczony jednorazowo w odniesieniu do pacjentów, którzy zmarli w okresie do 60. miesiąca od rozpoczęcia terapii.

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki przeprowadzonych kalkulacji całkowitego kosztu opieki paliatywnej. Koszt ten jest identyczny dla pacjentów leczonych blinatumomabem i Ida-FLA.

Tabela 26. Koszt opieki paliatywnej

Kod i nazwa produktu rozliczeniowego	Taryfa	Koszt świadczenia bazowego [PLN]	Koszt/produkt rozliczeniowy [PLN]	Zużycie zasobu/pacjent [liczba osobodni]	Całkowity koszt opieki paliatywnej/pacjent [PLN]
5.15.00.0000150 osobodzeń w hospicjum domowym dla dzieci	1,60	56,19 PLN	89,90 PLN	41,3	3 708,54 PLN

2.3.11. Przestrzeganie zaleceń dotyczących dawkowania leków (compliance)

Z uwagi na fakt, iż leczenie z udziałem porównywanych opcji terapeutycznych odbywa się w warunkach szpitalnych w analizie przyjęto *compliance* na poziomie 100%, tj. założono pełne przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia.

2.3.12. Użyteczności

Założono, że użyteczność może przyjmować wartości w zakresie od 0 do 1, gdzie 1 oznacza „najlepszy możliwy stan zdrowia”, zaś 0 - zgon. Dopuszcza się również użyteczności mniejszej od 0, odpowiadające stanom zdrowia „gorszymi niż śmierć”. [87]

Zgodnie z *Wymaganiami minimalnymi* oraz *Wytycznymi HTA* w ramach niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie użyteczności stanów zdrowia w populacji docelowej w bazie medycznej *Medline* przez *PubMed*. Przeszukano również analizy ekonomiczne opublikowane w Biuletynie informacji Publicznej AOTMiT [93]. Szczegółowy opis wyszukiwania przedstawiono w rozdziałach 3.1 (str. 65). W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono użyteczności w populacji pediatrycznej. Jedynie w publikacji *Lis 2012* [61] przedstawiono wyniki oceny jakości życia, jednak ocena ta została przeprowadzona w formie badania ankietowego wśród ekspertów klinicznych bez użycia narzędzi specyficznych do pomiaru użyteczności, w związku z czym odstąpiono od wykorzystania tej publikacji jako głównego źródła danych w niniejszej analizie.

Tabela 28. Wartości użyteczności odnalezione w ramach przeglądu systematycznego przyjęte w modelu

Stan modelu	Użyteczność przyjęta w modelu	Źródło danych / komentarz
Rozpoczęcie leczenia		
Odpowiedź na leczenie	0,86	<i>Aristedes 2015</i> [50] stan: remisja całkowita
Oporność na leczenia lub wznowa choroby	0,30	<i>Aristedes 2015</i> [50] stan: choroba postępująca:
Przejście do stanu zgon	0,04	Różnica pomiędzy stanami „nawrót choroby (0,3; <i>Aristedes 2015</i> [50]) i opieką paliatywną (0,26; <i>Lis 2012</i> [61])
Populacja wyleczona (w modelu od 5. roku)	Użyteczności w populacji ogólnej Polski	<i>Gorlicki 2017</i> [65] (użyteczność w populacji ogólnej Polski)

W populacji pacjentów zakwalifikowanych jako wyleczeni przyjęto użyteczność odpowiadającą polskiej populacji ogólnej (Tabela 29). Szczegóły przeprowadzonego przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 3.2 (str. 70).

Tabela 29. Użyteczności w populacji ogólnej Polski

Wyniki w podgrupach wiekowych (K: kobiety; M: mężczyźni)		
Golicki 2017 [65]	<ul style="list-style-type: none">• 18-24; K: 0,959; M: 0,967• 25-34; K: 0,948 ; M: 0,958• 35-44; K: 0,934; M: 0,942• 45-54; K: 0,887; M: 0,910	<ul style="list-style-type: none">• 55-64; K: 0,861; M: 0,851• 65-74; K: 0,793; M: 0,837• 75+; K: 0,715; M: 0,740

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

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego [2] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczzonej wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W załączniku nr 1. do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014–2016 [41] ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 46 651 PLN. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień dzisiejszy 139 953 PLN/QALY (3 x 46 651 PLN).

2.5. Zestawienie parametrów modelu

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

Tabela 30. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w deterministycznej analizie wrażliwości	Wartość w probabilistycznej analizie wrażliwości	Komentarz
<i>Parametry kosztowe</i>				
Cena hurtowa produktu leczniczego Blincyto za opakowanie jednostkowe		Nie dotyczy.	Nie dotyczy.	Dane uzyskane od Wnioskodawcy.
Koszt jednostkowy Ida-FLA	4 405,35 PLN /cykl	Nie uwzględniono (modyfikowano powierzchnię ciała, według której wyliczana jest dawka leków stosowanych w schemacie Ida-FLA).	Nie uwzględniono (modyfikowano powierzchnię ciała, według której wyliczana jest dawka leków stosowanych w schemacie Ida-FLA).	W oparciu o polską praktykę kliniczną [11, 12, 82, 83].
Koszt diagnostyki przy kwalifikacji do leczenia blinatumomabem	/ całość świadczeń związanych z diagnostyką	<ul style="list-style-type: none"> • 0 PLN • x 2 	Nie wprowadzono.	<p>Analiza podstawowa: w oparciu o zapisy projektu programu lekowego (lista badań diagnostycznych) oraz polskie koszty jednostkowe [6,13,16,17].</p> <p>Deterministyczna analiza wrażliwości: wobec braku alternatywnych danych przyjęto hipotetyczny zakres; alternatywne wartości przyjęte w celu testowania zmiany parametru na wyniki [1].</p>
Koszty hospitalizacji związanej z podaniem BLIN	540,80 PLN / osobodzien	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.	<p>Analiza podstawowa: koszt hospitalizacji związanej z wykonaniem programu u dzieci [18].</p> <p>Analiza wrażliwości: nie dotyczy: koszty ustalone w drodze zarządzeń prezesa NFZ.</p>
Koszty hospitalizacji związanej z podaniem Ida-FLA	1-3 dzień: 865,28 PLN / osobodzien Dzień 4. i kolejny: 811,20 PLN / osobodzien	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.	<p>Analiza podstawowa: koszt hospitalizacji hematologicznej u dzieci z zakwaterowaniem [23].</p> <p>Analiza wrażliwości: nie dotyczy: koszty ustalone w drodze zarządzeń prezesa NFZ.</p>
Odsetek pacjentów rozpoczynających i kończących poszczególne cykle terapii: BLIN	Tabela 4, str. 21		Rozkład beta: średnia = wartość z analizy podstawowej; SE = 0,05	<p>Analiza podstawowa: w oparciu o dane z badań MT 103-205 [82] i RIALTO [83].</p> <p>Deterministyczna analiza wrażliwości: możliwe wartości minimalne i maksymalne w oparciu o dane z badań MT 103-205 [82] i RIALTO [83].</p> <p>Probabilistyczna analiza wrażliwości: rozkład beta, SE przyjęto arbitralnie na poziomie 0,05.</p>

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w deterministycznej analizie wrażliwości	Wartość w probabilistycznej analizie wrażliwości	Komentarz
Średnia liczba cykli: Ida-FLA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Analiza podstawowa: [REDACTED] Deterministyczna analiza wrażliwości: alternatywne wartości przyjęte w celu testowania zmiany parametru na wyniki [1].
Koszty monitorowania leczenia: BLIN	145,20 PLN / cykl leczenia	<ul style="list-style-type: none"> 1 cykl terapii 2 cykle terapii 	Nie wprowadzono.	Analiza podstawowa: w oparciu zapisy projektu programu lekowego (lista badań diagnostycznych) oraz polskie koszty jednostkowe [6,14,15,16,17]. Deterministyczna analiza wrażliwości: wobec braku alternatywnych danych przyjęto hipotetyczny zakres; alternatywne wartości przyjęte w celu testowania zmiany parametru na wyniki [1].
Koszty monitorowania leczenia: Ida-FLA	270,40 PLN / miesiąc terapii	<ul style="list-style-type: none"> wartość średnia x 0,5 wartość średnia x 2 	Nie wprowadzono.	Analiza podstawowa: w oparciu koszt monitorowania w ramach chemioterapii [17, 25]. Deterministyczna analiza wrażliwości: wobec braku alternatywnych danych przyjęto hipotetyczny zakres; alternatywne wartości przyjęte w celu testowania zmiany parametru na wyniki [1].
Koszty związane z przeszczepieniem allogenicznych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) - Koszty leczenia początkowego; uwzględnia: diagnostykę potencjalnego dawcy narządów bez pobrania oraz przeszczepienie	241,280,30 PLN / przeprowadzenie allo-HSCT	<ul style="list-style-type: none"> wartość średnia x 0,5 wartość średnia x 1,5 	Rozkład log-normalny: średnia z analizy podstawowej; SE = 0,25 x wartość średnia	Analiza podstawowa: w oparciu o koszty jednostkowe związane z przeprowadzeniem allo-HSCT (zobacz rozdział 2.3.10.6, str. 32). Deterministyczna analiza wrażliwości: alternatywne wartości przyjęte w celu testowania zmiany parametru na wyniki [1]. Probabilistyczna analiza wrażliwości: Rozkład log-normalny.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w deterministycznej analizie wrażliwości	Wartość w probabilistycznej analizie wrażliwości	Komentarz
Koszty związane z przeszczepieniem allogenicznych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) - koszty łączne w miesiącach 1-6	16 479,01 PLN	<ul style="list-style-type: none"> wartość średnia x 0,5 wartość średnia x 1,5 	Rozkład log-normalny: średnia z analizy podstawowej; SE = 0,25 x wartość średnia	Analiza podstawowa: w oparciu o polskie koszty jednostkowe i polską analizę kosztów (zobacz rozdział 2.3.10.7, str. 34). Deterministyczna analiza wrażliwości: alternatywne wartości przyjęte w celu testowania zmiany parametru na wyniki [1]. Probabilistyczna analiza wrażliwości: Rozkład log-normalny.
Koszty związane z przeszczepieniem allogenicznych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) - koszty łączne w miesiącach 7-12	5 660,17 PLN	<ul style="list-style-type: none"> wartość średnia x 0,5 wartość średnia x 1,5 	Rozkład log-normalny: średnia z analizy podstawowej; SE = 0,25 x wartość średnia	Analiza podstawowa: w oparciu o polskie koszty jednostkowe i polską analizę kosztów (zobacz rozdział 2.3.10.7, str. 34). Deterministyczna analiza wrażliwości: alternatywne wartości przyjęte w celu testowania zmiany parametru na wyniki [1]. Probabilistyczna analiza wrażliwości: Rozkład log-normalny.
Koszty związane z przeszczepieniem allogenicznych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) - koszty łączne w miesiącach 13-24	10 360,65 PLN	<ul style="list-style-type: none"> wartość średnia x 0,5 wartość średnia x 1,5 	Rozkład log-normalny: średnia z analizy podstawowej; SE = 0,25 x wartość średnia	Analiza podstawowa: w oparciu o polskie koszty jednostkowe i polską analizę kosztów (zobacz rozdział 2.3.10.7, str. 34). Deterministyczna analiza wrażliwości: alternatywne wartości przyjęte w celu testowania zmiany parametru na wyniki [1]. Probabilistyczna analiza wrażliwości: Rozkład log-normalny.
Koszty związane z przeszczepieniem allogenicznych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) - koszty roczne po 24. miesiącu	9 384,95 PLN	<ul style="list-style-type: none"> wartość średnia x 0,5 wartość średnia x 1,5 	Rozkład log-normalny: średnia z analizy podstawowej; SE = 0,25 x wartość średnia	Analiza podstawowa: w oparciu o polskie koszty jednostkowe i polską analizę kosztów (zobacz rozdział 2.3.10.7, str. 34). Deterministyczna analiza wrażliwości: alternatywne wartości przyjęte w celu testowania zmiany parametru na wyniki [1]. Probabilistyczna analiza wrażliwości: Rozkład log-normalny.
Całkowity koszt leczenia w przypadku oporności na leczenie BLIN / Ida-FLA oraz w przypadku nawrotu choroby	42 831,60 PLN	<ul style="list-style-type: none"> 0 PLN 61 166,77 PLN 	Rozkład log-normalny: średnia z analizy podstawowej; SE = 0,25 x wartość średnia	Analiza podstawowa: w oparciu o wycenę grupy JGP P48 wg zarządzenia Prezesa NFZ [30, 32].

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w deterministycznej analizie wrażliwości	Wartość w probabilistycznej analizie wrażliwości	Komentarz
				<p>Deterministyczna analiza wrażliwości: przyjęto wartość minimalną skrajną (0 PLN); wartość maksymalną przyjęto na poziomie statystyk NFZ za 2016 rok w zakresie średniej wartości hospitalizacji dla grupy JGP S08 odpowiadającej grupie P48 wprowadzonej do katalogu grup od 1.01.2019 r. (koszt ten może zawierać w sobie koszt leków [96]).</p> <p>Probabilistyczna analiza wrażliwości: Rozkład log-normalny.</p>
Całkowity koszt opieki paliatywnej	3 708,54 PLN	<ul style="list-style-type: none"> wartość średnia x 0,5 wartość średnia x 1,5 	<p>Rozkład log-normalny: średnia z analizy podstawowej; SE = 0,25 x wartość średnia</p>	<p>Analiza podstawowa: w oparciu o polskie koszty jednostkowe [26, 27, 28, 29].</p> <p>Deterministyczna analiza wrażliwości: wobec braku alternatywnych danych przyjęto hipotetyczny zakres; alternatywne wartości przyjęte w celu testowania zmiany parametru na wyniki [1].</p> <p>Probabilistyczna analiza wrażliwości: Rozkład log-normalny.</p>
Użyteczności stanów zdrowia				
Rozpoczęcie leczenia (pierwsze 12 tygodni w modelu)			<p>Rozkład log-normalny: średnia z analizy podstawowej; SE (0,018) w oparciu o obliczenia na bazie wyników badania TOWER.</p>	<p>Analiza podstawowa: [REDACTED]</p> <p>Deterministyczna analiza wrażliwości: wobec braku alternatywnych danych przyjęto hipotetyczny zakres; alternatywne wartości przyjęte w celu testowania zmiany parametru na wyniki [1].</p> <p>Probabilistyczna analiza wrażliwości: SE: dane niepublikowane wyznaczone na podstawie: [REDACTED]</p>
Odpowiedź na leczenie	0,86		<p>Rozkład log-normalny: średnia z analizy podstawowej; SE (0,019) w oparciu o obliczenia na bazie wyników badania [REDACTED]</p>	<p>Analiza podstawowa: <i>Aristedes 2015</i> [50]</p> <p>Deterministyczna analiza wrażliwości: [REDACTED]</p> <p>Probabilistyczna analiza wrażliwości: [REDACTED]</p>

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w deterministycznej analizie wrażliwości	Wartość w probabilistycznej analizie wrażliwości	Komentarz
Oporność na leczenie / nawrót choroby	0,30		Rozkład log-normalny: średnia z analizy podstawowej; SE (0,032) w oparciu o obliczenia na bazie wyników badania	Analiza podstawowa: <i>Aristedes 2015</i> [50] Deterministyczna analiza wrażliwości: Probabilistyczna analiza wrażliwości:
Przejęcie do stanu zgon	Obniżenie użyteczności związane z opieką paliatywną: 0,04		Rozkład log-normalny: średnia z analizy podstawowej; SE (0,032) jak dla jak dla stanu odpowiadającego oporności na leczenie albo nawrotowi choroby.	Analiza podstawowa: <i>Aristedes 2015</i> [50] Deterministyczna analiza wrażliwości: Probabilistyczna analiza wrażliwości: SE: jak dla stanu odpowiadającego oporności na leczenie albo nawrotowi choroby.
Populacja wyleczona (w modelu od 5. roku)	W populacji pacjentów uznanych za wyleczony przyjęto użyteczność odpowiadającą polskiej populacji ogólnej (Tabela 29, str. 40).	Nie uwzględniono.	Nie uwzględniono.	<i>Gorlicki 2017</i> [65] (użyteczność w populacji ogólnej Polski)
Parametry kliniczne				
Charakterystyka wyjściowa pacjentów	Tabela 1 (str. 19)	<ul style="list-style-type: none"> W oparciu o badanie MT 103-205 W oparciu o badanie RIALTO 	<ul style="list-style-type: none"> Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia blinatumomabem: rozkład normalny; średnia; SE = 0,84 (tj. średnia $\times 0,1$; założenie własne) Masa ciała: rozkład normalny; średnia; SE = 2,002 (RIALTO) Powierzchnia ciała: rozkład normalny; średnia; SE = 0,47 (RIALTO) 	Analiza podstawowa: średnia z badań MT 103-205 [82] i RIALTO [83]. Deterministyczna analiza wrażliwości: średnie z badań MT 103-205 [82] i RIALTO [83]. Probabilistyczna analiza wrażliwości: wiek - rozkład normalny o średniej z analizy podstawowej oraz SE = 0,1 \times średnia (brak danych o SD lub SE [82, 83]); masa ciała i powierzchnia ciała - rozkłady normalne o średniej z analizy podstawowej oraz SE z badania RIALTO [83] (brak danych o SD lub SE z badania MT 103-205 [82])

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w deterministycznej analizie wrażliwości	Wartość w probabilistycznej analizie wrażliwości	Komentarz
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie: BLIN	<p>■</p> <p>Tabela 2 (str. 20)</p>	<p>■</p> <p>•</p>	<p>Rozkład Beta: proporcja z analizy podstawowej; SE = proporcja x (1-proporcja) / N</p>	<p>Analiza podstawowa: proporcja z połączonych danych z badań MT 103-205 [75] i RIALTO [78].</p> <p>Deterministyczna analiza wrażliwości: wartości minimalne oraz maksymalne z badań MT 103-205 [75] i RIALTO [78].</p> <p>Probabilistyczna analiza wrażliwości: rozkład beta; SE obliczone ze wzoru na 95% CI dla proporcji.</p>
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie: Ida-FLA	<p>■</p> <p>Tabela 2 (str. 20)</p>	<p>■</p> <p>•</p>	<p>Rozkład Beta: proporcja z analizy podstawowej; SE = proporcja x (1-proporcja) / N</p>	<p>Analiza podstawowa: na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej [79, 80, 81]</p> <p>Deterministyczna analiza wrażliwości: lewy i prawy koniec 95% CI (własne wyznaczenie 95% CI dla proporcji).</p> <p>Probabilistyczna analiza wrażliwości: rozkład beta</p>
Odsetek pacjentów, u których przeprowadzono przeszczepienie allo-HSCT: BLIN	<p>■</p> <p>Tabela 3 (str. 20)</p>	<p>■</p> <p>•</p>	<p>Rozkład Beta: proporcja z analizy podstawowej; SE = proporcja x (1-proporcja) / N</p>	<p>Analiza podstawowa: proporcja z połączonych danych z badań MT 103-205 [75] i RIALTO [78].</p> <p>Deterministyczna analiza wrażliwości: lewy i prawy koniec 95% CI (własne wyznaczenie 95% CI dla proporcji).</p> <p>Probabilistyczna analiza wrażliwości: rozkład beta; SE obliczone ze wzoru na 95% CI dla proporcji.</p>
Odsetek pacjentów, u których przeprowadzono przeszczepienie allo-HSCT: Ida-FLA	<p>■</p> <p>Tabela 3 (str. 20)</p>	<p>■</p> <p>•</p>	<p>Rozkład Beta: proporcja z analizy podstawowej; SE = proporcja x (1-proporcja) / N</p>	<p>Analiza podstawowa: podstawie badań włączonych do analizy klinicznej [79, 80, 81]</p> <p>Deterministyczna analiza wrażliwości: lewy i prawy koniec 95% CI (własne wyznaczenie 95% CI dla proporcji).</p> <p>Probabilistyczna analiza wrażliwości: rozkład beta</p>
OS: BLIN	<p>krzywa log-normalna</p>	<p>• Pozostałe krzywe dla OS dopasowane do połączonych wyników badań MT 103-205 i RIALTO (Gompertza, log-logistyczna, uogólniona gamma).</p>	<p>Rozkład normalny parametrów tworzących krzywą parametryczną wykorzystaną w analizie podstawowej (rozkłady znajdują się w modelu w arkuszu „PSA Inputs”).</p>	<p>Analiza podstawowa: parametryczna krzywa przeżywania najlepiej dopasowana do krzywej Kaplana-Meiera OS, charakteryzująca się najwiarygodniejszym przebiegiem w długim horyzoncie czasu.</p>

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w deterministycznej analizie wrażliwości	Wartość w probabilistycznej analizie wrażliwości	Komentarz
OS Ida-FLA	krzywa log-logistyczna	<ul style="list-style-type: none"> Parametryczna krzywa najlepiej dopasowana do wyników badania MT 103-205 (log-normalna). Parametryczna krzywa najlepiej dopasowana do wyników badania RIALTO (log-normalna). 	<ul style="list-style-type: none"> Parametryczna krzywa najlepiej dopasowana do wyników badań MT 103-205 i RIALTO (wykładnicza, Weibulla, Gompertza, log-normalna, uogólniona gamma). 	<p>Deterministyczna analiza wrażliwości: alternatywne parametryczne krzywe przeżycia; nie uwzględniono krzywej wykładniczej i Weibulla, jako krzywych charakteryzujących się prawdopodobieństwem zgonu znacznie wyższym niż w przypadku krzywych Kaplana-Meiera i innych parametrycznych krzywych przeżycia.</p> <p>Probabilistyczna analiza wrażliwości: rozkład normalny.</p> <p>Analiza podstawowa: Parametryczna krzywa przeżycia najlepiej dopasowana do krzywej Kaplana-Meiera OS, charakteryzująca się najwiarygodniejszym przebiegiem w długim horyzoncie czasu. Deterministyczna analiza wrażliwości: alternatywne parametryczne krzywe przeżycia. Probabilistyczna analiza wrażliwości: rozkład normalny.</p>
RFS: BLIN	krzywa log-normalna	<ul style="list-style-type: none"> Pozostałe krzywe dla RFS dopasowane do połączonych wyników badań MT 103-205 i RIALTO (wykładnicza, Weibulla, Gompertza, log-logistyczna, uogólniona gamma). Parametryczna krzywa najlepiej dopasowana do wyników badania MT 103-205 (log-normalna). Parametryczna krzywa najlepiej dopasowana do wyników badania RIALTO (log-normalna). 	<ul style="list-style-type: none"> Pozostałe krzywe dla RFS dopasowane do połączonych wyników badań MT 103-205 i RIALTO (wykładnicza, Weibulla, Gompertza, log-logistyczna, uogólniona gamma). 	<p>Analiza podstawowa: Parametryczna krzywa przeżycia najlepiej dopasowana do krzywej Kaplana-Meiera RFS, charakteryzująca się najwiarygodniejszym przebiegiem w długim horyzoncie czasu. Deterministyczna analiza wrażliwości: alternatywne parametryczne krzywe przeżycia. Probabilistyczna analiza wrażliwości: rozkład normalny.</p>
RFS: Ida-FLA	krzywa log-logistyczna	<ul style="list-style-type: none"> Pozostałe krzywe dla RFS dopasowane do połączonych wyników badań MT 103-205 i RIALTO (wykładnicza, Weibulla, Gompertza, log-logistyczna, uogólniona gamma). Parametryczna krzywa najlepiej dopasowana do wyników badania MT 103-205 (log-normalna). 	<ul style="list-style-type: none"> Pozostałe krzywe dla RFS dopasowane do połączonych wyników badań MT 103-205 i RIALTO (wykładnicza, Weibulla, Gompertza, log-logistyczna, uogólniona gamma). 	<p>Analiza podstawowa: przyjęto RFS jak dla BLIN, gdyż RFS nie był oceniony w badaniach włączonych do analizy klinicznej [79, 80, 81].</p> <p>Deterministyczna analiza wrażliwości: jak dla BLIN.</p> <p>Probabilistyczna analiza wrażliwości: jak dla BLIN.</p>

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w deterministycznej analizie wrażliwości	Wartość w probabilistycznej analizie wrażliwości	Komentarz
Pozostałe parametry				
Miesiąc życia, od którego w modelu pacjenci zostają uznani za wyleczonych	60. miesiąc życia	<ul style="list-style-type: none"> 36. miesiąc życia 72. miesiąc życia 	Rozkład jednostajny na przedziale: 60 -12 ; 60+12	Analiza podstawowa: Założenie o wyzdrowieniu części chorych jest akceptowalnym założeniem w analizach ekonomicznych dotyczących ALL, przy czym można rozważyć zwiększenie prawdopodobieństwa zgonu w porównaniu do populacji ogólnej [91, 92]. Deterministyczna analiza wrażliwości: alternatywne wartości (założenia własne w oparciu o możliwe wartości [91, 92]). Probabilistyczna analiza wrażliwości: Rozkład jednostajny.
Wskaźnik wzrostu prawdopodobieństwa zgonu z populacji ogólnej	x 1	<ul style="list-style-type: none"> Prawdopodobieństwo zgonu z populacji ogólnej x 4 Prawdopodobieństwo zgonu z populacji ogólnej x 9 	Nie uwzględniono.	Analiza podstawowa: Założenie o wyzdrowieniu części chorych jest akceptowalnym założeniem w analizach ekonomicznych dotyczących ALL, przy czym można rozważyć zwiększenie prawdopodobieństwa zgonu w porównaniu do populacji ogólnej [91, 92]. Deterministyczna analiza wrażliwości: Przyjęto możliwy zakres [92].
Stopy dyskontowe	Koszty 5% Efekty 3,5%	<ul style="list-style-type: none"> Koszty 0%; efekty 3,5% Koszty 5%; efekty 0% 	Nie uwzględniono.	Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych oraz z Wytycznymi HTA [1, 3].
Horyzont czasowy w modelu	Dożywni (maksymalnie 80 lat)	<ul style="list-style-type: none"> 20 lat 40 lat 	Nie dotyczy.	Analiza podstawowa: horyzont dożywni. Deterministyczna analiza wrażliwości: alternatywne wartości przyjęte w celu testowania zmiany parametru na wyniki [1].
Próg opłacalności kosztowej	139 953 PLN/QALY	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.	Wartość ustalona urzędowo [2].

2.6. Wyniki analizy ekonomicznej

2.6.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W poniższych tabelach (Tabela 30, Tabela 31) zestawiono wyniki zdrowotne oraz elementy kosztów stosowania porównywanych opcji terapeutycznych blinatumomab vs Ida-FLA przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta dla dożywotniego horyzontu czasowego z uwzględnieniem dyskontowania.

Tabela 31. Zestawienie kosztów; blinatumomab oraz Ida-FLA

Składowa kosztu (tabela zawiera wartości zdyskontowane)	Ida-FLA [PLN]	Wariant bez RSS dla BLIN		Wariant z RSS dla BLIN	
		Blinatumomab [PLN]	Różnica [PLN]	Blinatumomab [PLN]	Różnica [PLN]
Koszt leku	████	████	████	████	████
Koszt podania (hospitalizacja)	████	████	████	████	████
Koszty łączne leku i podania	████	████	████	████	████
Koszt Allo-CT	████	████	████	████	████
Koszt następnej linii leczenia	████	████	████	████	████
Koszt opieki terminalnej	████	████	████	████	████
Łączny koszt	████	████	████	████	████

Koszt refundacji blinatumomabu w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na ██████████
 ██████████
 łączne, oszacowane w horyzoncie dożywotnim, koszty wynikające ze stosowania blinatumomabu ██████████
 ██████████
 ██████████

Tabela 32. Zestawienie wyników zdrowotnych; blinatumomab oraz Ida-FLA

Składowa kosztu	Blinatumomab	Ida-FLA	Różnica
Lata życia (LY); wartości zdyskontowane			
Rozpoczęcie terapii	████	████	████
Odpowiedź na leczenie	████	████	████
Oporność / nawrót choroby	████	████	████
Wyleczenie	████	████	████
Łącznie	████	████	████
Lata życia skorygowane o jakość (QALY); wartości zdyskontowane			
Rozpoczęcie terapii	████	████	████
Odpowiedź na leczenie	████	████	████
Oporność / nawrót choroby	████	████	████
Wyleczenie	████	████	████
Łącznie	████	████	████

Przewaga blinatumomabu w przeżyciu całkowitym (OS) nad schematem Ida-FLA stwierdzona w analizie klinicznej [8], znalazła przełożenie na przewagę blinatumomabu w oszacowaniach lat życia (LY) oraz lat życia

skorygowanych o jakość (QALY). Można wnioskować, że przewaga blinatumomabu wyniknęła przede wszystkim ze znacznego wydłużenia przeżycia wynikającego z większego odsetka pacjentów, u których możliwe było przeprowadzenie przeszczepienia allo-HSCT, istotnie zwiększającego szansę na wyleczenie i długie przeżycie.

2.6.2. Analiza główna

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Wartości przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta dla dożywotniego horyzontu czasowego z uwzględnieniem dyskontowania.

Tabela 33. Wyniki analizy ekonomicznej: blinatumomab vs Ida-FLA

	Łączne koszty [PLN]	LY	QALY	Różnica kosztów [PLN]	Różnica LY	Różnica QALY	ICER (Koszt / LY) [PLN/LY]	ICUR (Koszt / QALY) [PLN/QALY]
Ida-FLA				-	-	-	-	-
Blinatumomab bez RSS								
Blinatumomab z RSS								
Próg opłacalności							139 953	139 953

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia w przypadku stosowania blinatumomabu w porównaniu z zastosowaniem Ida-FLA wyniósł

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania blinatumomabu w porównaniu z zastosowaniem Ida-FLA wyniósł

Wartości współczynników ICER oraz ICUR są znacząco niższe od wysokości progu wynoszącego 139 953 PLN, zatem **blinatumomab jest opłacalną technologią medyczną** w porównaniu ze schematem chemioterapii Ida-FLA.

2.6.3. Deterministyczna analiza wrażliwości

Tabela 34 oraz Tabela 35 przedstawiają wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w wariantach, odpowiednio z RSS i bez RSS dla produktu leczniczego Blincyto®.

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wskazały na stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej – w każdym ze scenariuszy rozważanych w deterministycznej analizie wrażliwości koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość nie przekroczył progu opłacalności (139 953 PLN/QALY).

Tabela 34. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: blinatumomab vs Ida-FLA; wariant z RSS dla produktu leczniczego Blincyto®

Lp	Scenariusz	Blinatumomab			Ida-FLA			Wyniki inkrementalne			
		Koszty [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	LY	QALY	ICUR [PLN/QALY]
1	Charakterystyka wyjściowa pacjentów: MT 103-205										
2	Charakterystyka wyjściowa pacjentów: RIALTO										
3	Blincyto % CR: minimum										
4	Blincyto % CR: maximum										
5	Ida-FLA % CR: minimum										
6	Ida-FLA % CR: maximum										
7	Blincyto % HSCT: minimum										
8	Blincyto % HSCT: maximum										
9	Ida-FLA % HSCT: minimum										
10	Ida-FLA % HSCT: maximum										
11	Blincyto OS: OS Blincyto gompertz										
12	Blincyto OS : OS Blincyto llogis										
13	Blincyto OS : OS Blincyto gengamma										
14	Blincyto OS : OS MT103-205 Inorm										
15	Blincyto OS : OS RIALTO Inorm										
16	Ida-FLA OS : OS Ida-FLAG exp										
17	Ida-FLA OS : OS Ida-FLAG weibull										
18	Ida-FLA OS : OS Ida-FLAG gompertz										
19	Ida-FLA OS : OS Ida-FLAG Inorm										
20	Ida-FLA OS : OS Ida-FLAG gengamma										
21	Blincyto RFS : RFS Blincyto exp										
22	Blincyto RFS : RFS Blincyto weibull										
23	Blincyto RFS : RFS Blincyto gompertz										
24	Blincyto RFS : RFS Blincyto Inorm										
25	Blincyto RFS : RFS Blincyto llogis										
26	Blincyto RFS : RFS Blincyto gengamma										
27	Blincyto RFS : RFS MT103-205 Inorm										
28	Blincyto RFS : RFS RIALTO Inorm										
29	Ida-FLA RFS : RFS Blincyto exp										
30	Ida-FLA RFS : RFS Blincyto weibull										
31	Ida-FLA RFS : RFS Blincyto gompertz										
32	Ida-FLA RFS : RFS Blincyto Inorm										
33	Ida-FLA RFS : RFS Blincyto llogis										
34	Ida-FLA RFS : RFS Blincyto gengamma										
35	Ida-FLA RFS : RFS MT103-205 Inorm										

Lp	Scenariusz	Blinatumomab			Ida-FLA			Wyniki inkrementalne			
		Koszty [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	LY	QALY	ICUR [PLN/QALY]
36	Ida-FLA RFS : RFS RIALTO Inorm										
37	Horyzont czasowy: 20 lat										
38	Horyzont czasowy: 40 lat										
39	Stopa dyskontowa dla wyników zdrowotnych: 0										
40	Stopa dyskontowa dla kosztów: 0										
41	Miesiąc, od którego pacjentów uznaje się za wyleczonych: 36										
42	Miesiąc, od którego pacjentów uznaje się za wyleczonych: 72										
43	Wzrost prawdopodobieństwa zgonu z populacji ogólnej: 4										
44	Wzrost prawdopodobieństwa zgonu z populacji ogólnej: 9										
45	Blincyto Initial Utility: 0,572173										
46	Blincyto Initial Utility: 0,772173										
47	Blincyto Response Utility: 0,726										
48	Blincyto Utility R/R: 0,593										
49	Ida-FLA Initial Utility: 0,572173										
50	Ida-FLA Initial Utility: 0,772173										
51	Ida-FLA Response Utility: 0,726										
52	Ida-FLA R/R Utility: 0,593										
53	Obniżenie użyteczności związane z opieką paliatywną: 0,056										
54	Koszt opieki paliatywnej: minimum										
55	Koszt opieki paliatywnej: maksimum										
56	Blinatumomab: koszt kwalifikacji: minimum										
57	Blinatumomab: koszt kwalifikacji: maksimum										
58	Blinatumomab: koszt monitorowani/cykl terapii: minimum										
59	Blinatumomab: koszt monitorowani/cykl terapii: maksimum										
60	Koszt kolejnej linii leczenia: minimum										
61	Koszt kolejnej linii leczenia: maksimum										
62	Blincyto % kończących cykl 1: 0										
63	Blincyto % kończących cykl 1: 1										
64	Blincyto % rozpoczynających cykl 2: 0,696										
65	Blincyto % rozpoczynających cykl 2: % kończących cykl 1										
66	Blincyto % kończących cykl 2: % rozpoczynających cykl 1										
67	Blincyto % kończących cykl 2: 0,4345										
68	Ida-FLA % rozpoczynających cykl 2: 0										
69	Ida-FLA % rozpoczynających cykl 2: 1										
70	Allo-HSCT koszt: minimum										

Lp	Scenariusz	Blinatumomab			Ida-FLA			Wyniki inkrementalne			
		Koszty [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	LY	QALY	ICUR [PLN/QALY]
71	Allo-HSCT koszt: maksimum										
72	Allo-HSCT koszty w miesiącach 1-6: minimum										
73	Allo-HSCT koszty w miesiącach 1-6: maksimum										
74	Allo-HSCT koszty w miesiącach 7-12: minimum										
75	Allo-HSCT koszty w miesiącach 7-12: maksimum										
76	Allo-HSCT koszty w miesiącach 13-24: minimum										
77	Allo-HSCT koszty w miesiącach 13-24: maksimum										
78	Allo-HSCT koszty w miesiącach powyżej 24.: minimum										
79	Allo-HSCT koszty w miesiącach powyżej 24.: maksimum										

Tabela 35. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: blinatumomab vs Ida-FLA; wariant bez RSS dla produktu leczniczego Blincyto®.

Lp	Scenariusz	Blinatumomab			Ida-FLA			Wyniki inkrementalne			
		Koszty [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	LY	QALY	ICUR [PLN/QALY]
1	Charakterystyka wyjściowa pacjentów: MT 103-205										
2	Charakterystyka wyjściowa pacjentów: RIALTO										
3	Blincyto % CR: minimum										
4	Blincyto % CR: maximum										
5	Ida-FLA % CR: minimum										
6	Ida-FLA % CR: maximum										
7	Blincyto % HSCT: minimum										
8	Blincyto % HSCT: maximum										
9	Ida-FLA % HSCT: minimum										
10	Ida-FLA % HSCT: maximum										
11	Blincyto OS : OS Blincyto gompertz										
12	Blincyto OS : OS Blincyto llogis										
13	Blincyto OS : OS Blincyto gengamma										
14	Blincyto OS : OS MT103-205 Inorm										
15	Blincyto OS : OS RIALTO Inorm										
16	Ida-FLA OS : OS Ida-FLAG exp										
17	Ida-FLA OS : OS Ida-FLAG weibull										
18	Ida-FLA OS : OS Ida-FLAG gompertz										
19	Ida-FLA OS : OS Ida-FLAG Inorm										
20	Ida-FLA OS : OS Ida-FLAG gengamma										
21	Blincyto RFS : RFS Blincyto exp										
22	Blincyto RFS : RFS Blincyto weibull										
23	Blincyto RFS : RFS Blincyto gompertz										

Lp	Scenariusz	Blinatumomab			Ida-FLA			Wyniki inkrementalne			
		Koszty [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	LY	QALY	ICUR [PLN/QALY]
24	Blincyto RFS : RFS Blincyto Inorm										
25	Blincyto RFS : RFS Blincyto Ilogis										
26	Blincyto RFS : RFS Blincyto gengamma										
27	Blincyto RFS : RFS MT103-205 Inorm										
28	Blincyto RFS : RFS RIALTO Inorm										
29	Ida-FLA RFS : RFS Blincyto exp										
30	Ida-FLA RFS : RFS Blincyto weibull										
31	Ida-FLA RFS : RFS Blincyto gompertz										
32	Ida-FLA RFS : RFS Blincyto Inorm										
33	Ida-FLA RFS : RFS Blincyto Ilogis										
34	Ida-FLA RFS : RFS Blincyto gengamma										
35	Ida-FLA RFS : RFS MT103-205 Inorm										
36	Ida-FLA RFS : RFS RIALTO Inorm										
37	Horyzont czasowy: 20 lat										
38	Horyzont czasowy: 40 lat										
39	Stopa dyskontowa dla wyników zdrowotnych: 0										
40	Stopa dyskontowa dla kosztów: 0										
41	Miesiąc, od którego pacjentów uznaje się za wyleczonych: 36										
42	Miesiąc, od którego pacjentów uznaje się za wyleczonych: 72										
43	Wzrost prawdopodobieństwa zgonu z populacji ogólnej: 4										
44	Wzrost prawdopodobieństwa zgonu z populacji ogólnej: 9										
45	Blincyto Initial Utility: 0,572173										
46	Blincyto Initial Utility: 0,772173										
47	Blincyto Response Utility: 0,726										
48	Blincyto Utility R/R: 0,593										
49	Ida-FLA Initial Utility: 0,572173										
50	Ida-FLA Initial Utility: 0,772173										
51	Ida-FLA Response Utility: 0,726										
52	Ida-FLA R/R Utility: 0,593										
53	Obniżenie użyteczności związane z opieką paliatywną: 0,056										
54	Koszt opieki paliatywnej: minimum										
55	Koszt opieki paliatywnej: maksimum										
56	Blinatumomab: koszt kwalifikacji: minimum										
57	Blinatumomab: koszt kwalifikacji: maksimum										
58	Blinatumomab: koszt monitorowani/cykl terapii.: minimum										

Lp	Scenariusz	Blinatumomab			Ida-FLA			Wyniki inkrementalne			
		Koszty [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	LY	QALY	ICUR [PLN/QALY]
59	Blinatumomab: koszt monitorowani/cykl terapii: maksimum										
60	Koszt kolejnej linii leczenia: minimum										
61	Koszt kolejnej linii leczenia: maksimum										
62	Blinicyto % kończących cykl 1: 0										
63	Blinicyto % kończących cykl 1: 1										
64	Blinicyto % rozpoczynających cykl 2: 0,696										
65	Blinicyto % rozpoczynających cykl 2: % kończących cykl 1										
66	Blinicyto % kończących cykl 2: % rozpoczynających cykl 1										
67	Blinicyto % kończących cykl 2: 0,4345										
68	Ida-FLA % rozpoczynających cykl 2: 0										
69	Ida-FLA % rozpoczynających cykl 2: 1										
70	Allo-HSCT koszt: minimum										
71	Allo-HSCT koszt: maksimum										
72	Allo-HSCT koszty w miesiącach 1-6: minimum										
73	Allo-HSCT koszty w miesiącach 1-6: maksimum										
74	Allo-HSCT koszty w miesiącach 7-12: minimum										
75	Allo-HSCT koszty w miesiącach 7-12: maksimum										
76	Allo-HSCT koszty w miesiącach 13-24: minimum										
77	Allo-HSCT koszty w miesiącach 13-24: maksimum										
78	Allo-HSCT koszty w miesiącach powyżej 24.: minimum										
79	Allo-HSCT koszty w miesiącach powyżej 24.: maksimum										

2.6.4. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Tabela 36, Wykres 4 oraz Wykres 5 przedstawiają wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania blinatumomab vs Ida-FLA w wariancie z RSS dla produktu leczniczego Blincyto®. W związku z nieznacznymi różnicami wyników analizy głównej pomiędzy wariantami z RSS i bez RSS, poniżej przedstawiono jedynie wyniki w wariancie z RSS.

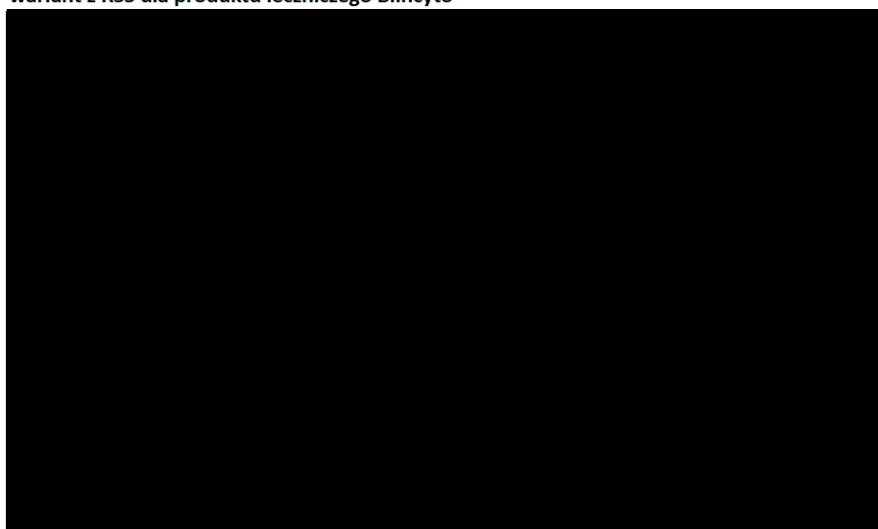
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazały, że prawdopodobieństwo, iż blinatumomab jest opłacalny przy progu opłacalności 139 953 PLN kształtuje się na poziomie [redacted]

Tabela 36. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: blinatumomab vs Ida-FLA; wariant z RSS dla produktu leczniczego Blincyto®.

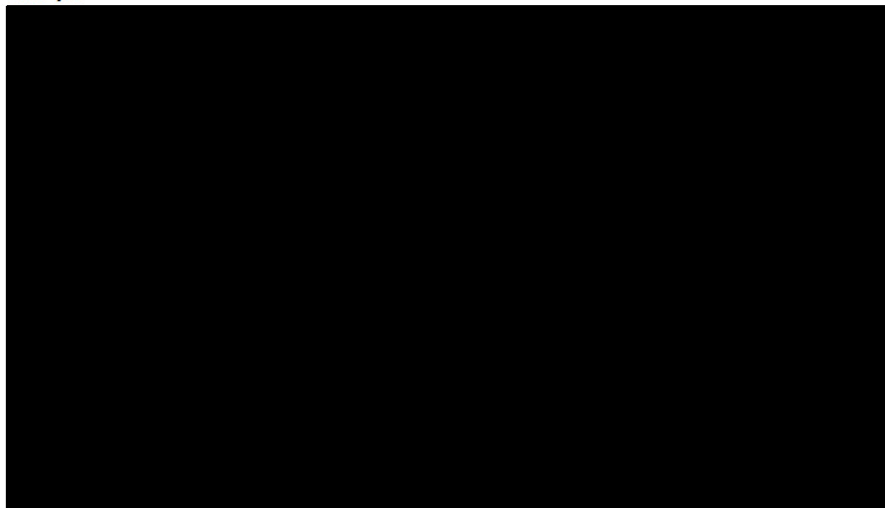
	Blinatumomab	Ida-FLA	Wynik inkrementalny
Lata życia (bez dyskontowania) [LY]			
Średnia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Odchylenie standardowe	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mediana	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Lewy koniec 95% CI	[redacted]	[redacted]	[redacted]

	Blinatumomab	Ida-FLA	Wynik inkrementalny
Prawy koniec 95% CI	■	■	■
QALY (z dyskontowaniem) [QALY]			
Średnia	■	■	■
Odchylenie standardowe	■	■	■
Mediana	■	■	■
Lewy koniec 95% CI	■	■	■
Prawy koniec 95% CI	■	■	■
Koszty (z dyskontowaniem) [PLN]			
Średnia	■	■	■
Odchylenie standardowe	■	■	■
Mediana	■	■	■
Lewy koniec 95% CI	■	■	■
Prawy koniec 95% CI	■	■	■
Prawdopodobieństwo, że blinatumomab jest opłacalny przy progu opłacalności 139 953 PLN			
			■

Wykres 4. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, rozrzut inkrementalnych kosztów oraz wyników zdrowotnych, wariant z RSS dla produktu leczniczego Blincyto®



Wykres 5. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, krzywa akceptowalności, wariant z RSS dla produktu leczniczego Blincyto®



2.6.5. Analiza progowa

Tabela 37 i Tabela 38 przedstawiają wyniki analizy progowej.

Zarówno w przypadku analizy głównej, jak i każdego wariantu analizy wrażliwości, ceny zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Blincyto®, dla których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość równał się progowi opłacalności (139 953 PLN/QALY) były znacząco wyższe od wnioskowanej ceny. Warto również zauważyć, że ceny progowe były jeszcze wyższe w przypadku analizy progowej, w której koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w przypadku stosowania blinatumomabu porównywano z kosztem uzyskania roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania Ida-FLA.

Tabela 37. Wyniki analizy progowej: blinatumomab vs Ida-FLA; wariant z RSS dla produktu leczniczego Blincyto®.

Lp	Analiza główna / scenariusz deterministycznej analizy wrażliwości	Progowa cena zbytu opakowania jednostkowego produktu leczniczego Blincyto® [PLN]	
		ICUR = próg opłacalności 139 953 PLN/QALY	CUR Blinatumomab = CUR Ida-FLA
	Wnioskowana cena zbytu netto		
0	Analiza główna		
1	Charakterystyka wyjściowa pacjentów: MT 103-205		
2	Charakterystyka wyjściowa pacjentów: RIALTO		
3	Blincyto % CR: minimum		
4	Blincyto % CR: maximum		
5	Ida-FLA % CR: minimum		
6	Ida-FLA % CR: maximum		
7	Blincyto % HSCT: minimum		
8	Blincyto % HSCT: maximum		
9	Ida-FLA % HSCT: minimum		
10	Ida-FLA % HSCT: maximum		
11	Blincyto OS: OS Blincyto gompertz		
12	Blincyto OS : OS Blincyto llogis		

Lp	Analiza główna / scenariusz deterministycznej analizy wrażliwości	Progowa cena zbytu opakowania jednostkowego produktu leczniczego Blincyto® [PLN]	
		ICUR = próg opłacalności 139 953 PLN/QALY	CUR Blinatumomab = CUR Ida-FLA
13	Blincyto OS : OS Blincyto gengamma		
14	Blincyto OS : OS MT103-205 Inorm		
15	Blincyto OS : OS RIALTO Inorm		
16	Ida-FLA OS : OS Ida-FLAG exp		
17	Ida-FLA OS : OS Ida-FLAG weibull		
18	Ida-FLA OS : OS Ida-FLAG gompertz		
19	Ida-FLA OS : OS Ida-FLAG Inorm		
20	Ida-FLA OS : OS Ida-FLAG gengamma		
21	Blincyto RFS : RFS Blincyto exp		
22	Blincyto RFS : RFS Blincyto weibull		
23	Blincyto RFS : RFS Blincyto gompertz		
24	Blincyto RFS : RFS Blincyto Inorm		
25	Blincyto RFS : RFS Blincyto llogis		
26	Blincyto RFS : RFS Blincyto gengamma		
27	Blincyto RFS : RFS MT103-205 Inorm		
28	Blincyto RFS : RFS RIALTO Inorm		
29	Ida-FLA RFS : RFS Blincyto exp		
30	Ida-FLA RFS : RFS Blincyto weibull		
31	Ida-FLA RFS : RFS Blincyto gompertz		
32	Ida-FLA RFS : RFS Blincyto Inorm		
33	Ida-FLA RFS : RFS Blincyto llogis		
34	Ida-FLA RFS : RFS Blincyto gengamma		
35	Ida-FLA RFS : RFS MT103-205 Inorm		
36	Ida-FLA RFS : RFS RIALTO Inorm		
37	Horyzont czasowy: 20 lat		
38	Horyzont czasowy: 40 lat		
39	Stopa dyskontowa dla wyników zdrowotnych: 0		
40	Stopa dyskontowa dla kosztów: 0		
41	Miesiąc, od którego pacjentów uznaje się za wyleczonych: 36		
42	Miesiąc, od którego pacjentów uznaje się za wyleczonych: 72		
43	Wzrost prawdopodobieństwa zgonu z populacji ogólnej: 4		
44	Wzrost prawdopodobieństwa zgonu z populacji ogólnej: 9		
45	Blincyto Initial Utility: 0,572173		
46	Blincyto Initial Utility: 0,772173		
47	Blincyto Response Utility: 0,726		
48	Blincyto Utility R/R: 0,593		
49	Ida-FLA Initial Utility: 0,572173		
50	Ida-FLA Initial Utility: 0,772173		
51	Ida-FLA Response Utility: 0,726		
52	Ida-FLA R/R Utility: 0,593		
53	Obniżenie użyteczności związane z opieką paliatywną: 0,056		

Lp	Analiza główna / scenariusz deterministycznej analizy wrażliwości	Progowa cena zbytu opakowania jednostkowego produktu leczniczego Blincyto® [PLN]	
		ICUR = próg opłacalności 139 953 PLN/QALY	CUR Blinatumomab = CUR Ida-FLA
54	Koszt opieki paliatywnej: minimum		
55	Koszt opieki paliatywnej: maksimum		
56	Blinatumomab: koszt kwalifikacji: minimum		
57	Blinatumomab: koszt kwalifikacji: maksimum		
58	Blinatumomab: koszt monitorowani/cykl terapii.: minimum		
59	Blinatumomab: koszt monitorowani/cykl terapii: maksimum		
60	Koszt kolejnej linii leczenia: minimum		
61	Koszt kolejnej linii leczenia: maksimum		
62	Blincyto % kończących cykl 1: 0		
63	Blincyto % kończących cykl 1: 1		
64	Blincyto % rozpoczynających cykl 2: 0,696		
65	Blincyto % rozpoczynających cykl 2: % kończących cykl 1		
66	Blincyto % kończących cykl 2: % rozpoczynających cykl 1		
67	Blincyto % kończących cykl 2: 0,4345		
68	Ida-FLA % rozpoczynających cykl 2: 0		
69	Ida-FLA % rozpoczynających cykl 2: 1		
70	Allo-HSCT koszt: minimum		
71	Allo-HSCT koszt: maksimum		
72	Allo-HSCT koszty w miesiącach 1-6: minimum		
73	Allo-HSCT koszty w miesiącach 1-6: maksimum		
74	Allo-HSCT koszty w miesiącach 7-12: minimum		
75	Allo-HSCT koszty w miesiącach 7-12: maksimum		
76	Allo-HSCT koszty w miesiącach 13-24: minimum		
77	Allo-HSCT koszty w miesiącach 13-24: maksimum		
78	Allo-HSCT koszty w miesiącach powyżej 24.: minimum		
79	Allo-HSCT koszty w miesiącach powyżej 24.: maksimum		

Tabela 38. Wyniki analizy progowej: blinatumomab vs Ida-FLA; wariant bez RSS dla produktu leczniczego Blincyto®.

Lp	Analiza główna / scenariusz deterministycznej analizy wrażliwości	Progowa cena zbytu opakowania jednostkowego produktu leczniczego Blincyto® [PLN]	
		ICUR = próg opłacalności 139 953 PLN/QALY	CUR Blinatumomab = CUR Ida-FLA
	Wnioskowana cena zbytu netto		
0	Analiza główna		
1	Charakterystyka wyjściowa pacjentów: MT 103-205		
2	Charakterystyka wyjściowa pacjentów: RIALTO		
3	Blincyto % CR: minimum		
4	Blincyto % CR: maximum		
5	Ida-FLA % CR: minimum		
6	Ida-FLA % CR: maximum		
7	Blincyto % HSCT: minimum		

Lp	Analiza główna / scenariusz deterministycznej analizy wrażliwości	Progowa cena zbytu opakowania jednostkowego produktu leczniczego Blincyto® [PLN]	
		ICUR = próg opłacalności 139 953 PLN/QALY	CUR Blinatumomab = CUR Ida-FLA
8	Blincyto % HSCT: maximum		
9	Ida-FLA % HSCT: minimum		
10	Ida-FLA % HSCT: maximum		
11	Blincyto OS: OS Blincyto gompertz		
12	Blincyto OS : OS Blincyto llogis		
13	Blincyto OS : OS Blincyto gengamma		
14	Blincyto OS : OS MT103-205 Inorm		
15	Blincyto OS : OS RIALTO Inorm		
16	Ida-FLA OS : OS Ida-FLAG exp		
17	Ida-FLA OS : OS Ida-FLAG weibull		
18	Ida-FLA OS : OS Ida-FLAG gompertz		
19	Ida-FLA OS : OS Ida-FLAG Inorm		
20	Ida-FLA OS : OS Ida-FLAG gengamma		
21	Blincyto RFS : RFS Blincyto exp		
22	Blincyto RFS : RFS Blincyto weibull		
23	Blincyto RFS : RFS Blincyto gompertz		
24	Blincyto RFS : RFS Blincyto Inorm		
25	Blincyto RFS : RFS Blincyto llogis		
26	Blincyto RFS : RFS Blincyto gengamma		
27	Blincyto RFS : RFS MT103-205 Inorm		
28	Blincyto RFS : RFS RIALTO Inorm		
29	Ida-FLA RFS : RFS Blincyto exp		
30	Ida-FLA RFS : RFS Blincyto weibull		
31	Ida-FLA RFS : RFS Blincyto gompertz		
32	Ida-FLA RFS : RFS Blincyto Inorm		
33	Ida-FLA RFS : RFS Blincyto llogis		
34	Ida-FLA RFS : RFS Blincyto gengamma		
35	Ida-FLA RFS : RFS MT103-205 Inorm		
36	Ida-FLA RFS : RFS RIALTO Inorm		
37	Horyzont czasowy: 20 lat		
38	Horyzont czasowy: 40 lat		
39	Stopa dyskontowa dla wyników zdrowotnych: 0		
40	Stopa dyskontowa dla kosztów: 0		
41	Miesiąc, od którego pacjentów uznaje się za wyleczonych: 36		
42	Miesiąc, od którego pacjentów uznaje się za wyleczonych: 72		
43	Wzrost prawdopodobieństwa zgonu z populacji ogólnej: 4		
44	Wzrost prawdopodobieństwa zgonu z populacji ogólnej: 9		
45	Blincyto Initial Utility: 0,572173		
46	Blincyto Initial Utility: 0,772173		
47	Blincyto Response Utility: 0,726		
48	Blincyto Utility R/R: 0,593		

Lp	Analiza główna / scenariusz deterministycznej analizy wrażliwości	Progowa cena zbytu opakowania jednostkowego produktu leczniczego Blincyto® [PLN]	
		ICUR = próg opłacalności 139 953 PLN/QALY	CUR Blinatumomab = CUR Ida-FLA
49	Ida-FLA Initial Utility: 0,572173		
50	Ida-FLA Initial Utility: 0,772173		
51	Ida-FLA Response Utility: 0,726		
52	Ida-FLA R/R Utility: 0,593		
53	Obniżenie użyteczności związane z opieką paliatywną: 0,056		
54	Koszt opieki paliatywnej: minimum		
55	Koszt opieki paliatywnej: maksimum		
56	Blinatumomab: koszt kwalifikacji: minimum		
57	Blinatumomab: koszt kwalifikacji: maksimum		
58	Blinatumomab: koszt monitorowani/cykl terapii.: minimum		
59	Blinatumomab: koszt monitorowani/cykl terapii: maksimum		
60	Koszt kolejnej linii leczenia: minimum		
61	Koszt kolejnej linii leczenia: maksimum		
62	Blincyto % kończących cykl 1: 0		
63	Blincyto % kończących cykl 1: 1		
64	Blincyto % rozpoczynających cykl 2: 0,696		
65	Blincyto % rozpoczynających cykl 2: % kończących cykl 1		
66	Blincyto % kończących cykl 2: % rozpoczynających cykl 1		
67	Blincyto % kończących cykl 2: 0,4345		
68	Ida-FLA % rozpoczynających cykl 2: 0		
69	Ida-FLA % rozpoczynających cykl 2: 1		
70	Allo-HSCT koszt: minimum		
71	Allo-HSCT koszt: maksimum		
72	Allo-HSCT koszty w miesiącach 1-6: minimum		
73	Allo-HSCT koszty w miesiącach 1-6: maksimum		
74	Allo-HSCT koszty w miesiącach 7-12: minimum		
75	Allo-HSCT koszty w miesiącach 7-12: maksimum		
76	Allo-HSCT koszty w miesiącach 13-24: minimum		
77	Allo-HSCT koszty w miesiącach 13-24: maksimum		
78	Allo-HSCT koszty w miesiącach powyżej 24.: minimum		
79	Allo-HSCT koszty w miesiącach powyżej 24.: maksimum		

2.7. Dyskusja i ograniczenia

Każde modelowanie z definicji opiera się na założeniach dotyczących efektywności klinicznej, kosztów oraz użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu. Poniżej przedstawiono potencjalne ograniczenia analizy z dyskusją wpływu tych założeń na wyniki końcowe analizy ekonomicznej oraz wpływu na wiarygodność wniosków końcowych z analizy podstawowej:

- Skuteczność kliniczna

W analizie ekonomicznej uwzględniono wyniki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej, przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [8]. Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych porównujących blinatumomab z Ida-FLA (ani z jakimkolwiek innym komparatorem). Wobec powyższego w modelu wykorzystano wyniki z badań klinicznych odrębnych dla blinatumomabu oraz Ida-FLA, zdając sobie sprawę, że jest to ograniczeniem analizy. Z drugiej strony należy podkreślić, że w modelowaniu uwzględniono najwiarygodniejsze wyniki badań naukowych jakie odnaleziono. Ważnym aspektem jest fakt, że nawrotowa/oporna na leczenie ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych linii B jest schorzeniem ultraradkimi [9], wobec czego przeprowadzenie randomizowanego badania klinicznego z włączoną odpowiednio dużą liczbą pacjentów byłoby utrudnione, o ile w ogóle możliwe. W świetle ograniczeń płynących z braku randomizowanych badań klinicznych, przeprowadzono bardzo szeroką analizę wrażliwości, w której testowano alternatywne założenia dotyczące skuteczności (odsetki pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie; odsetki pacjentów, u których przeprowadzono przeszczepienie allo-HSCT, alternatywne założenia odnośnie przebiegu OS, RFS). Analiza wrażliwości wykazała stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej (blinatumomab pozostawał opłacalny).

W modelu nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych ani w ramieniu blinatumomabu, ani Ida-FLA. Jak wykazano w analizie klinicznej zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym blinatumomabem występujące w co najmniej 3. stopniu ciężkości generalnie występowały sporadycznie (u mniej niż 5% pacjentów). W przypadku zdarzeń niepożądanych zaistniałych w okresie leczenia odsetki były wyższe (gorączka neutropeniczna wystąpiła u 56% chorych) [8]. Z drugiej strony dla Ida-FLA zdarzenia niepożądane w stopniu co najmniej 3. ciężkości dochodziły do 92% (zapalenie jamy ustnej), przy czym dla zdecydowanej większości zdarzeń niepożądanych nie podano informacji o stopniu ciężkości [8]. Wobec bardzo dużych niejasności związanych ze stopniem ciężkości zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia Ida-FLA, zdecydowano o nieuwzględnieniu kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych. Trudno jest jednoznacznie stwierdzić, czy nieuwzględnienie zdarzeń niepożądanych jest założeniem korzystnym dla którejkolwiek z opcji terapeutycznych. W sytuacji, gdy wynik analizy ekonomicznej kształtuje się na poziomie [REDACTED], aby wartość ICUR przekroczyła próg opłacalności (139 953 PLN/QALY) koszty leczenia zdarzeń niepożądanych po stronie blinatumomabu musiałyby być wyższe [REDACTED] od kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych po stronie Ida-FLA [REDACTED], co jest sytuacją niemożliwą (należy zauważyć, że kwota [REDACTED] w przeliczeniu na jednego pacjenta). Wobec powyższego można stwierdzić, że nieuwzględnienie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych nie wpływa na wnioski z analizy ekonomicznej.

- Koszty

Koszty jednostkowe oszacowano w oparciu o najwiarygodniejsze polskie dane źródłowe. Jednocześnie przebieg leczenia poszczególnych pacjentów jest zindywidualizowany i uwzględnia uwarunkowania dla kontentu pacjenta [7]. Wobec powyższego w ramach analizy wrażliwości testowano bardzo szeroki zakres zmienności (najczęściej był to zakres: $\pm 50\%$ w stosunku do wartości średniej z analizy głównej). Analiza wrażliwości wykazała stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej (blinatumomab pozostawał opłacalny).

- Prawdopodobieństwo zgonu w długim horyzoncie czasu, w populacji uznanej za wyleczoną

W modelu przyjęto, że od 60 miesiąca życia (mierząc od rozpoczęcia leczenia blinatumomabem i Ida-FLA) pacjentom, którzy dożyli do tego momentu zostanie przypisane prawdopodobieństwo zgonu równe z populacji ogólnej, gdyż można przyjąć, że pacjenci ci zostali wyleczeni (co następuje w efekcie przeprowadzonego przeszczepienia allo-HSCT). Założenie o wyzdrowieniu części chorych jest akceptowalnym założeniem w analizach ekonomicznych dotyczących ALL, przy czym można rozważyć

2.8. Wnioski końcowe

Wyniki analizy ekonomicznej wskazały, że **blinatumomab jest opłacalną opcją terapeutyczną. Zasadne jest zatem wprowadzenie do refundacji blinatumomabu** w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia (Ph-) i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.

W przypadku chorób ultraradkich wyniki analiz ekonomicznych są w zdecydowanej większości przypadków znacząco wyższe od progu opłacalności [105]. Na uwagę zasługuje więc fakt, że **blinatumomab jest opłacalną opcją terapeutyczną w schorzeniu ultraradkim**

Wprowadzenie do refundacji produktu leczniczego Blincyto® w ramach programu lekowego zapewni pacjentom dostęp do skutecznej i bezpiecznej terapii.

Wysoki odsetek pacjentów, którzy po leczeniu blinatumomabem kwalifikowaliby się do przeszczepienia allo-HSCT zapewniłby **zdecydowanie większą szansę na wyleczenie, a co za tym idzie długie przeżycie**. Przewaga blinatumomabu w przeżyciu całkowitym (OS) nad schematem Ida-FLA stwierdzona w analizie klinicznej, znalazła przełożenie na przewagę blinatumomabu w oszacowaniach lat życia (LY) oraz lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

3. ZAŁĄCZNIKI

3.1. Strategia wyszukiwania użyteczności dla stanów zdrowia związanych z przebiegiem ALL

3.1.1. Metodyka wyszukiwania użyteczności dla stanów zdrowia związanych z przebiegiem terapii ALL

Zgodnie z *Wytycznymi HTA* [1] oraz *Wymaganiami minimalnymi* [3] przeprowadzony został przegląd systematyczny wartości użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazie informacji medycznej Medline (przez PubMed). Dodatkowo przeszukano Biuletyn Informacji Publicznej (BIP) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [44].

Przyjęto, że wartości użyteczności zawierają się w przedziale od wartości minimalnej 0 oznaczającej zgon, do wartości maksymalnej 1 oznaczającej najlepszy możliwy stan zdrowia; brano pod uwagę również skale użyteczności, w których jako wartości minimalne ujęto wartości ujemne, określające stany „gorsze niż zgon” [42].

W ramach przeglądu systematycznego włączono prace spełniające zdefiniowane poniżej kryteria włączenia i wyłączenia.

Kryteria włączenia prac do przeglądu systematycznego:

- populacja: chorzy na nawrotową lub oporną na leczenia ostrą białaczkę limfoblastyczną; wyszukiwanie przeprowadzono możliwie szeroko, bez zawężenia do specyficznych subpopulacji, w tym subpopulacji chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia;
- metodyka: badanie pierwotne lub wtórne, w ramach którego przedstawiono ocenę użyteczności stanów zdrowia związanych z przebiegiem terapii ALL wyróżnionych w modelu; wyszukiwanie przeprowadzono możliwie szeroko, bez zawężenia do specyficznych narzędzi pomiaru użyteczności;
- język publikacji: bez ograniczeń;
- rok publikacji: w bazie PubMed bez ograniczeń. W ramach dodatkowego przeglądu BIP AOTMiT przeszukiwano zlecenia od 2014 do 2018.

Kryteria wyłączenia prac z przeglądu systematycznego:

- populacja: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia;
- metodyka: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia, w szczególności: opisy pojedynczych przypadków, prace poglądowe, ocena jakości życia w skalach nieodpowiadających użytecznościom.

3.1.2. Strategia wyszukiwania użyteczności dla stanów zdrowia związanych z przebiegiem terapii ALL

W poniższej tabeli przedstawiono strategię wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu związanych z przebiegiem terapii ALL.

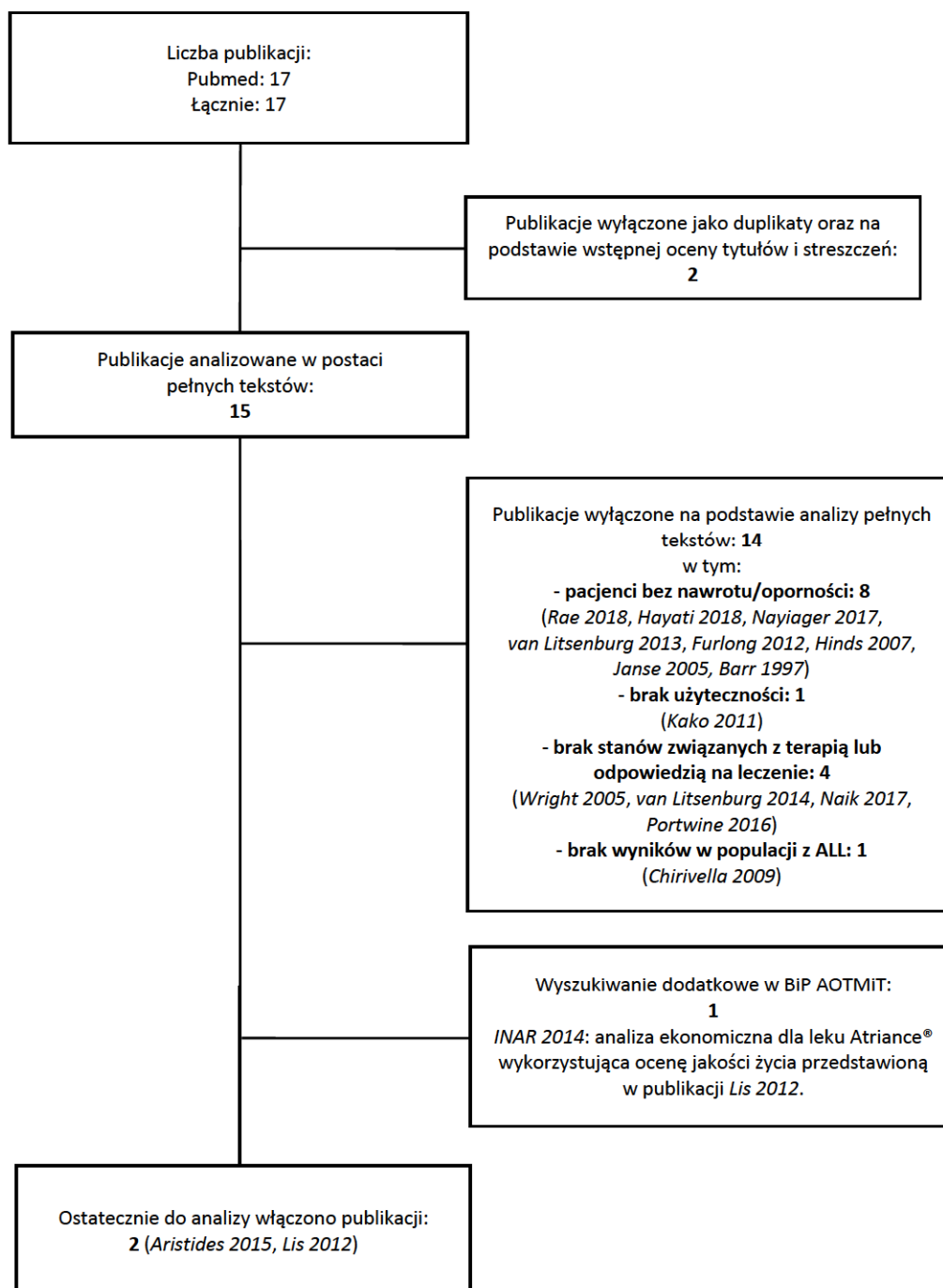
Tabela 39. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed: użyteczności dla stanów zdrowia związanych z przebiegiem terapii ALL (wyszukiwanie zakończone 18.09.2018 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#8	Search (((utility[tiab] OR utilities[tiab] OR utility*[tiab]) AND ("quality of well-being"[tiab] OR QoL[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR "time trade-off"[tiab] OR TTO[tiab] OR "time tradeoff"[tiab] OR hui[tiab] OR hui1[tiab] OR hui2[tiab] OR hui3[tiab] OR euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR "eq5d"[tiab] OR "eq 5d"[tiab]))) AND (((("Acute Lymphoid Leukemia"[Title/Abstract]) OR "Acute Lymphocytic Leukemia"[Title/Abstract]) OR "Acute Lymphoblastic Leukemia"[Title/Abstract]) OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Title/Abstract]) OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]) Sort by: PublicationDate	17
#7	Search (utility[tiab] OR utilities[tiab] OR utility*[tiab]) AND ("quality of well-being"[tiab] OR QoL[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR "time trade-off"[tiab] OR TTO[tiab] OR "time tradeoff"[tiab] OR hui[tiab] OR hui1[tiab] OR hui2[tiab] OR hui3[tiab] OR euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR "eq5d"[tiab] OR "eq 5d"[tiab])	3 834
#6	Search (((("Acute Lymphoid Leukemia"[Title/Abstract]) OR "Acute Lymphocytic Leukemia"[Title/Abstract]) OR "Acute Lymphoblastic Leukemia"[Title/Abstract]) OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia Lymphoma"[Title/Abstract]) OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh])	38 039
#5	Search "Acute Lymphoid Leukemia"[Title/Abstract]	675
#4	Search "Acute Lymphocytic Leukemia"[Title/Abstract]	3 375
#3	Search "Acute Lymphoblastic Leukemia"[Title/Abstract]	23 398
#2	Search "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia Lymphoma"[Title/Abstract]	29
#1	Search "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]	26 249

3.1.3. Diagram wyszukiwania użyteczności dla stanów zdrowia związanych z przebiegiem terapii ALL

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności dla stanów zdrowia związanych z przebiegiem terapii ALL



3.1.4. Opis wyników wyszukiwania użyteczności dla stanów zdrowia związanych z przebiegiem terapii ALL

W bazie PubMed odnaleziono 17 abstraktów. W trakcie przeprowadzanie przeglądu jedną pracę wykluczono na etapie przeglądu abstraktów. Na etapie analizy pełnych tekstów publikacji wyłączonych zostało 15 prac; przyczyny wyłączenia były następujące:

- pacjenci bez nawrotu/oporności: 8 (*Rae 2018* [45], *Hayati 2018* [46], *Naylager 2017* [47], *van Litsenburg 2013* [52], *Furlong 2012* [53], *Hinds 2007* [56], *Janse 2005* [58], *Barr 1997* [59]);
- brak użyteczności: 1 (*Kako 2011* [54]);
- brak stanów związanych z terapią lub odpowiedzią na leczenie: 5 (*Naik 2017* [48], *Portwine 2016* [49]; *van Litsenburg 2014* [51], *Wright 2005* [57]);
- brak wyników w populacji z ALL: 1 (*Chirivella 2009* [55]).

Do przeglądu włączono jedną publikację *Aristides 2015* [50].

Nie odnaleziono użyteczności dla stanów zdrowia związanych z przebiegiem terapii ALL w populacji pediatrycznej.

W pracy *Aristides 2015* oceniono użyteczność stanów zdrowia u chorych na nawrotową lub oporną na leczenia ostrą białaczkę limfoblastyczną. Autorzy publikacji *Aristides 2015* zaznaczyli, że praca ta jest pierwszą publikacją, przedstawiającą ocenę użyteczności w populacji chorych na nawrotową lub oporną na leczenia ostrą białaczkę limfoblastyczną, co jest zgodne z wynikami przeglądu systematycznego *van Litsenburg 2014* [51]. Autorzy pracy *Aristides 2015* przeprowadzili ocenę jakości życia z wykorzystaniem metody analizy preferencji („*preference elicitation*”). W ocenie użyteczności preferowanym narzędziem pomiaru użyteczności jest kwestionariusz EQ-5D [1]. Ocena użyteczności z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D może być utrudniona w przypadku chorób rzadkich, takich jak np. ALL, gdy liczba chorych jest bardzo mała; problemem może być również stan ogólny pacjentów lub inne wymogi związane wypełnieniem kwestionariusza EQ-5D [43, 50]. W przypadku braku użyteczności wyznaczonych z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D, możliwe i metodologiczne poprawne jest przeprowadzenie analizy preferencji, w ramach której zalecaną metodą oceny użyteczności jest metoda handlowania czasem (TTO, ang. *time trade-off*) [43].

Na analizę *Aristides 2015* złożyły się trzy etapy prowadzące do oceny użyteczności:

- W pierwszej fazie autorzy analizy *Aristides 2015* wyróżnili pięć stanów zdrowia kluczowych z perspektywy jakości chorych na nawrotową lub oporną na leczenia ostrą białaczkę limfoblastyczną. Stany wyróżniono w oparciu o przebieg badania klinicznego przeprowadzone w grupie 189 pacjentów chorych na nawrotową lub oporną na leczenia ostrą białaczkę limfoblastyczną (NCT01466179 [63]) oraz w oparciu o przegląd literatury. Przyjęto następujące stany:
 - remisja całkowita;
 - remisja całkowita z częściowym odzyskaniem funkcji hematologicznych (minimalne ryzyko krwawienia lub infekcji, liczba płytek krwi powyżej 50 000/ μ l, neutrofile powyżej 500/ μ l);
 - aplastyczne zmiany w szpiku kostnym;
 - częściowa remisja;
 - choroba postępująca.
- W drugiej fazie wyróżnione stany zdrowia zostały zweryfikowane przez dwóch klinicystów oraz dwie pacjentki, a także trzech pacjentów.
- Trzecia faza dotyczyła oceny użyteczności stanu zdrowia za pomocą metody handlowania czasem. W pierwszej kolejności ocenę użyteczności przeprowadzono w formie fazy pilotażowej, w której udział wzięło 28 osób dorosłych z populacji ogólnej Anglii. W głównej fazie badania ocenę użyteczności przeprowadzono w grupie 123 osób dorosłych z populacji ogólnej.

Streszczenie opisu pracy *Aristides 2015* [50] przedstawia Tabela 40.

W ramach przeglądu systematycznego przeszukano Biuletyn Informacji Publicznej (BIP) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [44]. Celem przeszukiwania było odnalezienie użyteczności przyjętych w polskich analizach ekonomicznych obejmujących populacje chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną. Odnaleziono dwie analizy ekonomiczne: *MAHTA 2016* [62] oraz *INAR 2014* [60].

Analiza *MAHTA 2016* dotyczyła oceny opłacalności stosowania produktu leczniczego Blincyto® (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu; w analizie *MAHTA 2016* przeprowadzony został przegląd systematyczny użyteczności, w którego wyniku do analizy włączono jedną pracę – *Aristides 2015* [50]. Publikacja *Aristides 2015* została włączona również do niniejszej analizy ekonomicznej.

Analiza *INAR 2014* dotyczyła oceny opłacalności stosowania produktu leczniczego Nelarabina (Atriance®) w leczeniu pacjentów (dzieci oraz dorosłych) z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) oraz chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym (T-LBL), u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu komórek krwiotwórczych. W populacji chorych dorosłych przyjęto użyteczności pochodzące z pracy *AWMSG* [64] (użyteczności pochodziły z populacji innych niż ALL). W populacji dzieci i młodzieży przyjęto użyteczności wyznaczone w analizie ekonomicznej *Lis 2012* [61]. W analizie *Lis 2012* oceniono opłacalność klofarabiny wśród dzieci i młodzieży z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii. Użyteczności wyznaczono w oparciu o badanie ankietowe przeprowadzone wśród ekspertów klinicznych w czterech ośrodkach hematologicznych oraz onkologicznych w Polsce. Ekspertów poproszono o zaznaczenie jakości życia na skali 0-1. Streszczenie opisu pracy *Lis 2012* [61] przedstawia Tabela 40.

Poniżej przedstawiono charakterystykę publikacji opisujących użyteczności dla stanów zdrowia związanych z przebiegiem terapii ALL.

Tabela 40. Charakterystykę publikacji opisujących użyteczności dla stanów zdrowia związanych z przebiegiem terapii ALL

	Populacja, której dotyczy ocena użyteczności	Narzędzie pomiaru	Populacja, w której przeprowadzono badanie	Wyniki
<i>Aristedes 2015</i> [50]	Chorych dorośli na nawrotową lub oporną na leczenia ostrą białaczkę limfoblastyczną	Metoda handlowania czasem (TTO)	Grupa zdrowych 123 dorosłych reprezentantów populacji Anglii.	<ul style="list-style-type: none"> • remisja całkowita; 0,86 • remisja całkowita z częściowym odzyskaniem funkcji hematologicznych (minimalne ryzyko krwawienia lub infekcji, liczba płytek krwi powyżej 50 000/μl, neutrofile powyżej 500/μl); 0,75 • aplastyczne zmiany w szpiku kostnym; 0,59 • częściowa remisja; 0,50 • choroba postępująca; 0,30
<i>Lis 2012</i> [61]	Dzieci i młodzieży z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii	Badanie kwestionariuszowe (zaznaczenie jakości życia na skali 0-1)	Eksperti kliniczni w czterech ośrodkach hematologicznych oraz onkologicznych w Polsce.	<ul style="list-style-type: none"> • opieka paliatywna; 0,26 • leczenie klofarabiną lub inną terapią, bez HSCT; 0,34 • leczenie klofarabiną, z HSCT, przeżycie krótsze niż rok; 0,48 • leczenie klofarabiną, z HSCT, przeżycie w 2. roku po HSCT; 0,80 • leczenie klofarabiną, z HSCT, przeżycie w 3. roku po HSCT; 0,85 • leczenie klofarabiną, z HSCT, przeżycie w 4. lub kolejnym roku po HSCT; 0,88

3.2.Strategia wyszukiwania użyteczności w populacji ogólnej Polski

3.2.1. Metodyka wyszukiwania użyteczności w populacji ogólnej Polski

W ramach przeglądu systematycznego włączono prace spełniające zdefiniowane poniżej kryteria:

Kryteria włączenia prac do przeglądu systematycznego:

- populacja: populacja Polski;
- metodyka: badanie pierwotne lub wtórne, w ramach którego przedstawiono ocenę użyteczności; wyszukiwanie przeprowadzono możliwie szeroko, bez zawężenia do specyficznych narzędzi pomiaru użyteczności;
- język publikacji: bez ograniczeń;
- rok publikacji: w bazie PubMed bez ograniczeń.

Kryteria wyłączenia prac z przeglądu systematycznego:

- populacja: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia;
- metodyka: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia, w szczególności: opisy pojedynczych przypadków, prace poglądowe, ocena jakości życia w skalach nieodpowiadających użytecznościom.

3.2.2. Strategia wyszukiwania użyteczności w populacji ogólnej Polski

W poniższej tabeli przedstawiono strategię wyszukiwania użyteczności w populacji Polski.

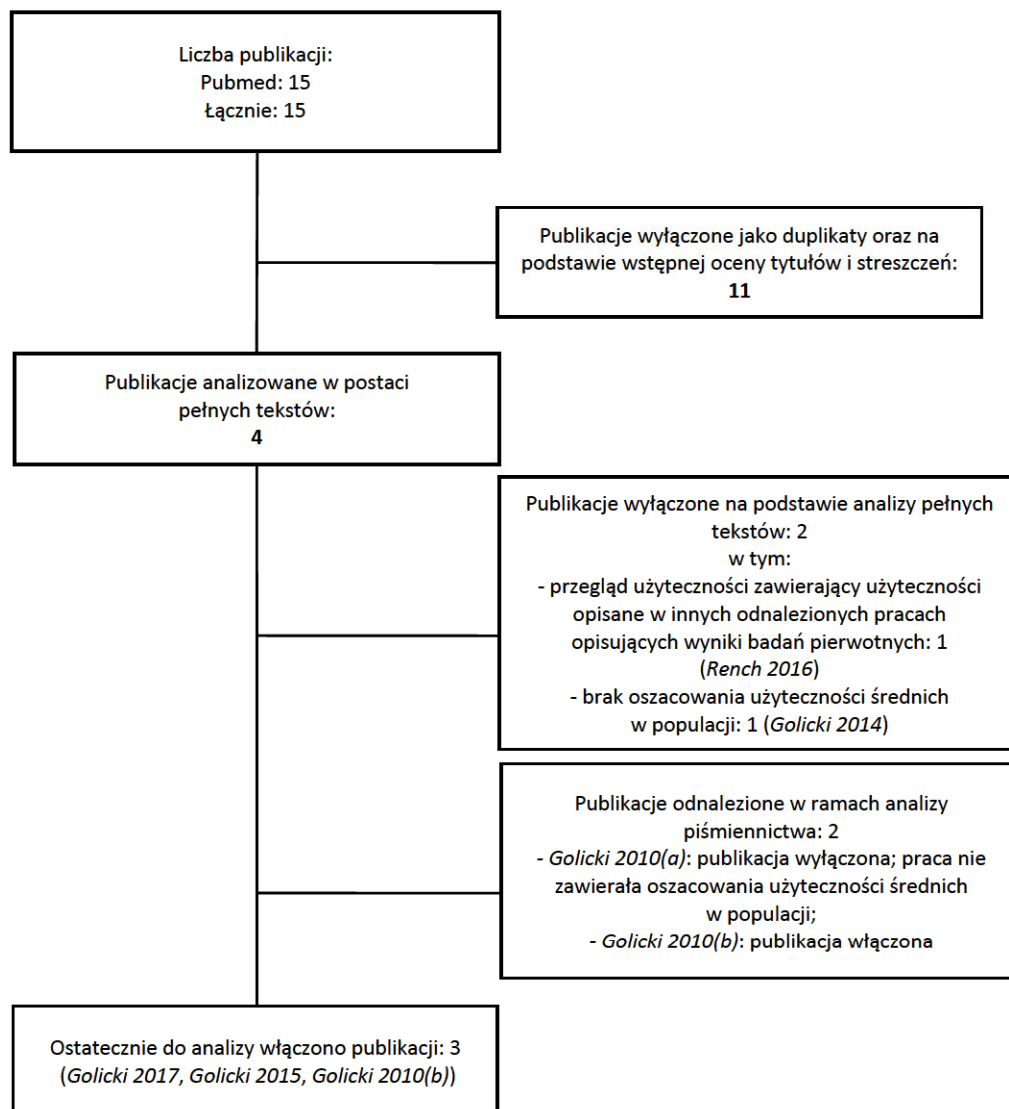
Tabela 41. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed: użyteczności w populacji ogólnej Polski (wyszukiwanie zakończone 18.09.2018 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#5	((("reference values"[tiab] OR "reference value"[tiab] OR "normative values"[tiab] OR "normative values"[tiab] OR utility[tiab] OR utilities[tiab] OR utility*[tiab])) AND (("quality of well-being"[tiab] OR QoL[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR "time trade-off"[tiab] OR TTO[tiab] OR "time tradeoff"[tiab] OR hui[tiab] OR hui1[tiab] OR hui2[tiab] OR hui3[tiab] OR euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR "eq5d"[tiab] OR "eq 5d"[tiab]))) AND (("Poland"[tiab] OR "Polish"[tiab]))	15
#4	("Poland"[tiab] OR "Polish"[tiab])	32 149
#3	((("reference values"[tiab] OR "reference value"[tiab] OR "normative values"[tiab] OR "normative values"[tiab] OR utility[tiab] OR utilities[tiab] OR utility*[tiab])) AND (("quality of well-being"[tiab] OR QoL[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR "time trade-off"[tiab] OR TTO[tiab] OR "time tradeoff"[tiab] OR hui[tiab] OR hui1[tiab] OR hui2[tiab] OR hui3[tiab] OR euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR "eq5d"[tiab] OR "eq 5d"[tiab]))	3 972
#2	"reference values"[tiab] OR "reference value"[tiab] OR "normative values"[tiab] OR "normative values"[tiab] OR utility[tiab] OR utilities[tiab] OR utility*[tiab]	196 179
#1	("quality of well-being"[tiab] OR QoL[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR "time trade-off"[tiab] OR TTO[tiab] OR "time tradeoff"[tiab] OR hui[tiab] OR hui1[tiab] OR hui2[tiab] OR hui3[tiab] OR euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR "eq5d"[tiab] OR "eq 5d"[tiab])	42 139

3.2.3. Diagram wyszukiwania użyteczności w populacji ogólnej Polski

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności w populacji ogólnej Polski



3.2.4. Opis wyników wyszukiwania użyteczności w populacji ogólnej Polski

W bazie PubMed odnaleziono 15 abstraktów. W trakcie przeprowadzanie przeglądu jedną pracę wykluczono na etapie przeglądu abstraktów.

Na etapie analizy pełnych tekstów publikacji zweryfikowano piśmiennictwo, w ten sposób odnaleziono dodatkowo dwie publikacje *Golicki 2010(a)* [69], *Golicki 2010(b)* [70].

Na etapie analizy pełnych tekstów publikacji wyłączona została praca (*Rench 2016*), która była przeglądem użyteczności zawierającym użyteczności opisane w innych odnalezionych pracach opisujących wyniki badań

pierwotnych. Wyłączono również publikacje *Golicki 2014* [68] oraz *Golicki 2010(a)* [69], które nie zawierała oszacowania użyteczności średnich w populacji.

Ostatecznie do przeglądu włączono 3 publikacje: *Golicki 2017* [65], *Golicki 2015* [67] oraz *Golicki 2010(b)* [70]. W niniejszej analizie ekonomicznej uwzględniono dane z najaktualniejszej publikacji - *Golicki 2017* [65].

Poniżej przedstawiono charakterystykę publikacji opisujących użyteczności w populacji ogólnej Polski.

Tabela 42. Charakterystykę publikacji opisujących użyteczności w populacji ogólnej Polski

	Cel badania	Metodyka	Narzędzie pomiaru	Wyniki w podgrupach wiekowych
<i>Golicki 2017</i> [65]	Wyznaczenie norm wartości EQ-5D-5L dla populacji Polski, w oparciu o reprezentatywną próbkę dorosłych.	Reprezentatywna próba 3 963 dorosłych Polaków. Rekrutację do badania oraz przeprowadzenie wywiadu z badanymi przeprowadziło Centrum Badania Opinii Społecznej (CBOS). Czas przeprowadzenia badania: marzec - czerwiec 2014.	EQ-5D-5L; normy polskie TTO	<ul style="list-style-type: none"> • 18-24; K: 0,959; M: 0,967 • 25-34; K: 0,948 ; M: 0,958 • 35-44; K: 0,934; M: 0,942 • 45-54; K: 0,887; M: 0,910 • 55-64; K: 0,861; M: 0,851 • 65-74; K: 0,793; M: 0,837 • 75+; K: 0,715; M: 0,740
<i>Golicki 2015</i> [67]	Wyznaczenie norm wartości EQ-5D (EQ-5D-3L) dla populacji Polski, w oparciu o dużą, reprezentatywną próbkę.	Reprezentatywna próba 3 941 dorosłych Polaków. Rekrutację do badania oraz przeprowadzenie wywiadu z badanymi przeprowadziło Centrum Badania Opinii Społecznej (CBOS). Czas przeprowadzenia badania: marzec - czerwiec 2014.	EQ-5D-3L; normy polskie TTO	<ul style="list-style-type: none"> • 18-24; K: 0,960; M: 0,975 • 25-34; K: 0,958; M: 0,966 • 35-44; K: 0,942; M: 0,946 • 45-54; K: 0,891; M: 0,916 • 55-64; K: 0,870; M: 0,852 • 65-74; K: 0,802; M: 0,831 • 75+; K: 0,712; M: 0,767
<i>Golicki 2010(b)</i> [70]	Ocena stanu zdrowia reprezentatywnej próby ogólnej populacji Polski z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D.	Reprezentatywna (pod kątem wieku i płci) próba 317 dorosłych Polaków. Losowane były osoby dorosłe odwiedzające pacjentów spośród 8 ośrodków medycznych (Warszawa, Skierniewice, Puławy). Czas przeprowadzenia badania: luty – maj 2008.	EQ-5D; normy polskie TTO	<ul style="list-style-type: none"> • 18-24: 0,941 • 25-34: 0,939 • 35-44: 0,929 • 45-54: 0,900 • 55-64: 0,894 • 65+: 0,798

3.3.Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających blinatumomab w populacji pediatrycznej

3.3.1. Metodyka wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających blinatumomab w populacji pediatrycznej

W ramach przeglądu systematycznego włączono prace spełniające zdefiniowane poniżej kryteria:

Kryteria włączenia prac do przeglądu systematycznego:

- populacja: dzieci chore na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu Philadelphia;
- metodyka: analiza ekonomiczna, w ramach której przeprowadzono modelowanie kosztów oraz wyników zdrowotnych wynikających ze stosowania blinatumomabem;
- język publikacji: bez ograniczeń;
- rok publikacji: bez ograniczeń.

Kryteria wyłączenia prac z przeglądu systematycznego:

- populacja: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia;
- metodyka: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia.

3.3.2. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających blinatumomab w populacji pediatrycznej

W poniższej tabeli przedstawiono strategię wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających blinatumomab w populacji pediatrycznej.

Tabela 43. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed: analiz ekonomicznych oceniających blinatumomab w populacji pediatrycznej (wyszukiwanie zakończone 24.09.2018 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#6	#4 AND #5	8
#5	"Cost-Benefit Analysis"[mh] OR economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR "cost-effectiveness"[tiab] OR "cost effectiveness"[tiab] OR CEA[tiab] OR ICER[tiab] OR LYG[tiab] OR QALY[tiab] OR "quality-adjusted life year"[tiab] OR "life-years gained"[tiab] OR cost-utility[tiab] OR CUA[tiab] OR ICUR[tiab] OR cost-benefit[tiab] OR CBA[tiab] OR CBA[tiab] OR Cost-minimization[tiab] OR CMA[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab] OR pharmaco-economic*[tiab] OR finance*[tiab] OR budget*[tiab] OR BIA[tiab] OR model*[tiab] OR "decision tree"[tiab] OR deterministic[tiab] OR probabilistic[tiab] OR Markov[tiab] AND simulation[tiab] OR microsimulation[tiab] OR "Monte Carlo"[tiab] OR DES[tiab] OR willingness-to-pay[tiab] OR "willingness to pay"[tiab]	875 204
#4	#1 OR #2 OR #3	289
#3	"blinatumomab"[tiab]	269
#2	"Blincyto"[tiab]	16
#1	"blinatumomab" [Supplementary Concept]	128

Tabela 44. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane: analiz ekonomicznych oceniających blinatumomab w populacji pediatrycznej (wyszukiwanie zakończone 24.09.2018 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#8	#4 AND #7	5
#7	#5 OR #6	134 185
#6	economic*:ti,ab OR cost:ti,ab OR costs:ti,ab OR "cost-effectiveness":ti,ab OR "cost effectiveness":ti,ab OR CEA:ti,ab OR ICER:ti,ab OR LYG:ti,ab OR QALY:ti,ab OR "quality-adjusted life year":ti,ab OR "life-years gained":ti,ab OR cost-utility:ti,ab OR CUA:ti,ab OR ICUR:ti,ab OR cost-benefit:ti,ab OR CBA:ti,ab OR CBA:ti,ab OR Cost-minimization:ti,ab OR CMA:ti,ab OR	133 816

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	pharmacoeconomic*:ti,ab OR pharmaco-economic*:ti,ab OR finance*:ti,ab OR budget*:ti,ab OR BIA:ti,ab OR model*:ti,ab OR "decision tree":ti,ab OR deterministic:ti,ab OR probabilistic:ti,ab OR Markov:ti,ab AND simulation:ti,ab OR microsimulation:ti,ab OR "Monte Carlo":ti,ab OR DES:ti,ab OR willingness-to-pay:ti,ab OR "willingness to pay":ti,ab	
#5	MeSH descriptor: [Cost-Benefit Analysis] explode all trees	6 179
#4	#1 OR #2 OR #3	45
#3	blinatumomab:ti,ab	45
#2	"Blincyto":ti,ab	1
#1	"blinatumomab" (Any MeSH descriptor in all MeSH products)	0

Tabela 45. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD: analiz ekonomicznych oceniających blinatumomab w populacji pediatrycznej (wyszukiwanie zakończone 24.09.2018 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#8	#4 AND #7	0
#7	#5 OR #6	13 922
#6	economic* OR cost OR costs OR "cost-effectiveness" OR "cost effectiveness" OR CEA OR ICER OR LYG OR QALY OR "quality-adjusted life year" OR "life-years gained" OR cost-utility OR CUA OR ICUR OR cost-benefit OR CBA OR CBA OR Cost-minimization OR CMA OR pharmacoeconomic* OR pharmaco-economic* OR finance* OR budget* OR BIA OR model* OR "decision tree" OR deterministic OR probabilistic OR Markov AND simulation OR microsimulation OR "Monte Carlo" OR DES OR willingness-to-pay OR "willingness to pay"	3 071
#5	MeSH DESCRIPTOR Cost-Benefit Analysis EXPLODE ALL TREES	13 213
#4	#1 OR #2 OR #3	5
#3	blinatumomab:ti,ab	5
#2	"Blincyto":ti,ab	2
#1	MeSH DESCRIPTOR blinatumomab	0

Tabela 46. Strategia wyszukiwania użyteczności w wyszukiwarce internetowej Google: analiz ekonomicznych oceniających blinatumomab w populacji pediatrycznej (wyszukiwanie zakończone 25.09.2018 r.)

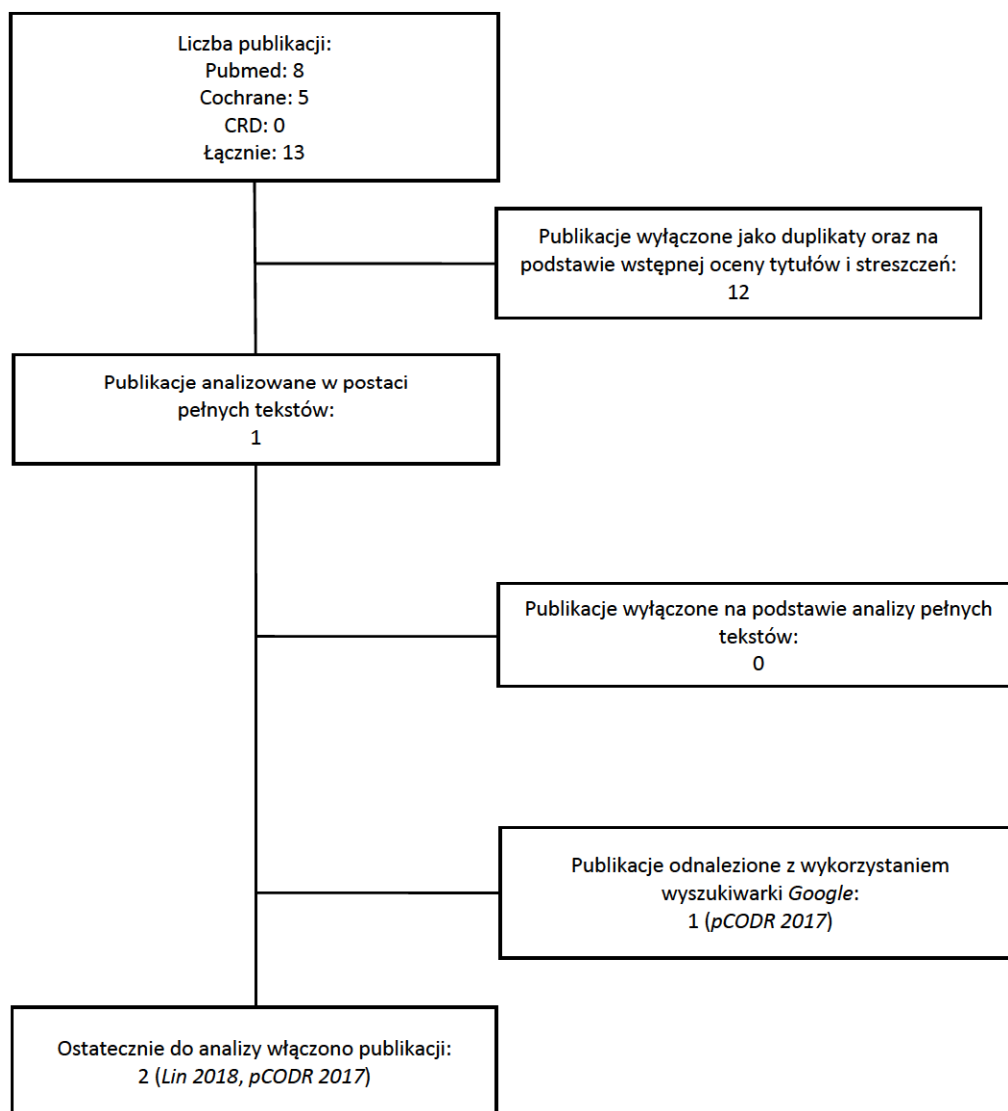
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania*
#1	"blinatumomab" "cost-effectiveness"	1 (pCODR 2017 [72])
#2	"Blincyto" "cost-effectiveness"	1 (pCODR 2017 [72])
#3	"blinatumomab" "QALY"	1 (pCODR 2017 [72])
#4	"Blincyto" "QALY"	1 (pCODR 2017 [72])
#5	"blinatumomab" "cost-utility"	1 (pCODR 2017 [72])
#6	"Blincyto" "cost-utility"	1 (pCODR 2017 [72])

* sprawdzono pierwszych 20. adresów stron internetowych.

3.3.3. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających blinatumomab w populacji pediatrycznej

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających blinatumomab w populacji pediatrycznej.

Diagram 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne oceniające blinatumomab w populacji pediatrycznej



3.3.4. Opis wyników wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających blinatumomab w populacji pediatrycznej

W bazach PubMed, Cochrane oraz CRD odnaleziono łącznie 13 abstraktów. W ramach analizy abstraktów wyłączono wszystkie 13 abstraktów.

W trakcie wyszukiwania przeprowadzonego z wykorzystaniem przeglądarki internetowej Google, odnaleziono 2 prace: *Lin 2018* [106] oraz *pCODR 2017* [72].

Praca *Lin 2018* jest analizą ekonomiczną, w której oceniono opłacalność tisagenlecleucelu (produkt leczniczy Kymriah®) w porównaniu ze stosowanymi w warunkach amerykańskich (Stany Zjednoczone Ameryki) blinatumomabem, kłofarabiną w monoterapii oraz kłofarabiną w skojarzeniu z cyklofosfamidem i etopozydem. Rozważaną populacją była populacja pediatryczna z oporną na leczenie albo nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B. W pracy *Lin 2018* nie ujęto zatem populacji uwzględnionej w niniejszej analizie ekonomicznej w zakresie statusu chromosomu *Philadelphia*; pomimo powyższego w pracy *Lin 2018* modelowanie dla blinatumomabu przeprowadzono w oparciu o wyniki badania w populacji z badania *Stackelberg 2016* [75], tj. populacji ściśle zgodnej z populacją ujętą w niniejszej analizie ekonomicznej. Wobec powyższego wyniki inkrementalne uzyskane w pracy *Lin 2018* należy interpretować ostrożnie, z pewną rezerwą w zakresie ich wiarygodności.

Praca *pCODR 2017* jest raportem z oceny analizy ekonomicznej badającej opłacalność blinatumomab (produkt leczniczy Blincyto®) w populacji pacjentów pediatrycznych z oporną lub nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną bez chromosomu *Philadelphia* (Ph-). Rzeczona analiza ekonomiczna została dostarczona przez Amgen Canada [72].

Poniżej przedstawiono charakterystykę analizy ekonomicznej opisanej w pracy *pCODR 2017* [72].

Tabela 47. Charakterystyka analiz ekonomicznych oceniających blinatumomab w populacji pediatrycznej

	<i>pCODR 2017</i> [72], <i>pCODR_b</i> [73]	<i>Lin 2018</i> [106]
Populacja	Pacjenci pediatryczni z oporną lub nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną bez chromosomu <i>Philadelphia</i> (Ph-).	Pacjenci pediatryczni z oporną lub nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną
Porównywane technologie medyczne	blinatumomab vs standardowa terapia („ <i>standard of care</i> ”).	tisagenlecleucelu (produkt leczniczy Kymriah®) w porównaniu z blinatumomabem, kłofarabiną w monoterapii oraz kłofarabiną w skojarzeniu z cyklofosfamidem i etopozydem
Charakterystyka populacji uwzględnione w modelu	Zgodna z badaniami MT103-205.	Niejednolita: Tisagenlecleucelu, kłofarabina – bez rozróżnienia na status chromosomu <i>Philadelphia</i> Blinatumomab – Ph-
Rodzaj analizy	Koszty-użyteczność (CUA) oraz koszty-efektywność (CEA).	Koszty-użyteczność (CUA) oraz koszty-efektywność (CEA).
Typ modelu	Model przeżycia podzielonego „ <i>Partitioned-survival model</i> ”.	Model Markowa.
Komparator	W oparciu o dane panelu ekspertów nie ma jednego zaakceptowanego i obowiązującego standardu opieki dla pacjentów z oporną lub nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną bez chromosomu <i>Philadelphia</i> (Ph-). W analizie ekonomicznej wykorzystano komparator w oparciu o dane historyczne z przebiegu terapii, wykorzystując badanie 20140228 (standardowa terapia uwzględniająca chemioterapie wielolekowe; wymieniono następujące protokoły: UK R3 ALL, COG-AALL 1331, COG-AALL 0031).	blinatumomab, kłofarabina w monoterapii oraz kłofarabina w skojarzeniu z cyklofosfamidem i etopozydem
Perspektywa	Kanadyjski płatnik za świadczenia zdrowotne („ <i>Canadian health care payer</i> ”). Koszty aktualne dla 2016 r.	Stany Zjednoczone Ameryki
Horyzont	Dożywni (95 lat)	Horyzont (nie sprecyzowano)
Schemat modelu	Trzy różne stany zdrowia obejmowały: remisję (całkowita remisja), choroba progresująca (z uwzględnieniem: choroby progresującej,	Model zawiera następujące stany: leczenie rozpoczynające, remisja, nawrót lub oporność,

	<i>pCODR 2017 [72], pCODR_b [73]</i>	<i>Lin 2018 [106]</i>
	aplastycznych zmian w szpiku kostnym lub remisji częściowej) i Zgon. Pacjentów, którzy przeżyli 60 miesięcy w fazie leczenia, uznano za wyleczonych (stan „Wyleczenie”).	remisja po przeszczepieniu, nawrót po przeszczepieniu, wyleczenie, zgon.
Użyteczności	<i>Aristides 2015 [50]</i>	Przegląd literatury (m.in. <i>van Litsenburg 2013 [52], Furlong 2012 [53], Delea 2017 [71]</i>)
Dane kliniczne	<ul style="list-style-type: none"> • blinatumomab: badanie MT103-205 (faza badania: 1 i 2) • standardowa terapia („standard of care”): badanie 20140228 	<ul style="list-style-type: none"> • blinatumomab: <i>Stackelberg 2016 [75]</i> • klofarabina w monoterapii: <i>Jeha 2006 [107]</i> • klofarabina w skojarzeniu z cyklofosfamidem i etopozydem: <i>Hijiya 2009 [108]</i>
Wyniki	<p>Analiza wnioskodawcy</p> <p>Inkrementalne lata życia: 4,98 LY (stan „Remisja”: 0,85 LY; „Progresja choroby”: -0,05 LY; „Wyleczenie”: 4,19 LY)</p> <p>Inkrementalne lata życia skorygowane o jakość: 4,26 QALY (stan „Remisja”: 0,68 QALY; „Progresja choroby”: -0,02 QALY; „Wyleczenie”: 3,60 QALY)</p> <p>Inkrementalne koszty: \$67 913</p> <p>ICUR: \$15 940 /QALY</p> <p>Obliczenia pCODR</p> <p>Wartości minimalna oraz maksymalna ICUR: \$6 577 /QALY to \$100 948 / QALY.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tisagenlecleucel <ul style="list-style-type: none"> ○ 40% 5-year relapse-free survival rate 20,6 LY; 8,74 QALY; \$ 599 000 ○ 20% 5-year relapse-free survival rate 12,30 LY; 5,50 QALY; \$ 573 000 ○ 0% 5-year relapse-free survival rate 5,95 LY; 2,96 QALY; \$ 548 000 ○ <i>Bridge to transplantation</i> 14, LY; 5,92 QALY; \$ 713 000 • <i>Blinatumomab</i>: 8,55 LY; 3,57 QALY; \$ 282 000 • <i>Klofarabina w skojarzeniu</i>: 8,55 LY; 3,52 QALY; \$ 374 000 • <i>Klofarabina w monoterapii</i>: 7,60 LY; 3,12 QALY; \$ 314 000
Wnioski z analizy	<ul style="list-style-type: none"> • głównym ograniczeniem jest brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących blinatumomab z komparatorem; • mała liczba pacjentów leczonych blinatumomab w badaniu klinicznym może wpływać na precyzję oszacowań i wniosków. 	Tisagenlecleucel może być opłacalny pod warunkiem obniżenia ceny.
Rekomendacja końcowa z oceny raportu HTA	<p>Rekomenduje się refundację blinatumomabu w populacji pacjentów pediatrycznych z ostrą białaczką limfoblastyczną bez chromosomu Philadelphia (Ph-) po co najmniej 2. nawrocie, po nawrocie poprzedzonym przeszczepieniem alloHSCT lub w przypadku oporności na leczenie.</p> <p>Rekomendacja jest warunkowa: warunkiem jest obniżenie ceny gwarantujące uzyskanie kosztowej efektywności na akceptowalnym poziomie w świetle niepewności klinicznych danych wejściowych.</p>	Nie dotyczy

3.4. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych według danych GUS

Tabela 48. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych według danych GUS; kategoria: Zdrowie [35, 36, 37, 38]

Rok	Dane GUS za miesiące	Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych (okres poprzedni = 100); Kategoria: Zdrowie
2015	1-12	101,9
2016	1-12	99,2
2017	1-12	101,2
2018	1-6	101,9

3.5. Parametryczne krzywe przeżycia wyznaczone w oparciu o wyniki badania MT103-205

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

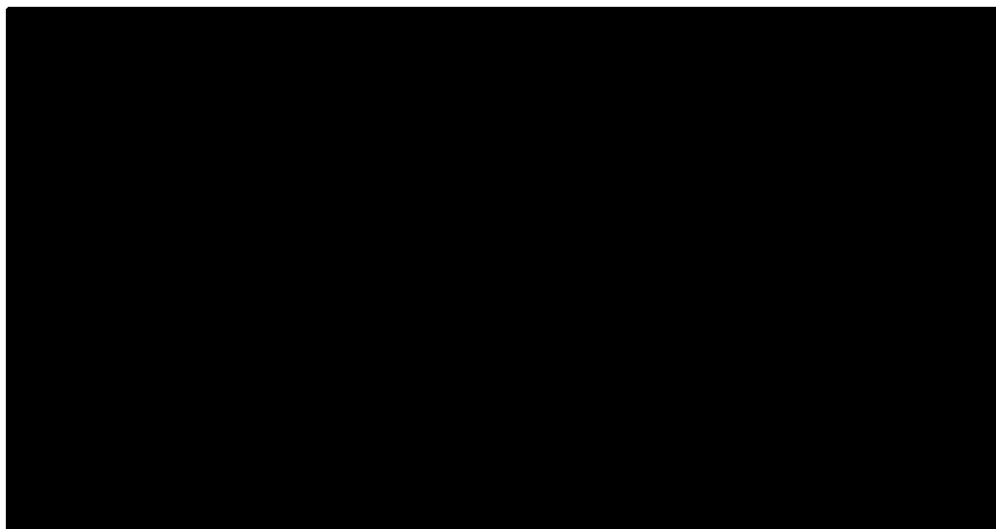
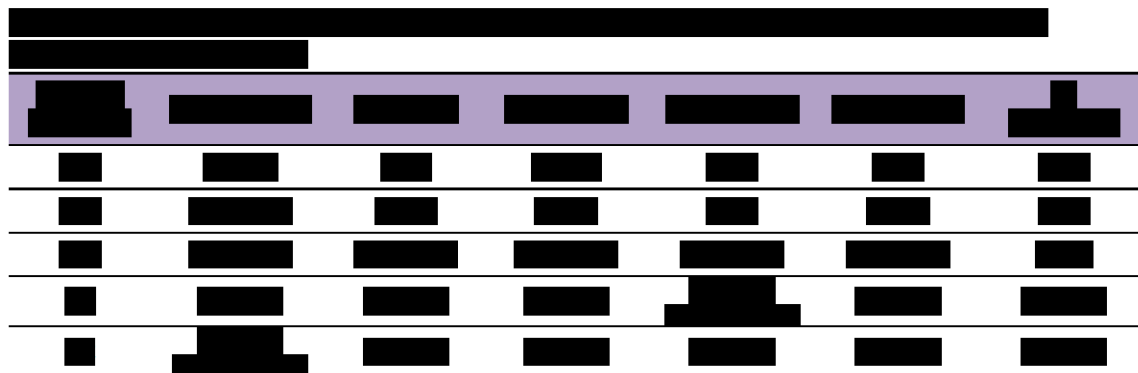
[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.6. Parametryczne krzywe przeżycia wyznaczone w oparciu o wyniki badania RIALTO



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

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

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

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

4. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT); Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.)
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019 r.
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Blincyto®. Materiały udostępnione przez Wnioskodawcę.
6. Projekt programu lekowego LECZENIE BLINATUMOMABEM CHORYCH NA OSTRĄ BIAŁACZKĘ LIMFOBLASTYCZNĄ (DZIECI). Dokument udostępniony przez wnioskodawcę.
7. [REDAKTURA] Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Blincyto® (blinatumomab) w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznym komórek macierzystych. Praca niepublikowana. Kraków 2019.
8. [REDAKTURA] Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Blincyto® (blinatumomab) w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznym komórek macierzystych. Praca niepublikowana. Kraków 2019.
9. [REDAKTURA] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji produktu leczniczego Blincyto® (blinatumomab) w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznym. Praca niepublikowana. Kraków 2019.
10. WHO. ATC/DDD Index 2019. Dostęp online: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/, data dostępu 17.01.2018.
11. Komunikaty DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN. Strona internetowa NFZ, aktualności Centrali. Dostęp online: <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/>, data dostępu 08.01.2019.
12. [REDAKTURA]
13. Katalog diagnostycznych pakietów onkologicznych. Załącznik nr 5c do Zarządzenia nr 22/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 14 marca 2018 r. z późn. zmianami.
14. Charakterystyka grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 2 do Zarządzenia nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2018.
15. Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 64/2018 DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2018.
16. Zarządzenie nr 64/2018 DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2018 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
17. Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o zawartych umowach. Dostęp online: <http://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/>, data dostępu 12.09.2018.
18. Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe. Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 124/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 listopada 2018 z późn. zmianami.
19. Katalog ryczałtów. Załącznik 2 do Zarządzenia nr 124/2018/DGL z dnia 30 listopada 2018 r.
20. Charakterystyka produktu leczniczego Fludarabine Accord. Dostęp online: <https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/Charakterystyka-FludarabineAccord.pdf>, data dostępu 17.01.2019.

21. Charakterystyka produktu leczniczego Fludarabine Actavis. Dostęp online: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.aspx?type=32854-c>, data dostępu 17.01.2019.
22. Charakterystyka produktu leczniczego Fludarabine Teva. Dostęp online: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.aspx?type=18218-c>, data dostępu 17.01.2019.
23. Katalog świadczeń podstawowych. Załącznik 1e do Zarządzenia Nr 56/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 25 czerwca 2018 r. z późn. zmianami.
24. Giebel S. Ostre białaczki limfoblastyczne i chłoniaki limfoblastyczne. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej.
25. Katalog świadczeń wspomagających. Załącznik 1j do Zarządzenia nr 102/2018/DGL z dnia 28 września 2018 r. z późn. zmianami.
26. Hospicjum.pl. Przewodnik dla opiekunów rodzinnych. Dostęp online: <http://hospicja.pl/hospicjum-dzieciece/o-hospicjum-dla-dzieci#faqnoanchor>, data dostępu 04.10.2018.
27. Katalog świadczeń w opiece paliatywnej i hospicyjnej. Załącznik nr 1 do Zarządzenia 74/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r.
28. Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie taryf świadczeń gwarantowanych w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp online: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/taryfikacja-swiadczen/860-taryfikacja-obwieszczenia/4941-obwieszczenie-paliatywna-hospicyjna>, data dostępu 26.09.2018 r.
29. Fundacja Warszawskie Hospicjum dla Dzieci. Sprawozdanie z działalności 2017. Warszawa 2018. Dostęp online: http://www.hospicjum.waw.pl/pliki/Artykul/1468_1465_fundacja-warszawskie-hospicjum-dla-dzieci-sprawozdanie-2017.pdf, data dostępu 26.09.2018.
30. Katalog grup. Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 134/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 grudnia 2018 r.
31. NFZ. Statystyka JGP. Dostęp online: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx>, data dostępu 04.10.2018.
32. Zarządzenie nr 134/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 grudnia 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne– świadczenia wyspecjalizowane
33. Katalog do sumowania. Załącznik nr 3 do Zarządzenia nr 134/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 grudnia 2018 r.
34. Analiza ekonomiczna do zlecenia 191/2014. Dostęp online: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/191/AW/191_AW_2_OT_4352_3_Atriance_T_ALL_T_LBL_2014.10.16.pdf, data dostępu 17.01.2019.
35. Główny Urząd Statystyczny. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2015 roku. Warszawa. Dostęp online: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2015-roku,249.html>, data dostępu 17.01.2019.
36. Główny Urząd Statystyczny. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2016 roku. Dostęp online: https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5464/2/62/1/wskazniki_cen_towarow_i_uslug_konsumpcyjnych_w_grudniu_2016_roku.pdf, data dostępu 17.01.2019.
37. Główny Urząd Statystyczny. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2017 roku. Dostęp online: https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5464/2/74/1/wskazniki_cen_towarow_i_uslug_konsumpcyjnych_w_grudniu_2017.pdf, data dostępu 17.01.2019.
38. Główny Urząd Statystyczny. Kwartalne wskaźniki makroekonomiczne. Dostęp online: <http://stat.gov.pl/wskazniki-makroekonomiczne/>, data dostępu 17.01.2019.
39. Giebel S. Transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej.
40. Gajewski P [red.]. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013. [Choroby układu krwiotwórczego. 3. Przeszczepianie komórek krwiotwórczych.]
41. Załącznik nr 1 do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014–2016, Dostęp online: <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2014-2016,281,5.html>, data dostępu: 31.10.2018.
42. Wolowacz SE, Briggs A, Belozeroff V, Clarke P, Doward L, Goeree R, Lloyd A, Norman R.. Estimating health-state utility for economic models in clinical studies: an ISPOR good research practices task force report. Value in Health. 2016; 19(6):704-719.
43. Brazier J, Rowen D. NICE DSU Technical Support Document 11: Alternatives to EQ-5D for Generating Health State Utility Values [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2011 Mar. Dostęp online: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0092946/pdf/PubMedHealth_PMH0092946.pdf, data dostępu 19.09.2018 r.
44. Biuletyn Informacji Publicznej (BIP) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Dostęp online <http://bipold.aotm.gov.pl/>, data dostępu 20.09.2018.

45. Rae C, Furlong W, Feeny D, Couchman R, Silverman L, Sallan S, Laverdiere C, Clavell L, Michon B, Kelly K, Larsen E, Pullenayegum E, Athale U, Barr R. Health Status and Health-related Quality of Life Measurement in Pediatric Cancer Clinical Trials: An Examination of the DFCl 00-01 Acute Lymphoblastic Leukemia Protocol. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018 Jun 12.
46. Hayati H, Kebriaeezadeh A, Ehsani MA, Nikfar S, Akbari Sari A, Mehrvar A, Shahgholi E. Cost-utility of Protocols of BFM-ALL and UK-ALL for Treatment of Children with Acute Lymphoblastic Leukemia in Iran. *Iran J Public Health*. 2018 Mar;47(3):407-412.
47. Nayiager T, Anderson L, Cranston A, Athale U, Barr RD. Health-related quality of life in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood and adolescence. *Qual Life Res*. 2017 May;26(5):1371-1377.
48. Naik H, Howell D, Su S, Qiu X, Brown MC, Vennettilli A, Irwin M, Pat V, Solomon H, Wang T, Hon H, Eng L, Mahler M, Thai H, Ho V, Xu W, Seung SJ, Mittmann N, Liu G. EQ-5D Health Utility Scores: Data from a Comprehensive Canadian Cancer Centre. *Patient*. 2017 Feb;10(1):105-115.
49. Portwine C, Rae C, Davis J, Teira P, Schechter T, Lewis V, Mitchell D, Wall DA, Pullenayegum E, Barr RD. Health-Related Quality of Life in Survivors of High-Risk Neuroblastoma After Stem Cell Transplant: A National Population-Based Perspective. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Sep;63(9):1615-21.
50. Aristides M, Barlev A, Barber B, Gijzen M, Quinn C. Population preference values for health states in relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia in the United Kingdom. *Health Qual Life Outcomes*. 2015 Nov 16;13:181.
51. van Litsenburg RR, Kunst A, Huisman J, Ket JC, Kaspers GJ, Gemke RJ. Health status utilities in pediatrics: a systematic review of acute lymphoblastic leukemia. *Med Decis Making*. 2014 Jan;34(1):21-32.
52. van Litsenburg RR, Huisman J, Raat H, Kaspers GJ, Gemke RJ. Health-related quality of life and utility scores in short-term survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Qual Life Res*. 2013 Apr;22(3):677-81.
53. Furlong W, Rae C, Feeny D, Gelber RD, Laverdiere C, Michon B, Silverman L, Sallan S, Barr R. Health-related quality of life among children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Oct;59(4):717-24.
54. Kako S, Morita S, Sakamaki H, Ogawa H, Fukuda T, Takahashi S, Kanamori H, Onizuka M, Iwato K, Suzuki R, Atsuta Y, Kyo T, Sakura T, Jinnai I, Takeuchi J, Miyazaki Y, Miyawaki S, Ohnishi K, Naoe T, Kanda Y. A decision analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission who have an HLA-matched sibling donor. *Leukemia*. 2011 Feb;25(2):259-65.
55. Chirivella S, Rajappa S, Sinha S, Eden T, Barr RD. Health-related quality of life among children with cancer in Hyderabad, India. *Indian J Pediatr*. 2009 Dec;76(12):1231-5.
56. Hinds PS, Burghen EA, Zhou Y, Zhang L, West N, Bashore L, Pui CH. The Health Utilities Index 3 invalidated when completed by nurses for pediatric oncology patients. *Cancer Nurs*. 2007 May-Jun;30(3):169-77.
57. Wright MJ, Galea V, Barr RD. Proficiency of balance in children and youth who have had acute lymphoblastic leukemia. *Phys Ther*. 2005 Aug;85(8):782-90.
58. Janse AJ, Uiterwaal CS, Gemke RJ, Kimpfen JL, Sinnema G. A difference in perception of quality of life in chronically ill children was found between parents and pediatricians. *J Clin Epidemiol*. 2005 May;58(5):495-502.
59. Barr R, Petrie C, Furlong W, Rothney M, Feeny D. Health-related quality of life during post-induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia in remission. *Int J Oncol*. 1997 Aug;11(2):333-9.
60. Instytut Arcana Sp. z o.o. (dane personalne autorów nieupublicznione). Nelarabina (Atriance®) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) oraz chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym (T-LBL), u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu komórek krwiotwórczych – analiza ekonomiczna dla leku sierocego Atriance® stosowanego w chorobie rzadkiej. Kraków, 2014 r. Dostęp online: http://bjpold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/191/AW/191_AW_2_OT_4352_3_Atriance_T_ALL_T_LBL_2014.10.16.pdf, data dostępu 20.09.2018 r.
61. Lis J, Kawalec P, Glasek M. Economic Evaluation of Acute Lymphoblastic Leukaemia Treatment with Clofarabine (Evoltra®) Combined with Chemotherapy for Children and Adolescents in Poland *Journal of Health Policy and Outcomes Research*, 2012, nr 2, s. 20-33.
62. MAHTA Sp z o.o. (dane personalne autorów nie zostały upublicznione). Blincyto® (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu. Philadelphia Analiza ekonomiczna. Wersja 1.2. Warszawa, 1 czerwca 2016 r. Dostęp online: http://bjpold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/191/AW/191_AW_OT_4351_32_Blinicyto_AE_17.11.2016.pdf, data dostępu 20.09.2018 r.
63. Topp MS, Gokbuget N, Zugmaier G, Klappers P, Stelljes M, Neumann S et al. Phase II trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2014;32:4134–40.
64. All Wales Medicines Strategy Group. Final Appraisal Report. Nelarabine (Atriance®) for the treatment of T-cell acute lymphoblastic leukaemia and T-cell lymphoblastic lymphoma. Advice No: 0909 – April 2009. Dostęp online: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/grabber;jsessionid=bb6094a5f9396126306ee3e26c41?resId=365>, data dostępu 20.09.2018 r.
65. Golicki D, Niewada M. EQ-5D-5L Polish population norms. *Arch Med Sci*. 2017 Feb 1;13(1):191-200.

66. Rencz F, Gulácsi L, Drummond M, Golicki D, Prevolnik Rupel V, Simon J, Stolk EA, Brodsky V, Baji P, Závada J, Petrova G, Rotar A, Péntek M. EQ-5D in Central and Eastern Europe: 2000-2015. *Qual Life Res.* 2016 Nov;25(11):2693-2710.
67. Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol Arch Med Wewn.* 2015;125(1-2):18-26.
68. Golicki D, Niewada M, Hout BV, Janssen MF, Pickard AS. Interim EQ-5D-5L Value Set for Poland: First Crosswalk Value Set in Central and Eastern Europe. *Value Health Reg Issues.* 2014 Sep;4:19-23.
69. Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJ. Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe. *Value Health.* 2010 Mar-Apr;13(2):289-97.
70. Golicki D, Niewada M, Jakubczyk M, Wrona W, & Hermanowski T. (2010). Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 120(7-8), 276-281.
71. Delea TE, Amdahl J, Boyko D, Hagiwara M, Zimmerman ZF, Franklin JL, Cong Z, Hechmati G, Stein A. Cost-effectiveness of blinatumomab versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory Philadelphia-chromosome-negative B-precursor acute lymphoblastic leukemia from a US payer perspective. *J Med Econ.* 2017 Sep;20(9):911-922.
72. pan-Canadian Oncology Drug Review. Final Economic Guidance Report. Blinatumomab (Blincyto) for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. August 23, 2017. Dostęp online: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_blinatumomab_blinicyto_all_pediatric_fn_egr.pdf, data dostępu 18.12.2018 r.
73. pan-Canadian Oncology Drug Review. Final recommendation. 2017. Dostęp online: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_blinatumomab_blinicyto_all_pediatric_fn_rec.pdf, data dostępu 18.12.2018 r.
74. pan-Canadian Oncology Drug Review. Final Clinical Guidance Report. Blinatumomab (Blincyto) for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. August 23, 2017. Dostęp online: https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_blinatumomab_blinicyto_all_pediatric_fn_cgr.pdf, data dostępu 18.12.2018 r.
75. Von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G., Handgretinger R., Trippett T.M., Rizzari C., Bader P., O'Brien M.M., Brethon B., Bhojwani D., Schlegel P.G., Borkhardt A., Rheingold S.R., Cooper T.M., Zwaan C.M., Barnette P., Messina C., Michel G., Dubois S.G., Hu K., Zhu M., Whitlock J.A., Gore L. Phase I/Phase II study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia *Journal of Clinical Oncology (2016) 34:36 (4381-4389)*.
76. Gore L, Locatelli F, Zugmaier G., Handgretinger R., O'Brien M.M., Bader P., Bhojwani D., Schlegel P.-G., Tuglus C.A., von Stackelberg A. Survival after blinatumomab treatment in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia *Blood Cancer Journal (2018) 8:9*.
77. Locatelli F, Zugmaier G., Bader P., et al. High molecular remission rate in pediatric patients (pts) with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (r/r ALL) treated with blinatumomab: RIALTO an open-label, multicenter, expanded access study, ASH Annual Meeting 2018, 612. Acute Lymphoblastic Leukemia: Clinical Studies: Abstract 1375
79. Bengoa Ş, Ataseven E, Kızmaoğlu D, Demir Yenigürbüz F, Erdem M, Ören H. FLAG Regimen with or without Idarubicin in Children with Relapsed/Refractory Acute Leukemia: Experience from a Turkish Pediatric Hematology Center. *Turk J Haematol.* 2017 Mar 1;34(1):46-51.
80. Tavit B., Aytac S., Isik Balci Y., Unal S., Kuskonmaz B., Yetgin S., Gurgey A., Tuncer M., Gumruk F., Uckan D., Cetin M., Fludarabine, cytarabine, granulocyte colony-stimulating factor, and idarubicin (flag-IDA) for the treatment of children with poor-prognosis acute leukemia: the hacettepe experience., *Pediatric Hematology and Oncology (2010) 27:7 (517-528)*.
81. Yalman N(1), Sarper N, Devocioğlu O, Anak S, Eryilmaz E, Can M, Yenilmez H, Ağaoğlu L, Gedikoğlu G. Fludarabine, cytarabine, G-CSF and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of relapsed or poor risk childhood acute leukemia, *Turk J Pediatr.* 2000 Jul-Sep;42(3):198-204.
84. Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. *BMC Med Res Methodol.* 2011 Oct 10;11:139.
85. Woods B, E Sideris, S Palmer, N Latimer, M Soares. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 19: PARTITIONED SURVIVAL ANALYSIS FOR DECISION MODELLING IN HEALTH CARE: A CRITICAL REVIEW. June 2017. Dostęp online <http://scharr.dept.shef.ac.uk/nicedsu/wp-content/uploads/sites/7/2017/06/Partitioned-Survival-Analysis-final-report.pdf>, data dostępu 17.12.2018.
86. Latimer N. Nice DSU Technical Support Document 14: Survival Analysis for the Economic Evaluations Alongside Clinical Trials: Extrapolation with Patient-Level Data. 2013. Dostęp online <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/NICE-DSU-TSD-Survival-analysis.updated-March-2013.v2.pdf>, data dostępu 17.12.2018.

87. Wolowacz SE, Briggs A, Belozeroff V, et al. Estimating health-state utility for economic models in clinical studies: an ISPOR good research practices task force report. *Value in Health*. 2016; 19(6):704-719.
88. Jackson CH. flexsurv: A Platform for Parametric Survival. *Modeling in R*. *Journal of Statistical Software*. May 2016, Volume 70, Issue 8. DOI: 10.18637/jss.v070.i08.
89. Styczynski J, Tridello G, Gil L, Ljungman P, Hoek J, Iacobelli S, Ward KN, Cordonnier C, Einsele H, Socie G, Milpied N, Veelken H, Chevallier P, Yakoub-Agha I, Maertens J, Blaise D, Cornelissen J, Michallet M, Daguindau E, Petersen E, Passweg J, Greinix H, Duarte RF, Kröger N, Dreger P, Mohty M, Nagler A, Cesaro S. Impact of Donor Epstein-Barr Virus Serostatus on the Incidence of Graft-Versus-Host Disease in Patients With Acute Leukemia After Hematopoietic Stem-Cell Transplantation: A Study From the Acute Leukemia and Infectious Diseases Working Parties of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2016 Jul 1;34(19):2212-20.
90. Główny Urząd Statystyczny. Tablice trwania życia 2017. Dostęp online: http://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5470/2/12/1/trwanie_zycia_2017_tablica_a.xlsx, data dostępu 18.12.2018 r.
91. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Final appraisal document. Inotuzumab ozogamicin for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta541/documents/final-appraisal-determination-document-2>, data dostępu 18.12.2018 r.
92. Martin PJ, Counts GW Jr, Appelbaum FR, Lee SJ, Sanders JE, Deeg HJ, Flowers ME, Syrjala KL, Hansen JA, Storb RF, Storer BE. Life expectancy in patients surviving more than 5 years after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 20;28(6):1011-1016.
93. Biuletyn informacji Publicznej AOTMiT. Dostęp online: <http://bipold.aotm.gov.pl/>, data dostępu 18.12.2018 r.
94. Longworth L, et al., Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. *Health Technol Assess*, 2014. 18(9): p. 1-224.
95. Topp MS, Zimmerman Z, Cannell P, Dombret H, Maertens J, Stein A, Franklin J, Tran Q, Cong Z, Schuh AC. Health-related quality of life in adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab. *Blood*. 2018 Jun 28;131(26):2906-2914.
96. Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyki NFZ. Rok: 2016. S08 - Intensywne leczenie ostrych białaczek < 18 r.ż. Dostęp online: <https://prog.nfz.gov.pl/app-igp/Grupa.aspx?id=BBZKg-oXU4Q%3d>, data dostępu 18.12.2018 r.
97. Derwich K, Zając-Spychała O. Zaburzenia genetyczne w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci i ich wykorzystanie w praktyce klinicznej. *Hematologia* 2012, 3 (3): 221-230.
98. Krawczuk-Rybak M [red]. Kompendium onkologii dziecięcej dla studentów VI roku Wydziału Lekarskiego UMB. Wydanie V poprawione (wersja elektroniczna). Białystok 2011.
99. Styczynski J, Gil L. Ostra białaczka limfoblastyczna: różnice pomiędzy dziećmi i dorosłymi. *Acta Haematologica Polonica* 2006, 37, Nr 2, 185-201.
100. Orphanet Report Series. Lista chorób rzadkich i synonimów: w porządku alfabetycznym. Czerwiec 2018. Dostęp online: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/Lista_chor-b_rzadkich_w_porz-dku_alfabetycznym.pdf, data dostępu 17.12.2018.
101. Sędek Ł. Metody wykrywania czynników prognostycznych w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci. *Diagn Lab* 2015; 51(4): 297-304.
102. Giebel S. Ostra białaczka limfoblastyczna – leczenie postaci nawrotowych i opornych. *Acta Haematologica Polonica* 2015; 446; 118-120.
103. Styczynski J., Haus O. (2006). Cytogenetyka i oporność in vitro na cytostatyki w ostrych białaczkach u dzieci i dorosłych. *Postępy Hig Med Dosw.*(online), 60, 527-537.
104. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA/561153/2018. Assessment report. Blincyto. International non-proprietary name: blinatumomab. Procedure No. EMEA/H/C/003731/II/0018. Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/blincyto-h-c03731-ii-0018-epar-assessment-report-variation_en.pdf, data dostępu 18.12.2018 r.
105. Schuller Y, Hollak CE, Biegstraaten M. The quality of economic evaluations of ultra-orphan drugs in Europe - a systematic review. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Jul 30;10:92.
106. Lin JK, Lerman BJ, Barnes JJ, Boursiquot BC, Tan YJ, Robinson AQL, Davis KL, Owens DK, Goldhaber-Fiebert JD. Cost Effectiveness of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Pediatric B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2018 Sep 13;JCO2018790642.
107. Jeha S, Gaynon PS, Razzouk BI, et al: Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 24:1917-1923, 2006
108. Hijiya N, Gaynon P, Barry E, et al: A multicenter phase I study of clofarabine, etoposide and cyclophosphamide in combination in pediatric patients with refractory or relapsed acute leukemia. *Leukemia* 23:2259-2264, 2009

5. SPIS TABEL

Tabela 1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	19
Tabela 2. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie: blinatumomab oraz Ida-FLA	20
Tabela 3. Odsetek pacjentów, u których przeprowadzono przeszczepienie allo-HSCT: blinatumomab oraz Ida-FLA.....	20
Tabela 4. Odsetek pacjentów rozpoczynających i kończących poszczególne cykle terapii blinatumomabem.....	21
.....	22
.....	22
.....	23
Tabela 8. Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej.....	24
.....	26
Tabela 10. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Blincyto® (blinatumomab)	28
Tabela 11. Koszty jednostkowe leków w ramach schematu Ida-FLA; perspektywa NFZ	29
.....	30
.....	31
.....	31
Tabela 15. Koszt monitorowania leczenia blinatumomabem w ramach programu lekowego.....	32
Tabela 16. Koszt monitorowania leczenia schematem Ida-FLA.....	32
Tabela 17. Koszt hospitalizacji związanej z przeprowadzeniem allo-HSCT	33
Tabela 18. Koszt diagnostyki dawcy	34
Tabela 19. Koszt kontroli stanu zdrowia pacjenta po allo-HSCT.....	34
Tabela 20. Koszt profilaktyki GvHD prowadzonej w warunkach ambulatoryjnych po allo-HSCT	35
Tabela 21. Koszt profilaktyki zakażeń <i>Pneumocystis jirovecii</i>	36
Tabela 22. Koszt profilaktyki zakażeń bakteriami otoczkowymi.....	36
Tabela 23. Koszty leczenia GvHD.....	37
Tabela 24. Koszty leczenia infekcji po przeszczepieniu	37
Tabela 25. Koszt leczenia w przypadku oporności na leczenie BLIN / Ida-FLA oraz w przypadku nawrotu choroby.....	38
Tabela 26. Koszt opieki paliatywnej	38
.....	39
Tabela 28. Wartości użyteczności odnalezione w ramach przeglądu systematycznego przyjęte w modelu.....	39
Tabela 29. Użyteczności w populacji ogólnej Polski	40
Tabela 30. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu.....	41
Tabela 31. Zestawienie kosztów; blinatumomab oraz Ida-FLA.....	49
Tabela 32. Zestawienie wyników zdrowotnych; blinatumomab oraz Ida-FLA.....	49
Tabela 33. Wyniki analizy ekonomicznej: blinatumomab vs Ida-FLA	50
Tabela 34. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: blinatumomab vs Ida-FLA; wariant z RSS dla produktu leczniczego Blincyto®.....	51
Tabela 35. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: blinatumomab vs Ida-FLA; wariant bez RSS dla produktu leczniczego Blincyto®.	53

Tabela 36. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: blinatumomab vs Ida-FLA; wariant z RSS dla produktu leczniczego Blincyto®.....	55
Tabela 37. Wyniki analizy progowej: blinatumomab vs Ida-FLA; wariant z RSS dla produktu leczniczego Blincyto®.....	57
Tabela 38. Wyniki analizy progowej: blinatumomab vs Ida-FLA; wariant bez RSS dla produktu leczniczego Blincyto®.....	59
Tabela 39. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed: użyteczności dla stanów zdrowia związanych z przebiegiem terapii ALL (wyszukiwanie zakończone 18.09.2018 r.).....	66
Tabela 40. Charakterystykę publikacji opisujących użyteczności dla stanów zdrowia związanych z przebiegiem terapii ALL .	69
Tabela 41. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed: użyteczności w populacji ogólnej Polski (wyszukiwanie zakończone 18.09.2018 r.).....	70
Tabela 42. Charakterystykę publikacji opisujących użyteczności w populacji ogólnej Polski.....	72
Tabela 43. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed: analiz ekonomicznych oceniających blinatumomab w populacji pediatrycznej (wyszukiwanie zakończone 24.09.2018 r.).....	73
Tabela 44. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane: analiz ekonomicznych oceniających blinatumomab w populacji pediatrycznej (wyszukiwanie zakończone 24.09.2018 r.).....	73
Tabela 45. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD: analiz ekonomicznych oceniających blinatumomab w populacji pediatrycznej (wyszukiwanie zakończone 24.09.2018 r.).....	74
Tabela 46. Strategia wyszukiwania użyteczności w wyszukiwarce internetowej Google: analiz ekonomicznych oceniających blinatumomab w populacji pediatrycznej (wyszukiwanie zakończone 25.09.2018 r.).....	74
Tabela 47. Charakterystyka analiz ekonomicznych oceniających blinatumomab w populacji pediatrycznej.....	76
Tabela 48. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych według danych GUS; kategoria: Zdrowie [35, 36, 37, 38].....	77
.....	78
.....	79
.....	80
.....	81

6. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

[REDACTED]	23
[REDACTED]	24
[REDACTED]	26
Wykres 4. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, rozrzut inkrementalnych kosztów oraz wyników zdrowotnych, wariant z RSS dla produktu leczniczego Blincyto®	56
Wykres 5. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, krzywa akceptowalności, wariant z RSS dla produktu leczniczego Blincyto®	57
[REDACTED]	78
[REDACTED]	79
[REDACTED]	80
[REDACTED]	81
Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności dla stanów zdrowia związanych z przebiegiem terapii ALL	67
Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności w populacji ogólnej Polski	71
Diagram 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne oceniające blinatumomab w populacji pediatrycznej	75