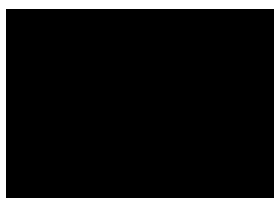




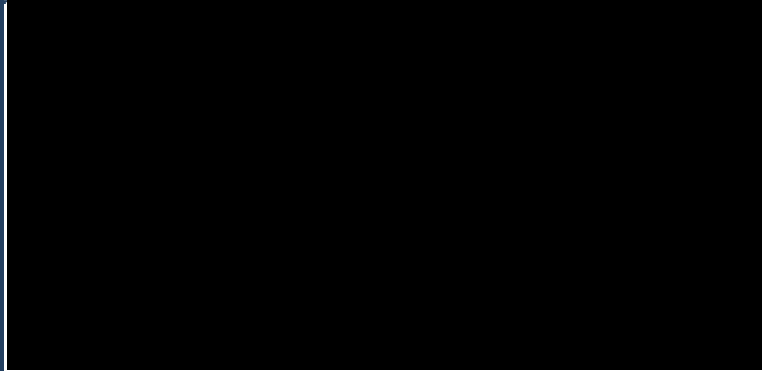
Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej

ANALIZA EKONOMICZNA



Kraków, marzec 2023

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

| | | |
|---|--|--------------------|
| Analizę ekonomiczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe) | Centrum HTA Sp. z o.o. Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792 | |
| Autorzy analizy ekonomicznej | Imię i nazwisko | Wkład pracy |
| |  | |
| Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe) | Novartis Polska Sp. z o.o. Ul. Marynarska 15 02-674 Warszawa | |
| Konflikt interesów | Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA | |

SPIS TREŚCI

| | |
|--|-----|
| INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU..... | 4 |
| STRESZCZENIE..... | 6 |
| 1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ..... | 12 |
| 2. PROBLEM DECYZYJNY | 12 |
| 2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA | 13 |
| 2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE | 14 |
| 2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ | 16 |
| 2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH | 17 |
| 3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ | 20 |
| 3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA..... | 20 |
| 3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA | 21 |
| 3.3. HORYZONT CZASOWY..... | 21 |
| 3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ..... | 22 |
| 3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH | 24 |
| 3.6. OCENA KOSZTÓW..... | 59 |
| 3.7. DYSKONTOWANIE | 71 |
| 3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI..... | 71 |
| 3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ | 74 |
| 4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ | 80 |
| 4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ..... | 80 |
| 4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI | 83 |
| 5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY | 101 |
| 6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA | 101 |
| 6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA | 101 |
| 6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ..... | 102 |
| 6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA | 103 |
| 7. Dyskusja | 103 |
| 8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE..... | 104 |
| 9. BIBLIOGRAFIA | 106 |
| 10. SPIS TABEL | 111 |
| 11. SPIS RYSUNKÓW | 113 |
| 12. ANEKS..... | 115 |
| 12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI..... | 115 |
| 12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH..... | 120 |
| 12.3. OPINIE EKSPERTÓW | 126 |
| 12.4. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI..... | 130 |
| 12.5. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY | 149 |

Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza ekonomiczna.



INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

| Akronim / skrót | Interpretacja (pełna nazwa) |
|-----------------|---|
| AIC | ang. <i>Akaike Information Criterion</i> ; Kryterium informacyjne Akaikego |
| allo-SCT | ang. <i>Allogeneic Stem Cell Transplant</i> ; Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| AP | ang. <i>Accelerated Phase</i> ; Faza akceleracji |
| BIA | ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet |
| BIC | ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> ; Bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza |
| BP | ang. <i>Blast Crisis Phase</i> ; Faza kryzy blastycznej |
| CADTH | ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych |
| CCyR | ang. <i>Complete Cytogenetic Response</i> ; Całkowita odpowiedź cytogenetyczna |
| CEA | ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> ; Analiza kosztów-efektywności |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CI | ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności |
| CML | ang. <i>Chronic Myeloid Leukemia</i> ; Przewlekła białaczka szpikowa |
| CP | ang. <i>Chronic Phase</i> ; Faza przewlekła |
| CRD | ang. <i>Center for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych |
| DSA | ang. <i>Deterministic Sensitivity Analysis</i> ; Deterministyczna analiza wrażliwości (tu: jedno- i wielokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszowa) |
| ECOG | ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; Skala do oceny stanu sprawności pacjentów |
| EFS | ang. <i>Event-Free Survival</i> ; Przeżycie wolne od zdarzeń niepożądanych |
| EQ-5D-5L | ang. <i>EuroQoL 5-Dimension 5-Level</i> ; 5-wymiarowy kwestionariusz do oceny jakości życia |
| FISH | ang. <i>Fluorescent In Situ Hybridization</i> Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ |
| HR | ang. Hazard Ratio; Hazard względny, współczynnik ryzyka, wskaźnik ryzyka |
| ICUR | ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności |
| JGP | Jednorodne Grupy Pacjentów |
| LCI | ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności |
| MAIC | ang. <i>Matching Adjusted Indirect Comparison</i> ; Porównanie pośrednie z dopasowaniem |
| MCyR | ang. <i>Major cytogenetic response</i> ; Większa odpowiedź cytogenetyczna |

| Akronim / skrót | Interpretacja (pełna nazwa) |
|---|---|
| MMR | ang. <i>Major Molecular Response</i> ; Większa odpowiedź molekularna |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NICE | ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej |
| NICE | ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej |
| OS | ang. <i>Overall Survival</i> ; Przeżycie całkowite |
| PCyR | ang. <i>Partial cytogenetic response</i> ; Częściowa odpowiedź cytogenetyczna |
| Perspektywa płatnika publicznego | Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia i Ministra Zdrowia) |
| Perspektywa wspólna | Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne) |
| PFS | ang. <i>Progression-Free Survival</i> ; Przeżycie wolne od progresji |
| PICO | ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik |
| PSA | ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i> ; Probabilistyczna analiza wrażliwości |
| QALY | ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość |
| RFS | ang. <i>Relapse-free survival</i> ; Przeżycie wolne od nawrotu |
| RSS | ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> ; Porozumienie podziału ryzyka |
| TKI | ang. <i>Tyrosine Kinase Inhibitor</i> ; Inhibitory kinazy tyrozynowej |
| TTD | ang. <i>Time to Treatment Discontinuation</i> Czas do przerwania leczenia |
| UCI | ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności |

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (ang. *Chronic Myeloid Leukemia*, CML) z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej (ang. *Tyrosine Kinase Inhibitor*, TKI)

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *Population, Intervention, Comparison, Outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczeni wcześniej dwoma lub więcej TKI, zgodnie z kryteriami kwalifikacji w ramach proponowanego programu lekowego (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Scemblix® (asciminib) w dawkach zgodnych z Charakterystyką Produktu Leczniczego (2 tabletki o mocy 40 mg lub 20 mg na dobę) [57] (I);
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem leków aktualnie dostępnych w programie lekowym „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10 C 92.1)”, opisanym w załączniku B.14. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] (program zwany dalej programem B.14.), tj. nilotynibem, bosutynibem, dazatynibem i ponatynibem. Opierając się na dostępnych informacjach, w tym na opiniach ekspertów klinicznych z Polski ([40] oraz rozdział 12.3.) ustalono, że wśród pacjentów z analizowanej populacji [redacted] Niemniej jednak z uwagi na brak dokładnych danych epidemiologicznych z Polski w opracowaniu uwzględniono wszystkie leki z programu B.14., które teoretycznie można zastosować u pacjenta z analizowanej populacji (C);
- w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a komparatorami w zakresie: czasu do dyskontynuacji leczenia (ang. *Time to Treatment Discontinuation*, TTD), prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie (większej odpowiedzi molekularnej, ang. *Major Molecular Response*, MMR i/lub całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej, ang. *Complete Cytogenetic Response*, CCyR) i związanego z tym punktem końcowym - przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival*, OS) oraz ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii [41]. W niniejszej analizie uwzględniono jedynie konsekwencje kosztowe różnicy w efektywności klinicznej porównywanych interwencji (O);
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*, QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*, ICUR) oraz cen progowych ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach nowej grupy limitowej jako leku innowacyjnego, nieposiadającego odpowiedników w Wykazie [37] oraz cechującego się przewagą kliniczną nad aktualnie dostępnymi opcjami terapeutycznymi leczenia pacjentów z analizowanej populacji [41].

Przy braku określonej zdefiniowanej dawki dobowej dla wnioskowanej technologii [33], w opracowaniu uwzględniono najczęściej stosowaną dobową dawkę (2 tabletki na dobę, niezależnie od mocy tabletek, która dostosowywana jest do stanu pacjentów w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych [57]), zgodnie z art. 15 ust. 14 ustawy o refundacji [30]. Na tej podstawie ustalono, że 1 opakowanie wnioskowanej technologii (60 tabletek po 40 mg lub 20 mg asciminibu) wystarcza na 30 dni leczenia.

Zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie jako lek stosowany w programie lekowym.

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i z pominięciem proponowanego RSS dla wnioskowanej technologii. [REDACTED]

Koszt leków refundowanych w Polsce określono na poziomie: średniego kosztu w Polsce w grudniu 2022 roku [86] (imatynib), średniego kosztu w I połowie 2022 roku [81], [82] (nilotynib, bosutynib i ponatynib) lub najtańszego odpowiednika dazatynibu, refundowanego od marca 2023 roku [37].

Wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych w wnioskowanym wskazaniu. Zdecydowana większość pacjentów nie ma możliwości stosowania asciminibu.

W chwili obecnej wśród pacjentów z analizowanej populacji teoretycznie możliwe jest zastosowanie jednego z czterech inhibitorów kinazy tyrozynowej (nilotynibu, bosutynibu, dazatynibu lub ponatynibu) wykorzystywanych aktualnie w ramach programu lekowego B.14. [37]. Opierając się na opinii 7 ekspertów klinicznych z Polski (szczegółowe informacje na temat badania ankietowego wśród ekspertów klinicznych z Polski oraz spotkania z ekspertami zamieszczono w rozdziale 12.3.), [REDACTED]

[REDACTED] Wspomniane technologie stanowią więc główne komparatory dla wnioskowanej technologii. Niemniej jednak, z uwagi na brak dokładnych danych epidemiologicznych z Polski, w opracowaniu uwzględniono wszystkie leki z programu lekowego B.14., które teoretycznie można zastosować u pacjenta z analizowanej populacji.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [3], niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy: płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz płatnika za świadczenia medyczne (z perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz świadczeniobiorcy).

Ustalono, że wyniki analizy z obydwu perspektyw są tożsame. Nie zidentyfikowano kategorii kosztu różniącego porównywane opcje terapeutyczne z perspektywy świadczeniobiorcy.

Horyzont czasowy analizy kosztów-użyteczności ustalono na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji, tj. 40 lat. Jest to okres odpowiadający oczekiwanej długości życia pacjentów z analizowanej populacji, określonej na podstawie wyników modelowania (w ramach tych horyzontów czasowych zdecydowana większość, tj. ponad 95% pacjentów umiera). Uwzględnione przeżycie całkowite dla każdego porównania nie przewyższało długości życia osób z populacji generalnej Polski określonej na podstawie tablic trwania życia [46].

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego badań klinicznych [41].

W opracowaniu zaadaptowano model Wnioskodawcy przygotowany na potrzeby ubiegania się o refundację w krajach europejskich i Kanadzie. Modele zostały dostosowane do warunków polskich poprzez przystosowanie raportowania wyników do wymogów

Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza ekonomiczna.



obowiązujących w Polsce oraz uwzględnienie danych kosztowych i założeń modelowania odzwierciedlających warunki polskie (np. wysokość stóp dyskontowych, koszty jednostkowe leków).

Przy ocenie wyników zdrowotnych wnioskowanej technologii względem bosutynibu modelowanie uwzględniło dane z badania ASCEMBL [56] oraz

Zestawiono koszty i konsekwencje stosowania porównywanych technologii w dożywnym horyzoncie czasowym. Przeprowadzono analizę inkrementalną z kalkulacją inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności. Określone współczynniki porównano z progmem opłacalności wynoszącym 175 926 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2018 – 2020).

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono jednokierunkową, wielokierunkową oraz wartości skrajnych analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania. Zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum – maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI. Przeprowadzono także probabilistyczną analizę wrażliwości umożliwiającą ocenę zakresu zmienności punktów końcowych analizy ekonomicznej z wykorzystaniem metod nieparametrycznych.

WYNIKI I WNIOSKI

Analiza podstawowa, vs główne komparatory

W ramach analizy ekonomicznej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową po niepowodzeniu leczenia z wykorzystaniem co najmniej 2 inhibitorów kinazy tyrozynowej w horyzoncie trwania życia (40 lat) jest:

Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności określono na poziomie:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza podstawowa, vs dodatkowe komparatory

W ramach analizy ekonomicznej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową po niepowodzeniu leczenia z wykorzystaniem co najmniej 2 inhibitorów kinazy tyrozynowej w horyzoncie trwania życia (40 lat) jest:

[Redacted text block]

Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności określono na poziomie:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Na uwagę zasługuje fakt, iż wyniki analizy odzwierciedlają konserwatywne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego. W ramach analizy podstawowej uwzględniono opcję korelacji efektów klinicznych porównywanych interwencji z długoterminowymi wynikami zdrowotnymi zapewniającą jedne z

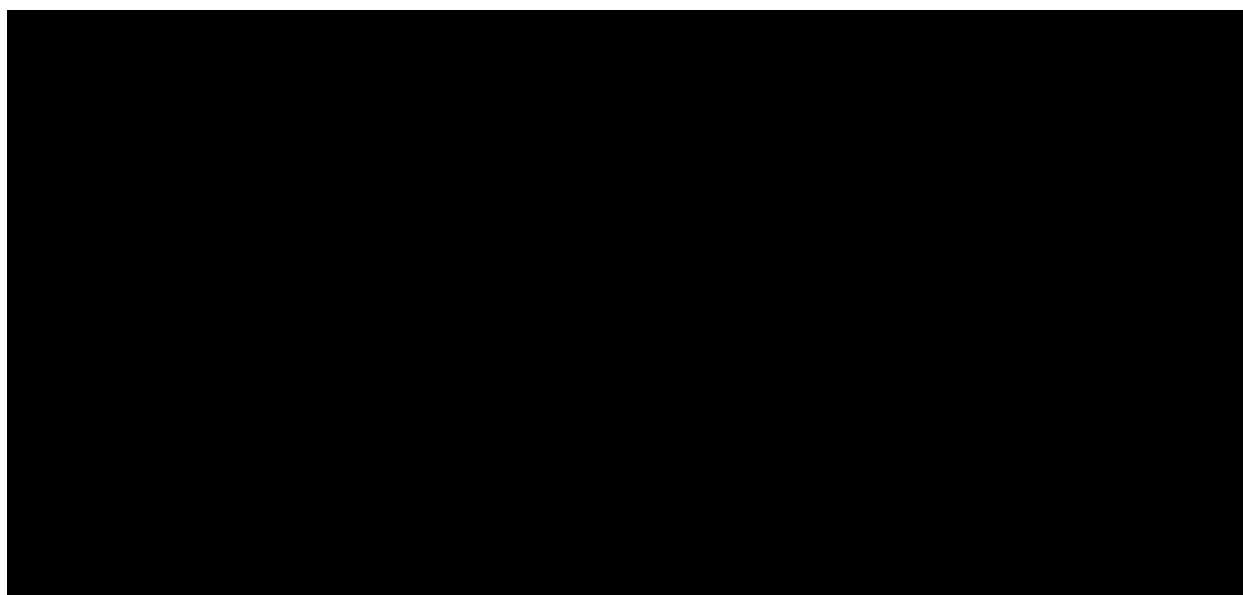
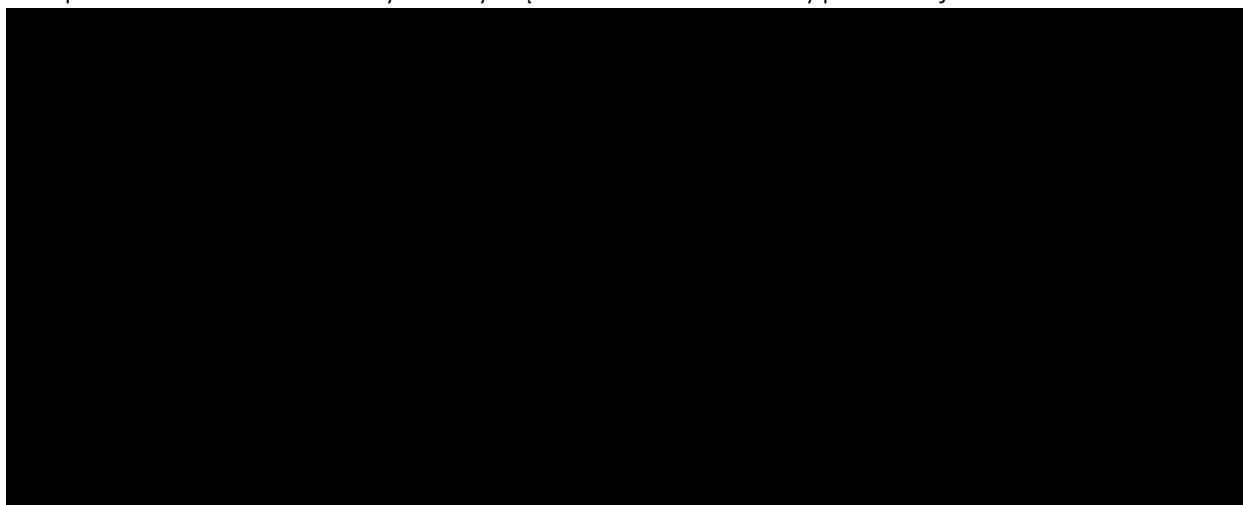
[Redacted text block]

Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza ekonomiczna.

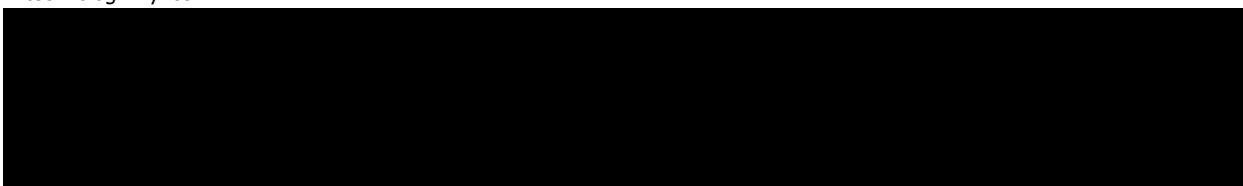


Analiza wrażliwości

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej.



W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykazano, że prawdopodobieństwo kosztowej-użyteczności wnioskowanej technologii wynosi:



Podsumowanie

Pomimo dostępności kilku inhibitorów kinazy tyrozynowej wśród pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, nadal istnieje niezaspokojona potrzeba wprowadzenia innowacyjnych farmakoterapii w przypadku pacjentów leczonych dotychczas w ramach kilku linii leczenia, ponieważ 5-letnie przeżycie wynosi około 70%, nawet w przypadku zastosowania TKI trzeciej generacji [55].

Asciminib to: silny, pierwszy w swojej klasie, inhibitor STAMP (tj. specyficznie ukierunkowany na kieszeń mirystoliową ABL; ang. *Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket*), niewiążący się z miejscem wiązania dla ATP kinazy, swoisty, biodostępny po podaniu doustnym, inhibitor kinazy tyrozynowej o wysokiej skuteczności klinicznej w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, u których występuje chromosom Philadelphia i którzy byli wcześniej leczeni dwoma lub większą liczbą leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej.

Dostępne dowody naukowe wskazują na poprawę wyników zdrowotnych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w wyniku leczenia asciminibem [41]. O skali korzyści klinicznych wynikających ze zastosowania asciminibu w miejsce bosutynibu może świadczyć skala przedłużenia średniego czasu leczenia, określona w modelowaniu na podstawie dostępnych danych klinicznych

Pomimo tego, że [redacted] [redacted] pozwala na uzyskanie lepszych wyników zdrowotnych wśród chorych z niekorzystnym rokowaniem. Refundacja wnioskowanej technologii zapewni dostępność asciminibu wśród pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową po co najmniej dwóch TKI, co przy uwzględnieniu wyższej skuteczności klinicznej tej opcji terapeutycznej, przełoży się na ogólną poprawę wyników zdrowotnych wśród tych chorych.

Refundacja wnioskowanej technologii zapewni możliwość stosowania zalecanej przez wytyczne kliniczne [40] opcji terapeutycznej wśród pacjentów z analizowanej populacji. Chorzy z analizowanej populacji w Polsce nie mają w chwili obecnej możliwości zastosowania opcji terapeutycznej, która posiada dowody naukowe potwierdzające jej przewagę kliniczną nad przynajmniej jednym z leków aktualnie dostępnych w programie B.14. – przewaga asciminibu nad bosutynibem została wykazana w ramach randomizowanego badania klinicznego ASCSEMBL [56]. Co więcej, wyniki porównań pośrednich również mogą sugerować przewagę asciminibu nad nilotynibem, dazatynibem i ponatynibem [41].

Tym samym ustalono, że stosowanie asciminibu będzie odpowiedzią na niezaspokojone dotychczas potrzeby kliniczne pacjentów z analizowanej populacji.

1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (ang. *Chronic Myeloid Leukemia*, CML) z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej (ang. *Tyrosine Kinase Inhibitor*, TKI).

Przedmiotem analizy było objęcie refundacją produktu leczniczego Scemblix® i docelowe wpisanie jego stosowania do programu wielolekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10 C 92.1)” opisanego w załączniku B.14. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] (program zwany dalej programem B.14.).

2. PROBLEM DECYZYJNY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *Population, Intervention, Comparison, Outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczeni wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej, zgodnie z kryteriami kwalifikacji w ramach proponowanego programu lekowego (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Scemblix® (asciminib) w dawkach zgodnych z Charakterystyką Produktu Leczniczego (2 tabletki o mocy 40 mg lub 20 mg na dobę) [57] (I);
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem leków aktualnie dostępnych w programie lekowym B.14., tj. nilotynibem, bosutynibem, dazatynibem i ponatynibem. ██████████

██████████
██████████
██████████ Niemniej jednak, z uwagi na brak dokładnych danych epidemiologicznych z Polski, w opracowaniu uwzględniono wszystkie leki z programu B.14., które teoretycznie można zastosować u pacjenta z analizowanej populacji (C);

- w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a komparatorami w zakresie: czasu do dyskontynuacji leczenia (ang. *Time to Treatment Discontinuation*, TTD), prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie (większej odpowiedzi molekularnej, ang. *Major Molecular Response*, MMR i/lub całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej, ang. *Complete Cytogenetic Response*, CCyR) i związanego z tym punktem końcowym przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival*, OS) oraz ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii [41]. W niniejszej analizie uwzględniono jedynie konsekwencje kosztowe różnicy w efektywności klinicznej porównywanych interwencji (O);
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*, QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*, ICUR) oraz cen progowych ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i z pominięciem proponowanego RSS dla wnioskowanej technologii. [REDACTED]

Przeprowadzona analiza ekonomiczna dotycząca finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzania ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Firma Novartis Polska Sp. z o.o. wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Scemblix® pod postacią tabletek powlekanych po 20 mg i 40 mg asciminibu (60 tabletek w opakowaniu) w ramach części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych („Leki dostępne w ramach programu lekowego”) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej [37], [40].

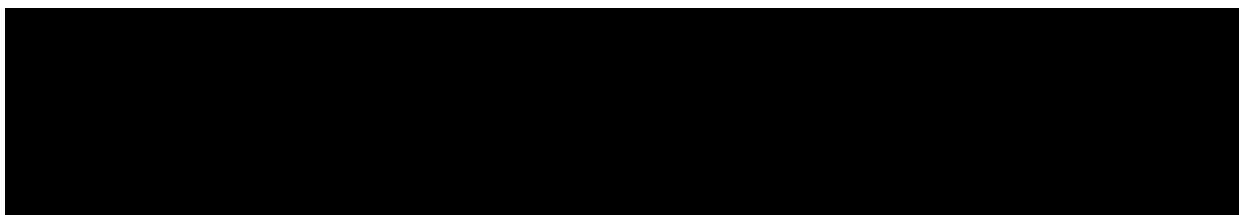
Wnioskowana technologia nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce [37].

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach nowej grupy limitowej jako leku innowacyjnego, nieposiadającego odpowiedników w Wykazie [37] oraz cechującego się przewagą kliniczną nad aktualnie dostępnymi opcjami terapeutycznymi leczenia pacjentów z analizowanej populacji [41].

Na tej podstawie uznano, że refundacja w nowej grupie zgodna jest z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30]. Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [30], do wspólnej grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową i zbliżony mechanizm działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane, podobnej skuteczności. Zapisy art. 15 ust. 2 i 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych odnoszą się do porównania nazwy międzynarodowej, mechanizmu działania, drogi podawania, postaci farmaceutycznej i zbieżności wskazań pomiędzy wnioskowaną technologią a technologią obecną w danej grupie, do której rozważane jest wpisanie wnioskowanej technologii. W przypadku wnioskowanej technologii i innych leków stosowanych w analizowanym wskazaniu występują różnice w: nazwie międzynarodowej, mechanizmie działania, zakresie wskazań objętych refundacją i skuteczności klinicznej [41].

Przy braku określonej zdefiniowanej dawki dobowej dla wnioskowanej technologii [33], w opracowaniu uwzględniono najczęściej stosowaną dobową dawkę (2 tabletki na dobę, niezależnie od mocy tabletek, która dostosowywana jest do stanu pacjentów w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych [57]), zgodnie z art. 15 ust. 14 ustawy o refundacji [30]. Na tej podstawie ustalono, że 1 opakowanie wnioskowanej technologii (60 tabletek po 40 mg lub 20 mg asciminibu) wystarcza na 30 dni leczenia.

Zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie.



Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów refundacyjnych zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [108].

2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE

Wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową po niepowodzeniu leczenia z wykorzystaniem co najmniej 2 inhibitorów kinazy tyrozynowej [40].

Asciminib to: silny, pierwszy w swojej klasie, inhibitor STAMP (tj. specyficznie ukierunkowany na kieszeń mirystoliową ABL; ang. *Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket*), niewiążący się z miejscem wiązania dla ATP kinazy, swoisty, biodostępny po podaniu doustnym, inhibitor kinazy tyrozynowej o wysokiej skuteczności klinicznej w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, u których występuje chromosom Philadelphia i którzy byli wcześniej leczeni dwoma lub większą liczbą leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej.

Wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Zdecydowana większość pacjentów nie ma możliwości stosowania asciminibu.

W chwili obecnej wśród pacjentów z analizowanej populacji teoretycznie możliwe jest zastosowanie jednego z czterech TKI (nilotynibu, bosutynibu, dazatynibu lub ponatynibu) w ramach programu B.14. [37]. Opierając się na opinii 7 ekspertów klinicznych z Polski (szczegółowe informacje na temat badania ankietowego wśród ekspertów klinicznych z Polski oraz spotkania z ekspertami zamieszczono w rozdziale 12.3.), [REDACTED]

[REDACTED] Wspomniane technologie stanowią więc główne komparatory dla wnioskowanej technologii. Niemniej jednak, z uwagi na brak dokładnych danych epidemiologicznych z Polski, w opracowaniu uwzględniono wszystkie leki z programu B.14., które teoretycznie można zastosować u pacjenta z analizowanej populacji.

Zgodnie z zalecanym schematem dawkowania [57] oraz dawkowaniem wnioskowanej technologii w badaniach klinicznych zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej [41], uwzględniono stosowanie asciminibu w zalecanej dawce 80 mg na dobę (2 tabletki po 40 mg na dobę) wśród chorych, u których lek nie powoduje zdarzeń niepożądanych oraz niższą dawkę (do poziomu najniższej 40 mg/d, tj. 2 tabletek po 20 mg) wśród chorych ze zdarzeniami niepożądanymi. [REDACTED]

W opracowaniu uwzględniono stosowanie asciminibu do momentu rezygnacji z powodu zdarzeń niepożądanych, progresji choroby, zakończenia horyzontu czasowego analizy lub zgonu [57]. W analizie, oceny długości stosowania porównywanych leków dokonano przy uwzględnieniu czasu do dyskontynuacji leczenia (TTD) w badaniu ASCEMBL [56] (por. rozdział 3.5.1.).

W obliczeniach uwzględniono dawkowanie asciminibu (2 tabletki na dobę) oraz kryteria kontynuacji leczenia zgodne z zalecanym schematem dawkowania wnioskowanej technologii [57] oraz zapisami proponowanego programu lekowego [40].

Uwzględniono zalecane dawkowanie komparatorów (500 mg/d bosutynibu, 45 mg/d ponatynibu, 800 mg/d [2x 400 mg] nilotynibu i 100 mg/d dazatynibu) zgodnie z zapisami programu lekowego B.14. [37] oraz dawkowaniem w badaniach zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej [41].

Na uwagę zasługuje fakt, iż opierając się na wysokości limitu finansowania leków Iclusig® 15MG i 45MG (ten sam limit dla 30 dni terapii) [37], informacjach NFZ na temat średniego kosztu ponatynibu w 2021 roku [83], [84] oraz informacjach NFZ na temat średniego kosztu ponatynibu w I połowie 2022 roku [81], [82] ustalono, że efektywny koszt refundacji NFZ ponatynibu nie zależy od wysokości dawki dobowej. Tym samym wyniki niniejszej analizy będą takie same pod względem porównania kosztów wnioskowanej technologii z ponatynibem stosowanym w dawce 45 mg/d, jak i ponatynibem stosowanym w dawce 30 mg/d (por. rozdział 3.6.).

Dodatkowe informacje na temat długości stosowania porównywanych interwencji przedstawiono w rozdziale 3.5.1. niniejszego opracowania.

Szczegóły dotyczące wnioskowanej technologii i wyboru komparatorów przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Analizie problemu decyzyjnego [40].

2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

Zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Scemblix® obejmują leczenie „dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej (Ph+ CML-CP), leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej” [57].

Zarejestrowane wskazanie jest zgodne z wnioskowanym wskazaniem.

W opracowaniu uwzględniono charakterystyki i wyniki zdrowotne pacjentów zgodne z założeniami i wynikami modelu Wnioskodawcy.

Uwzględniono zarówno wyniki zdrowotne całej populacji pacjentów włączonych do badania ASCEMBL [56] (dla porównania z bosutynibem), jaki również wyniki zdrowotne wyodrębnionych grup pacjentów z tego badania odpowiadających charakterystyką pacjentom z badań dla komparatorów (dla komparatorów innych niż bosutynib przeprowadzono ocenę wyników zdrowotnych z uwzględnieniem MAIC).

Charakterystyki pacjentów wpływające na wyniki analizy przedstawiono poniżej.

Tabela 1. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji wpływające na wyniki modeli analizy ekonomicznej.

| | vs Bosutynib | vs Ponatynib | vs Nilotynib | vs Dazatynib |
|---|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Odsetek kobiet | 47,8% | 65,4% | 43,6% | 47,3% |
| Wiek w punkcie początkowym analizy | 50,97 | 57,70 | 52,76 | 48,40 |

2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH

Na podstawie wyników przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o. o. przeglądu systematycznego badań klinicznych i opracowań wtórnych [41] ustalono, że porównywane opcje leczenia różnią się skutecznością kliniczną.

Dla wnioskowanej technologii stosowanej w leczeniu CML zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne II fazy o najwyższej wiarygodności: badanie ASCEMBL (NCT03106779) [41], [56].

W tym międzynarodowym, otwartym, randomizowanym badaniu III fazy uczestniczyli pacjenci, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej 2 TKI. Przy medianie obserwacji wynoszącej 14,9 miesiąca, wskaźnik MMR po 24. tygodniach w ramieniu asciminibu był dwukrotnie wyższy niż w ramieniu bosutynibu (25,5% vs. 13,2%). Różnica między ramionami we wskaźniku MMR po 24., 48. i 96. tygodniach wyniosła odpowiednio 12,2%, 16,1% i 21,7%.

Badanie ASCEMBL (NCT03106779) [56] potwierdziło przewagę kliniczną wnioskowanej technologii nad stosowaniem bosutynibu, czyli jednej z opcji terapeutycznych stosowanych w chwili obecnej we wnioskowanym wskazaniu w Polsce. Na podstawie wyników tego badania wykazano, że stosowanie asciminibu w miejsce bosutynibu wiąże się m.in. z:

- istotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania MMR (analiza podgrup oraz ocena w różnych punktach czasowych badania wykazała jednorodny i spójny dodatkowy efekt leczenia asciminibu);
- istotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania CCyR;
- istotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania BCR-ABL1 IS \leq 1%;
- nominalnie dłuższym, ale nieistotnie statystycznie różnym przeżyciem wolnym od progresji choroby (względny hazard, ang. *Hazard Ratio*, HR=0,68; 95% CI: 0,22 do 2,05; p=0,4881);
- nominalnie krótszym, ale nieistotnie statystycznie różnym przeżyciem całkowitym (HR=2,29; 95% CI: 0,27 do 19,59; p=0,4377);
- poprawą profilu bezpieczeństwa leczenia (tj. istotnie niższym ryzykiem dyskontynuacji leczenia z przyczyny zdarzeń niepożądanych, istotnie niższym ryzykiem ciężkich zdarzeń niepożądanych) [41].

Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza ekonomiczna.



Wyniki badania ASCEMBL w zakresie przeżycia całkowitego (dojrzałość danych 2,6% w grupie asciminibu i 1,3% w grupie bosutynibu) wykazały brak istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym między interwencjami. Badanie ASCEMBL nie było projektowane w celu wykrycia istotnych różnic w przeżyciu całkowitym, a istotne różnice we wskaźnikach odpowiedzi pomiędzy grupami badania sugerują możliwości wykazania istotnego wpływu asciminibu na przeżycie całkowite w trakcie znacznie dłuższych obserwacji.

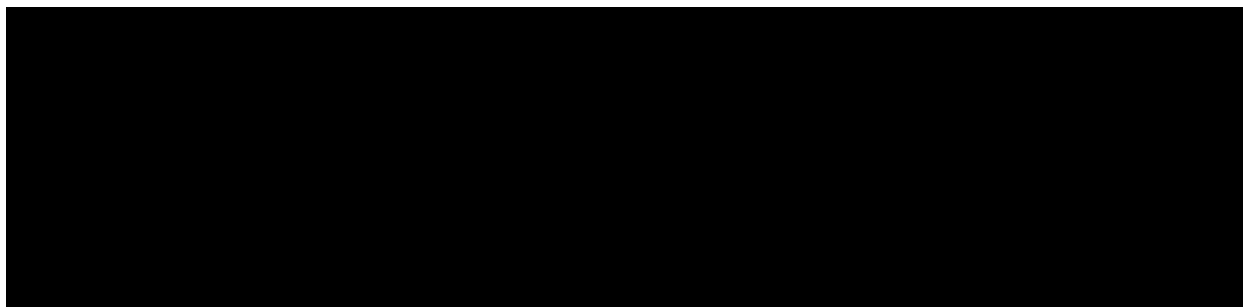
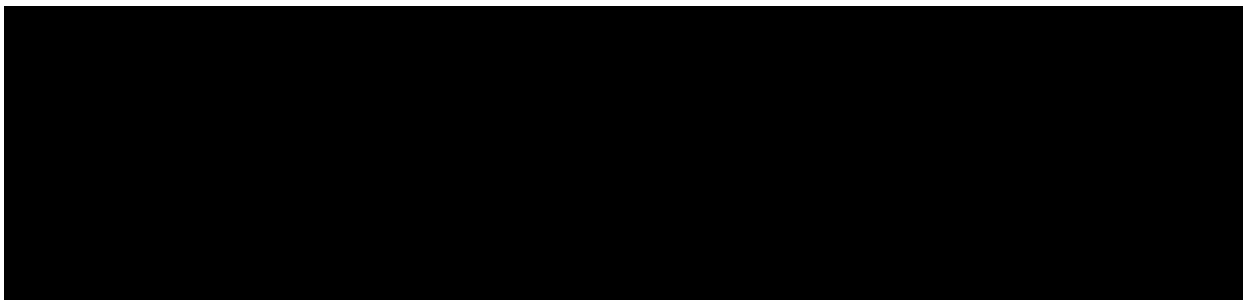
Zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym źródła danych klinicznych o niższej wiarygodności potwierdziły skuteczność i zadowalający profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii [41].

Przy ocenie wyników zdrowotnych wnioskowanej technologii względem bosutynibu modelowanie uwzględniło dane z badania ASCEMBL [56] oraz [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Ryzyko nawrotu choroby oraz zgonu wśród pacjentów po allo-SCT określono na podstawie wyników badania Jabbour 2011 [74].

W analizie uwzględniono również możliwość występowania zdarzeń niepożądanych. Zgodnie z założeniami modelu oryginalnego uwzględniono zdarzenia niepożądane, które występowały z częstotliwością co najmniej 10% w badaniu ASCEMBL oraz inne zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem komparatorów nieuwzględnionych w tym badaniu.

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono koszt i efekt kliniczny (obniżona jakość życia) zdarzeń niepożądanych tylko stopnia 3 lub wyższego.

Szczegóły na temat wartości parametrów dotyczących skuteczności porównywanych interwencji przedstawiono w rozdziale 3.5. niniejszego opracowania.

3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ

3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA

Strategia analityczna niniejszego opracowania uwzględnia wykonanie analizy ekonomicznej w oparciu o przeprowadzony *de novo* przegląd systematyczny medycznych baz danych w celu określenia efektywności analizowanej interwencji.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. [41].

W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych, zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych [41].

Ocena wiarygodności danych klinicznych została przeprowadzona zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. *Evidence-Based Medicine*) [4].

W opracowaniu zaadaptowano model Wnioskodawcy przygotowany na potrzeby ubiegania się o refundację w krajach europejskich i Kanadzie. Model został dostosowany do warunków polskich poprzez przystosowanie raportowania wyników do wymogów obowiązujących w Polsce oraz uwzględnienie danych kosztowych i założeń modelowania odzwierciedlających warunki polskie (np. wysokość stóp dyskontowych, koszty jednostkowe leków).

Wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [34], [35].

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz
- płatnika za świadczenia medyczne (z perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W ramach oceny kosztów ustalono, że wyniki analizy z obydwu perspektyw są tożsame. Nie zidentyfikowano kategorii kosztu różniącego porównywane opcje terapeutyczne z perspektywy świadczeniobiorcy.

W opracowaniu pominięto perspektywę społeczną, gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich mogących mieć znaczenie przy ocenie zasadności ekonomicznej stosowania wnioskowanej technologii w miejsce komparatorów nie zostały dokładnie zmierzone w warunkach polskich (brak badań oceniających m.in. koszty pośrednie przewlekłej białaczki szpikowej w Polsce w zależności od stanów klinicznych uwzględnionych w niniejszej analizie).

3.3. HORYZONT CZASOWY

Wnioskowana technologia jest stosowana wśród pacjentów z analizowanej populacji do momentu rezygnacji z powodu zdarzeń niepożądanych, progresji choroby lub zgonu (szczegóły w rozdziale 2.2. i Analizie problemu decyzyjnego [40]).

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono różnice w skuteczności klinicznej porównywanych opcji leczenia. Tym samym, horyzont adekwatny do każdego porównania obejmuje okres manifestacji efektów klinicznych wnioskowanej technologii.

Dowody naukowe wskazują, że stosowanie wnioskowanej technologii przekłada się na długoterminowe efekty kliniczne pod postacią przedłużenia przeżycia całkowitego i podwyższenia jakości życia biorąc pod uwagę bezprecedensowe zwiększenie prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie oraz przedłużenie długości stosowania tego leczenia względem bosutynibu (na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego ASCEMBL [56]) i [REDACTED]

Horyzont czasowy dla rozważanego problemu decyzyjnego obejmuje oczekiwany czas życia pacjentów z analizowanej populacji i wynosi on 40 lat; jest to okres odpowiadający oczekiwanej długości życia pacjentów z analizowanej populacji określonej na podstawie wyników modelowania (w ramach tego horyzontu czasowego powyżej 95% pacjentów umiera) i odpowiada oczekiwanej, maksymalnej długości życia uczestnika badania ASCEMBL będącego w średnim wieku około 51 lat (SD=13,61).

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono horyzont czasowy wynoszący od 1 do 50 lat.

Horyzont czasowy analizy został ustalony na takim samym poziomie zarówno dla kosztów, jak i dla efektów zdrowotnych.

3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono różnice w efektach zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii i komparatorów. Ustalono, że dodatkowy efekt wnioskowanej technologii obejmuje wzrost prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie i wydłużenie okresu stosowania leku, co może przełożyć się na wydłużenie okresu bez pogorszenia choroby (progresji) i przeżycia całkowitego (por. rozdział 2.4.). Przedstawione efekty dotyczą zarówno zmiany jakości życia chorych, jak i przedłużenia życia chorych.

Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych pod postacią lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Przeprowadzono analizę inkrementalną polegającą na ocenie wysokości inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3], jako podstawowe punkty końcowe niniejszej analizy uwzględniono inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności określone dla wyników zdrowotnych pod postacią QALY.

Próg opłacalności ustalono na poziomie 175 926 PLN za dodatkowy QALY (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2018 – 2020) [30], [36].

Nie przeprowadzono estymacji bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności, ponieważ na etapie Analizy klinicznej [41] zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne ASCEMBL. Badanie ASCEMBL (NCT03106779) [56] potwierdziło przewagę kliniczną wnioskowanej technologii nad stosowaniem bosutynibu, czyli jednej z opcji terapeutycznych stosowanych w chwili obecnej we wnioskowanym wskazaniu w Polsce.

Na tej podstawie uznano, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30] (nie przedstawiono oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 3 Rozporządzenia Ministra

Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3]).

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono pod postacią:

- zestawienia kosztów-konsekwencji (zgodnie z § 5 ust. 2 pkt 1 rozporządzenia [3]);
- różnicy w kosztach i efektach pomiędzy porównywanymi interwencjami;
- inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (zgodnie z § 5 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia [3]) oraz
- cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

Przy estymacji progowych cen w wariancie bez RSS przedstawiono progowe ceny zbytu netto, które po uwzględnieniu stawki VAT (8%) mogą przedstawiać progowe urzędowe ceny zbytu.

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie ww. punkty końcowe analizy (w ramach części zasadniczej raportu przedstawiono wnioskowanie z przeprowadzonej analizy wrażliwości oraz diagramy tornado – wszystkie ww. punkty końcowe zostały przedstawione w modelu dołączonym do niniejszego opracowania, w arkuszach „SA_CUA”, „SA_CUA_plot” i „PSA” modeli analiz ekonomicznych oraz w Aneksie).

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 symulacji) przedstawiono z uwzględnieniem:

- estymacji punktowej punktu końcowego analizy (średnia i mediana) i estymacji przedziałowej (95% obustronny przedział ufności i przedział kwartylowy, ang. *Interquartile Range*, IQR);
- prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest opłacalna względem komparatora.

Przy estymacji przedziałowej zastosowano podejście nieparametryczne polegające na ocenie percentyli zbioru wyników symulacji.

3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

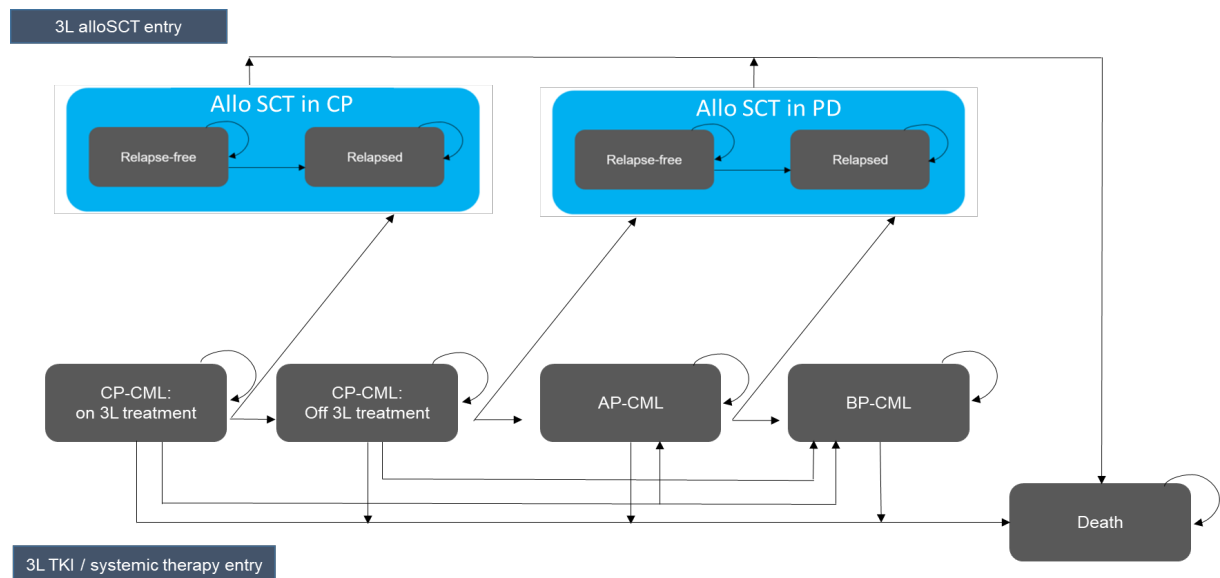
Przeprowadzono modelowanie kosztów i efektów klinicznych zastosowania porównywanych opcji terapeutycznych w dożywotnim horyzoncie czasowym (40 lat).

Modelowanie oparto na danych klinicznych, takich jak czas do przerwania leczenia (TTD) i wskaźniki odpowiedzi w trakcie 6. i 12. miesiący obserwacji, określone na podstawie wyników badania ASCEMBL (vs bosutynib) lub ██████████

██████████ obejmującego dane z 96-tygodniowej obserwacji badania ASCEMBL. Mając powyższe na uwadze, modelowanie jest przeprowadzane jednorazowo dla wnioskowanej technologii i jednego komparatora, z korektą charakterystyk i wyników zdrowotnych dla asciminibu w celu dopasowania do danego komparatora. Model uwzględniał możliwość przeprowadzenia allo-SCT jako kolejnej opcji leczenia fazy przewlekłej CML lub jako opcji leczenia CML w fazie progresywnej.

W modelu zastosowano cykl o długości jednego miesiąca (30,4 dnia, tj. $365,25/12$). Ustalono, że jest to optymalna długość cyklu umożliwiająca dokładne modelowanie progresji choroby. Ze względu na krótki cykl nie zastosowano korekty połowy cyklu.

Strukturę modelu przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 1. Struktura modelu. AP: Accelerated Phase; BP: Blast Crisis Phase; CP: Chronic Phase; PD: Progressed Disease (AP lub BP).

W punkcie początkowym analizy wszyscy pacjenci otrzymujący porównywane interwencje byli wprowadzani do modelu w stanie „CP-CML: w trakcie leczenia 3+ linii” (ang. *Chronic Phase*; faza przewlekła).

Po dyskontynuacji leczenia pacjenci mogli przejść do stanu zdrowia „CP-CML: brak leczenia 3+ linii”. Pacjenci w tym stanie zdrowia otrzymywali kolejną linię leczenia aż do momentu progresji choroby. Choroba progresywna (ang. *Progressed Disease*, PD) była modelowana przy użyciu dwóch stanów zdrowia: „AP-CML” (ang. *Accelerated Phase*; faza akceleracji) i „BP-CML” (ang. *Blast Crisis Phase*; faza kryzy blastycznej).

W modelu uwzględniono możliwość przeprowadzenia allo-SCT jako kolejnej opcji leczenia po niepowodzeniu zastosowania porównywanych opcji terapeutycznych lub w ramach leczenia choroby progresywnej. Rozważano dwa odrębne modele dla pacjentów, którzy otrzymali allo-SCT w fazie przewlekłej i progresywnej choroby. Modele allo-SCT obejmowały stany zdrowia: bez nawrotu i po nawrocie choroby.

Przejście do stanu „Zgon” (stan absorpcyjny) było dozwolone ze wszystkich stanów zdrowia.

Dane wejściowe porównywanych opcji leczenia obejmowały funkcje przeżycia do momentu przerwania leczenia (TTD), progresji do AP, progresji do BP, prawdopodobieństwa odpowiedzi, funkcji OS, ryzyka zdarzeń niepożądanych, wag użyteczności i kosztów.

W możliwym zakresie dane wejściowe do modelu oparto na danych z badania ASCEMBL (dane z punktu odcięcia 6 października 2021) z maksymalnym czasem zdarzenia lub odcięcia obserwacji wśród pełnej populacji ITT badania dla ramion asciminibu i bosutynibu.

3.5.1. DŁUGOŚĆ STOSOWANIA PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI

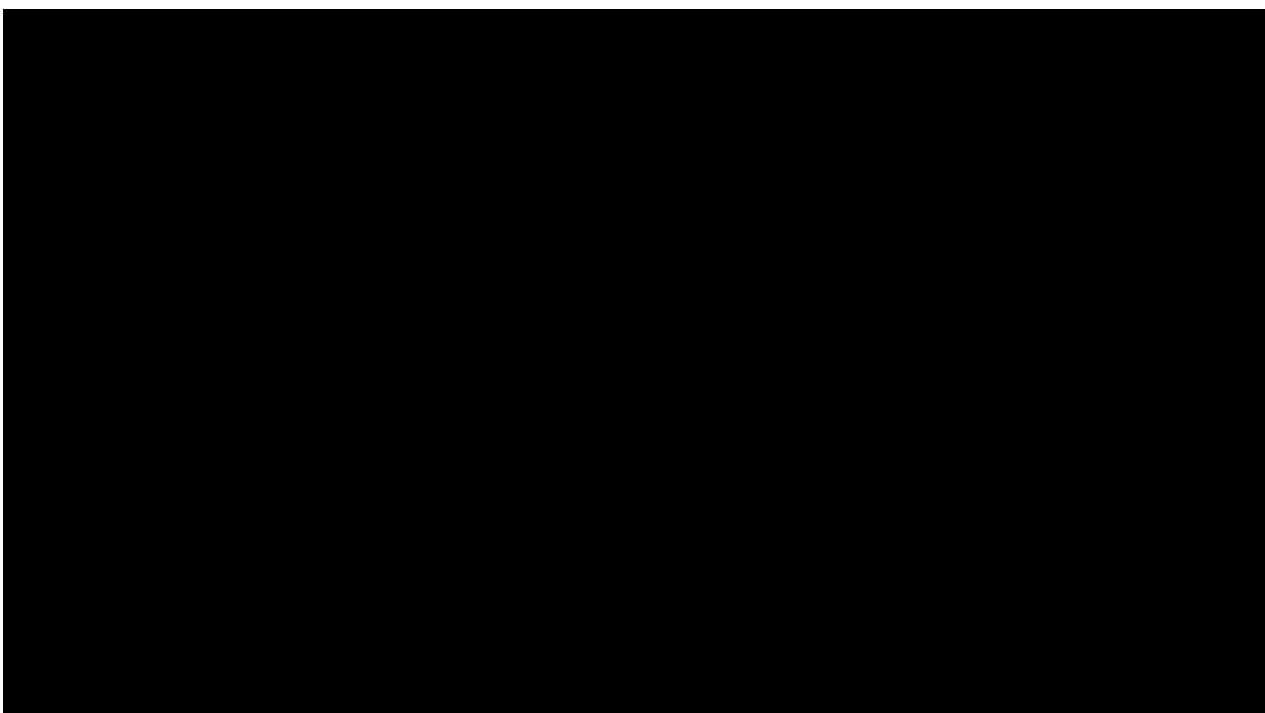
Przejście między stanami „CP-CML: w trakcie leczenia 3+ linii” i „CP-CML: brak leczenia 3+ linii” było modelowane na podstawie danych TTD.

W przypadku porównania asciminibu z bosutynibem przeprowadzono standardową ekstrapolację TTD (indywidualne dane pacjentów dostępne dla obydwu ramion; szczegóły w kolejnym rozdziale).

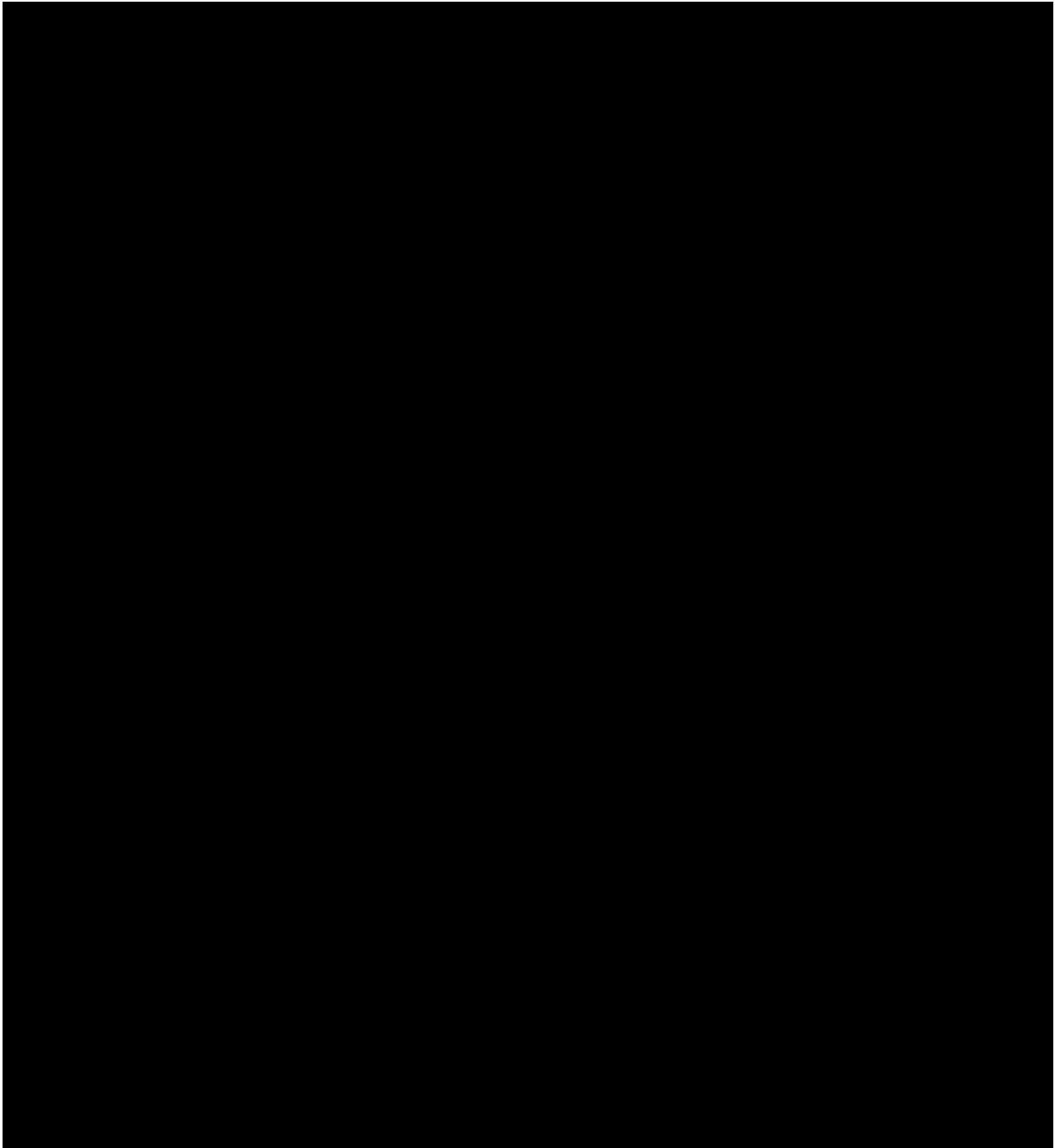
Podczas porównywania z pozostałymi komparatorami wybrano model wykładniczy TTD, ponieważ tylko mediana TTD była dostępna dla tych komparatorów (ponatynib, nilotynib i dazatynib) – indywidualne dane dostępne były tylko dla ramienia asciminibu [REDACTED]

3.5.1.1. ASCIMINIB VS BOSUTYNIB

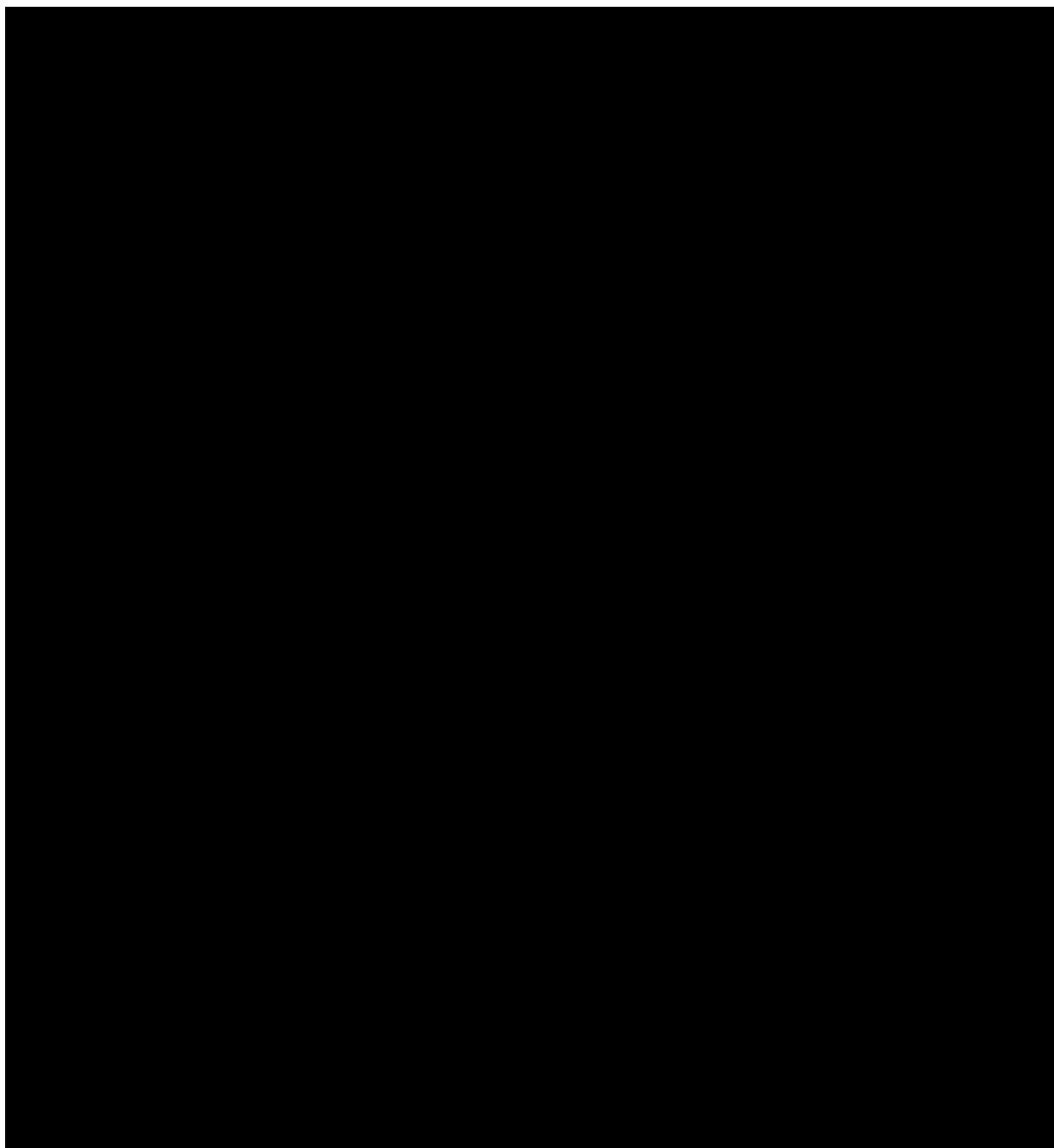
Do porównania asciminibu z bosutynibem wykorzystano dane dotyczące czasu do zakończenia leczenia (TTD) z badania ASCEMBL. Mediana TTD wyniosła 39,59 [17,51, NA] i 7,01 [6,44, 8,31] miesięcy, odpowiednio dla asciminibu i bosutynibu. Ponieważ dostępne dane z badania ASCEMBL były ograniczone do co najmniej 96-tygodniowego okresu obserwacji, parametryczne modele przeżycia zostały dopasowane do danych TTD w celu ich ekstrapolacji na dłuższy horyzont czasowy. Szereg różnych modeli dopasowano oddzielnie do danych z ramienia asciminibu i bosutynibu, w tym Weibulla, log-logistyczny, Gompertza, wykładniczy, uogólniony gamma, log-normalny, gamma i trzy modele typu *spline* – RCS Weibull, RCS log-normalny i RCS log-logistyczny. Nie rozpatrywano wspólnych modeli przeżycia dla obydwu ramion ze względu na oczekiwaną dużą różnicę w TTD między asciminibem a bosutynibem (już w okresie obserwacji badania ASCEMBL zaobserwowano istotną różnicę w odsetku pacjentów na terapii asciminibem i bosutynibem, wynoszącą około 40 punktów procentowych przy ostatniej obserwacji; około 50% vs około 10%).



Poprawność dopasowania modeli TTD przedstawiona została na rysunkach poniżej.

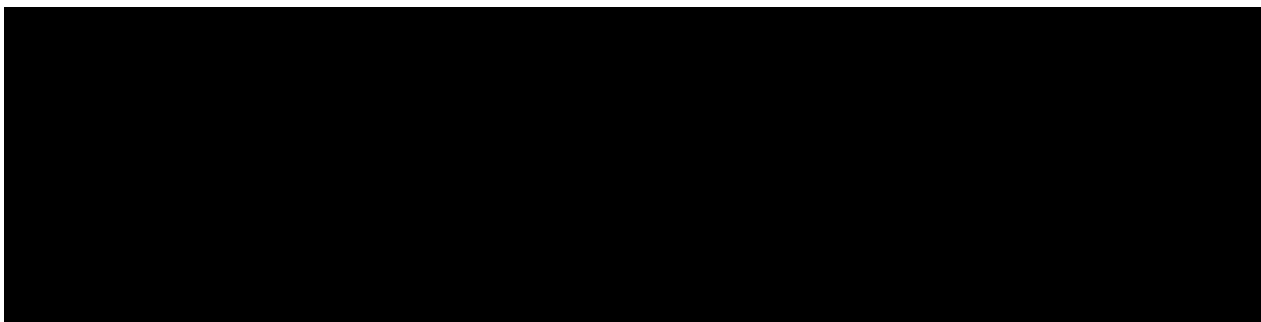
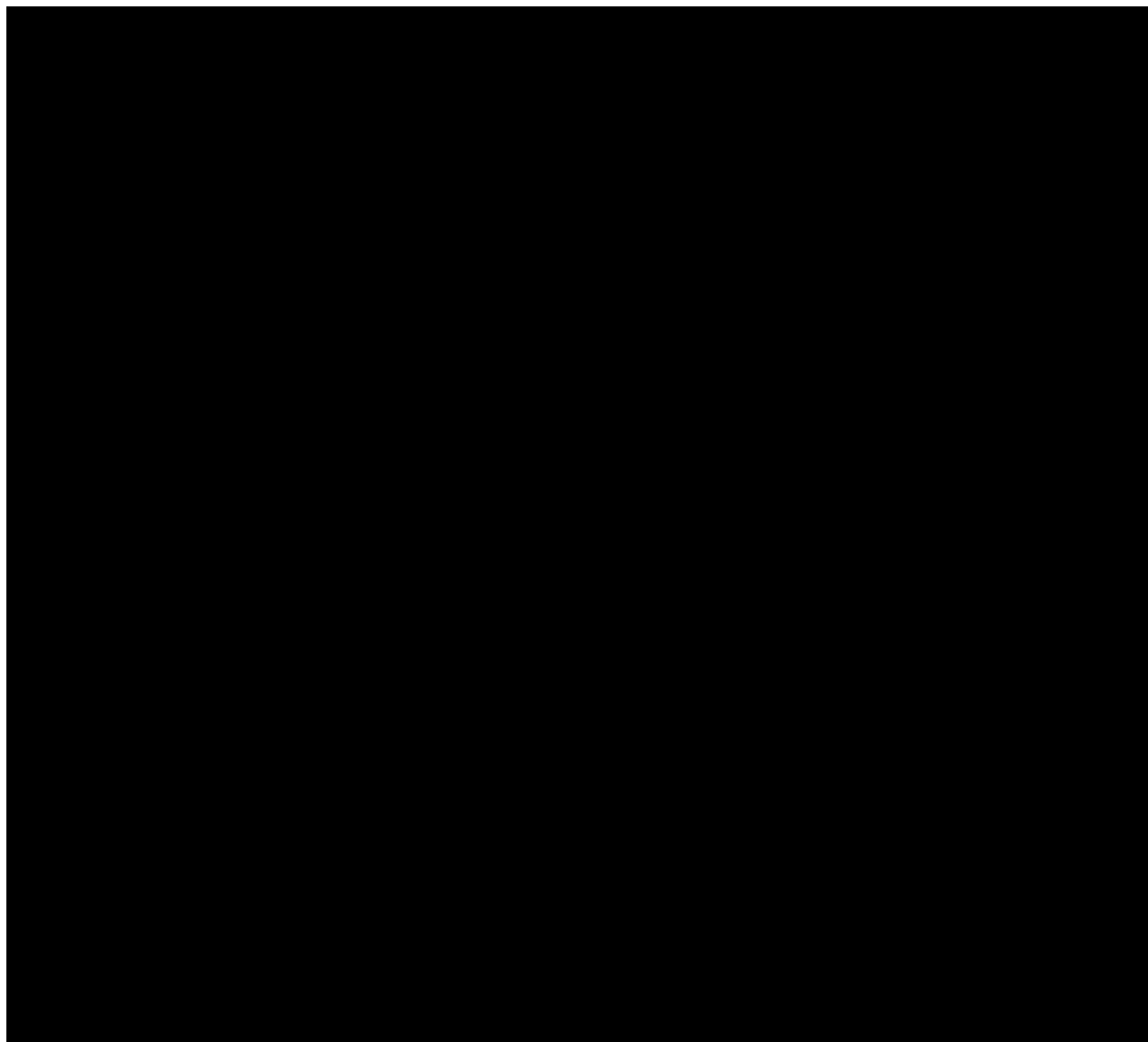


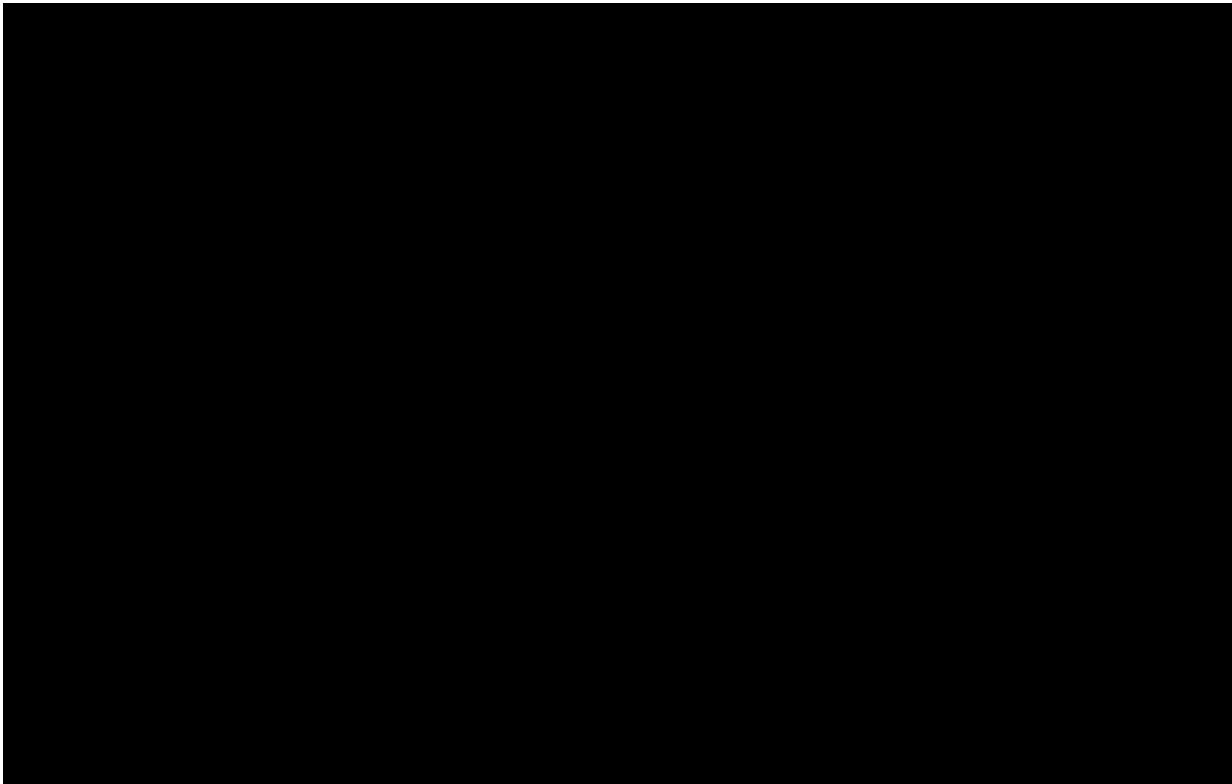
Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza ekonomiczna.



Wartość kryterium informacyjnych (AIC i BIC) dla dopasowanych modeli została przedstawiona poniżej.





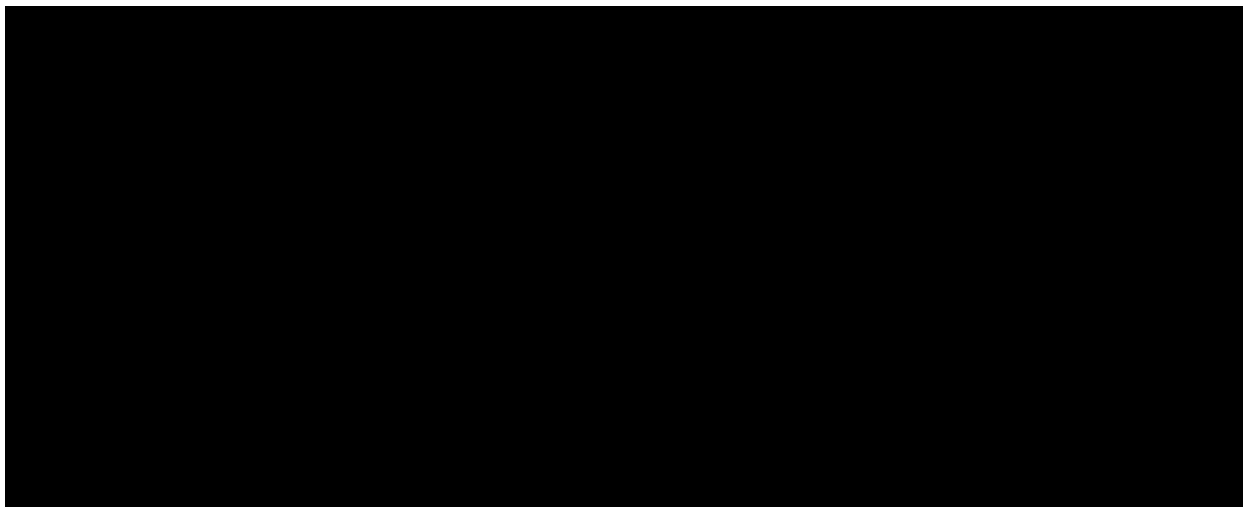


Parametry modeli TTD dla porównania asciminibu z bosutynibem przedstawiono w tabeli poniżej.

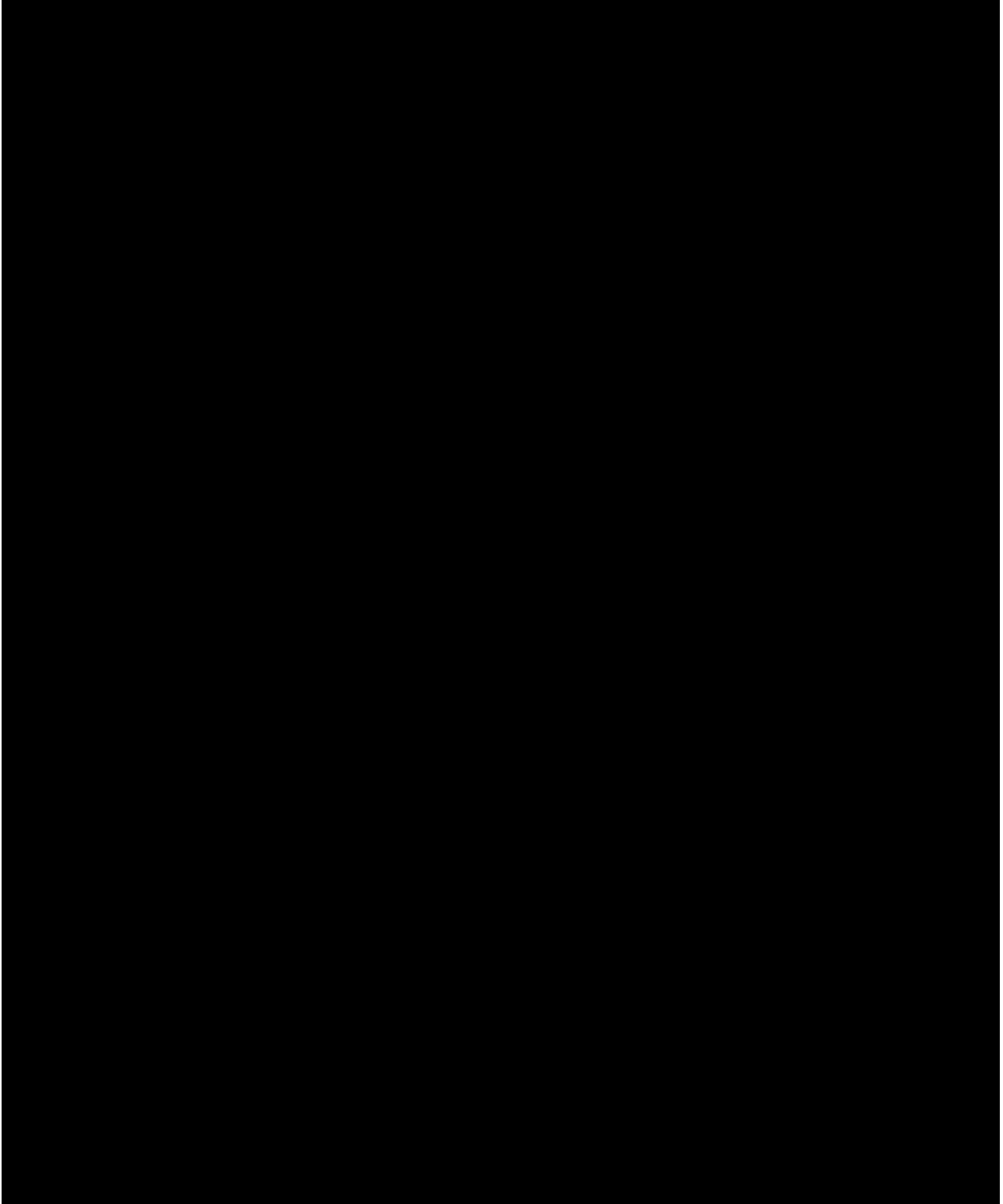
Tabela 3. Parametry modeli TTD: asciminib vs bosutynib.

| | Asciminib | Bosutynib |
|-------------------|-----------|-----------|
| Model | | |
| Parametr skali | | |
| Parametr kształtu | | |

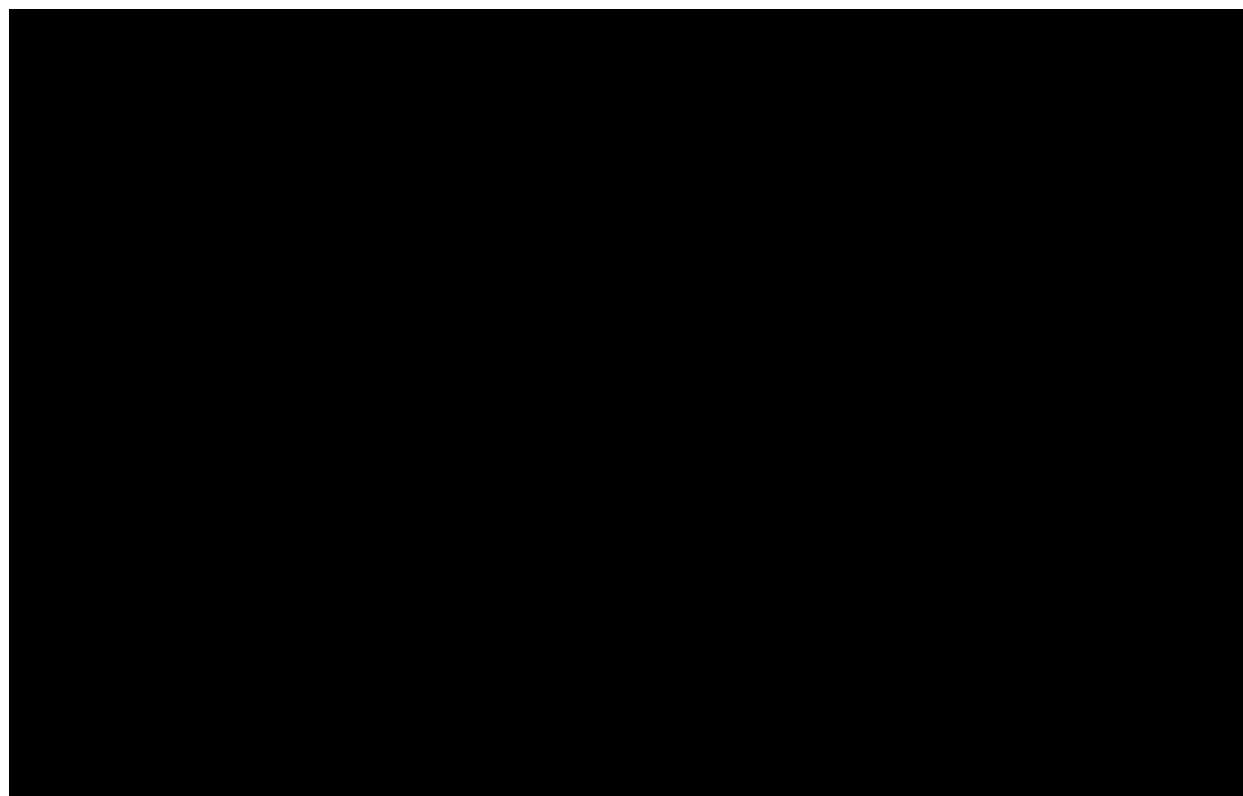
3.5.1.2. ASCIMINIB VS PONATYNIB



Na podstawie ww. charakterystyk każdemu pacjentowi z ramienia asciminibu badania ASCSEMBL przypisano wagi, które zapewniały odzwierciedlenie wyjściowych charakterystyk pacjentów włączonych do badania PACE [58].



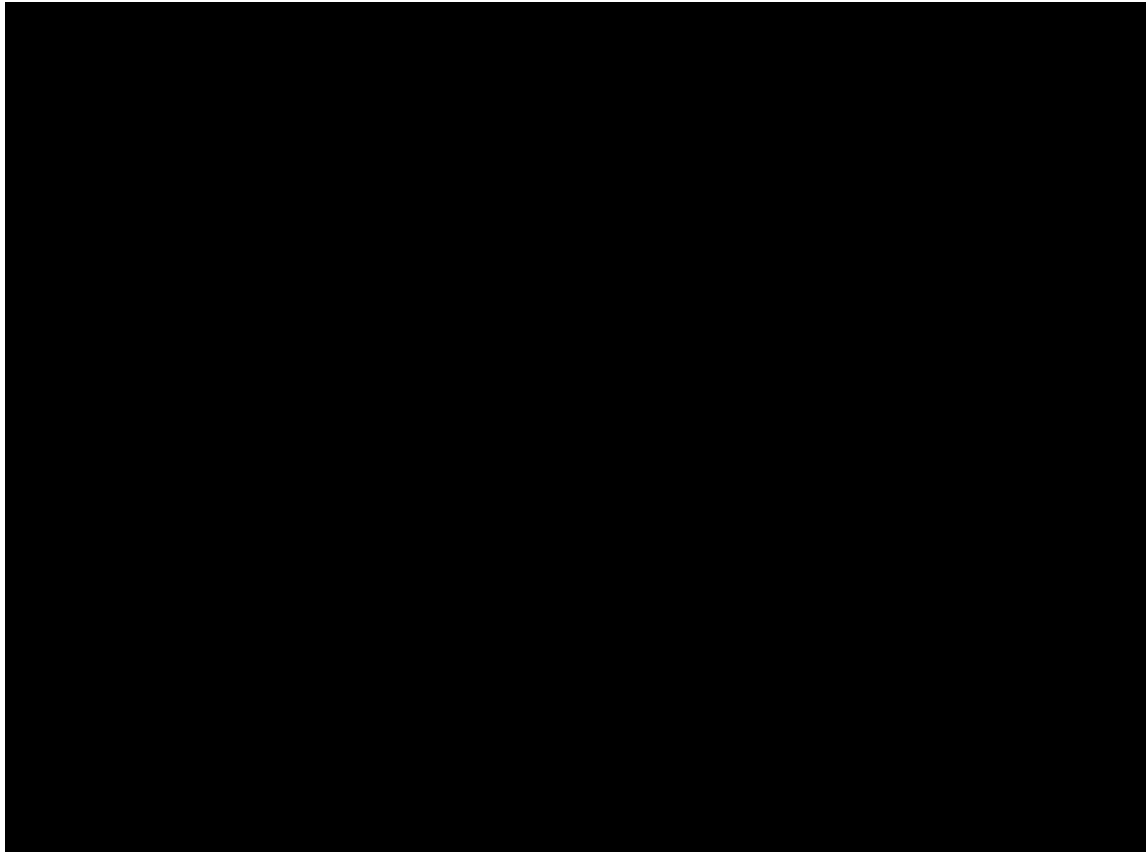
Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza ekonomiczna.



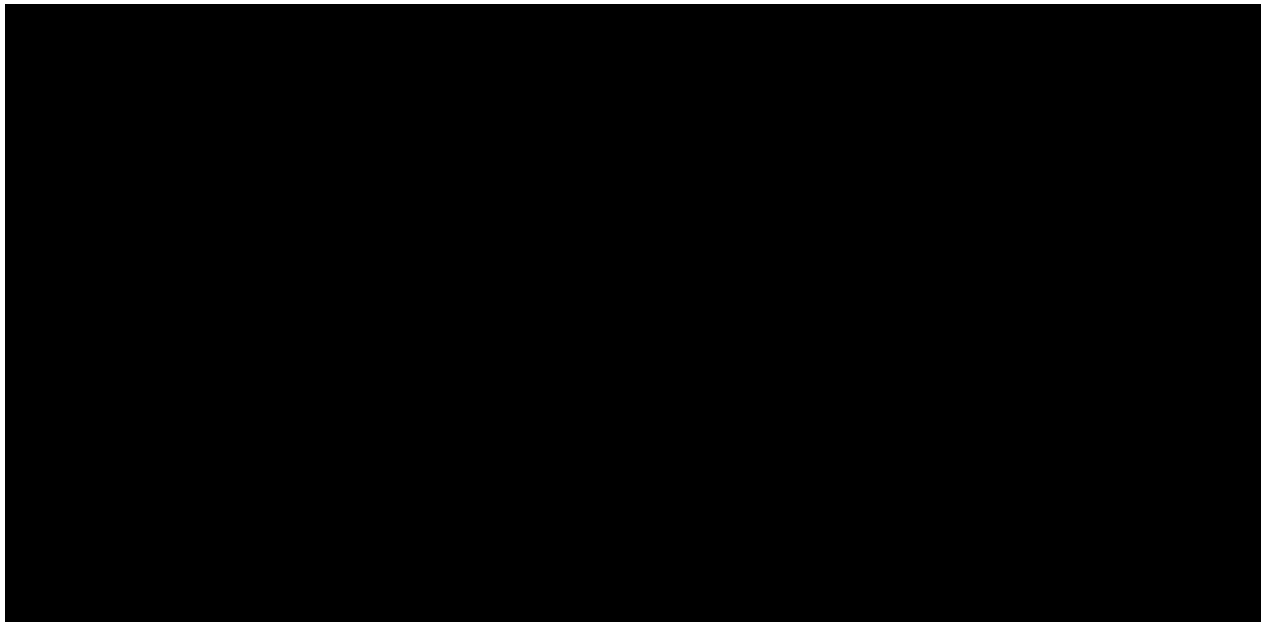
Parametry modeli TTD dla porównania asciminibu z ponatynibem przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Parametry modeli TTD: asciminib vs ponatynib.

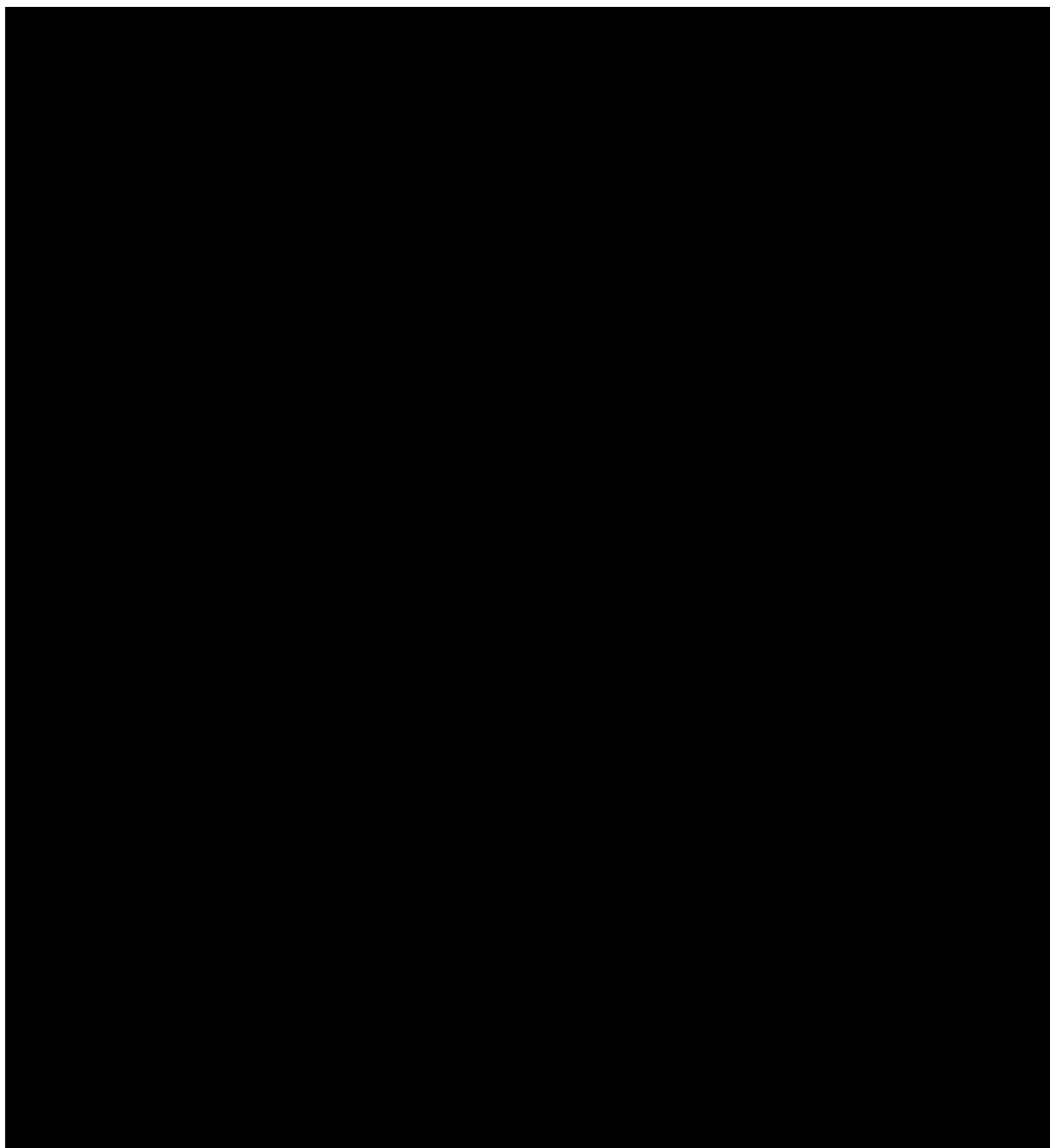
| | Asciminib | Ponatynib |
|-----------------------|------------------|------------------|
| Model | Wykładniczy | Wykładniczy |
| Parametr skali | | |

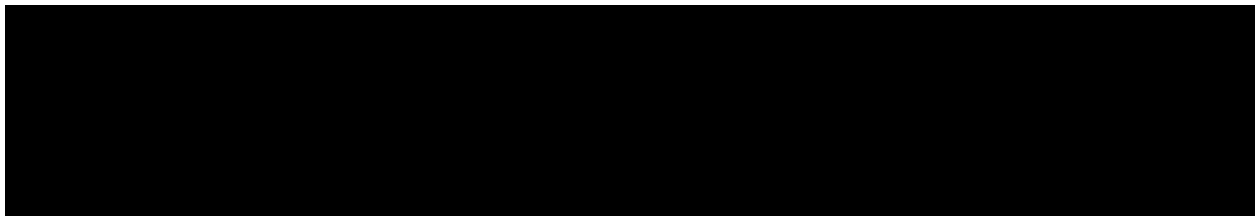
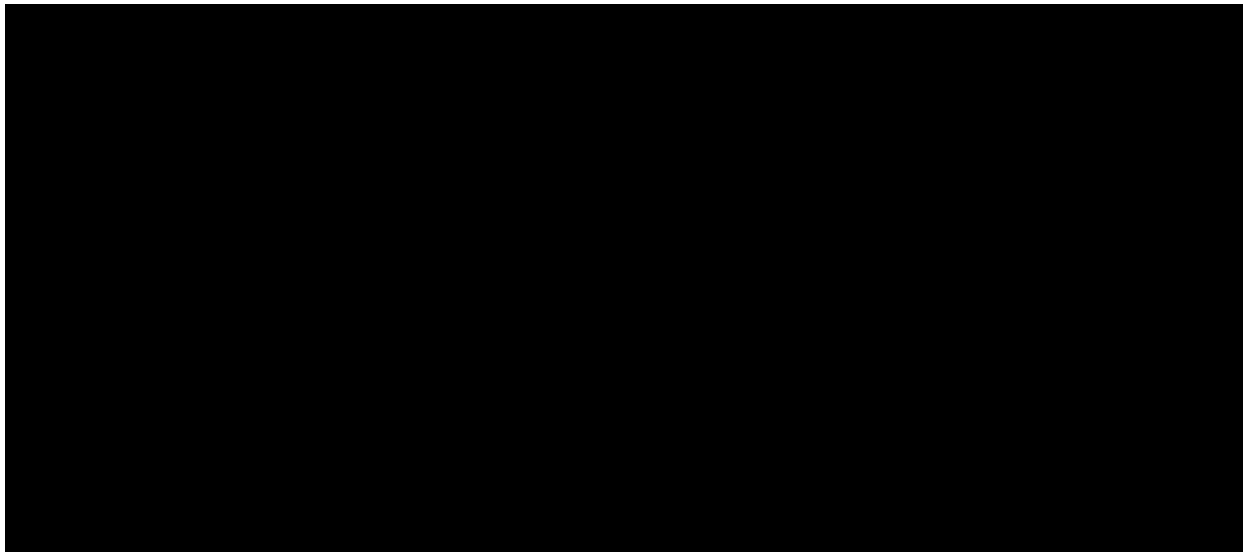


3.5.1.3. ASCIMINIB VS NILOTYNIB



Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza ekonomiczna.



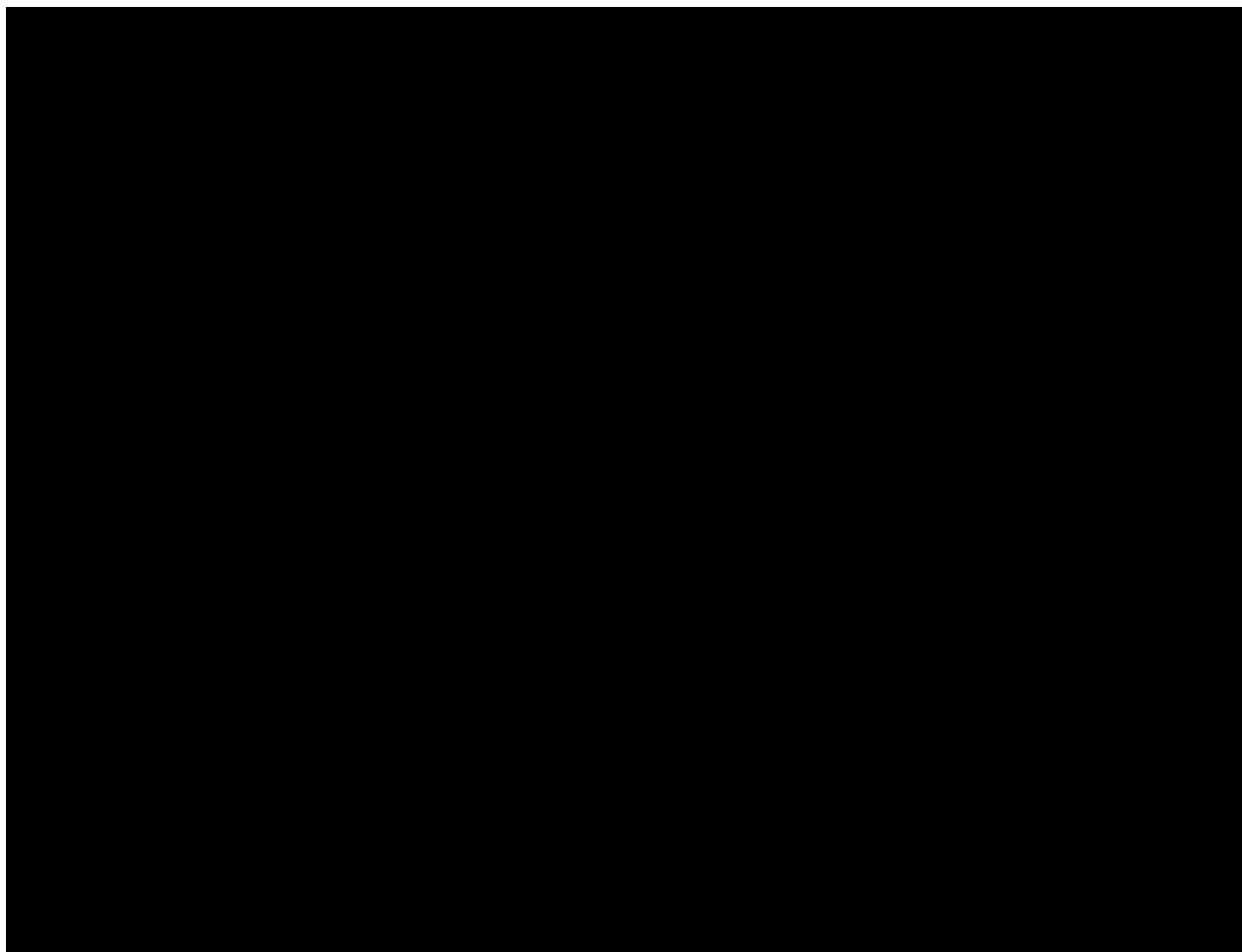


Parametry modeli TTD dla porównania asciminibu z nilotynibem przedstawiono w tabeli poniżej.

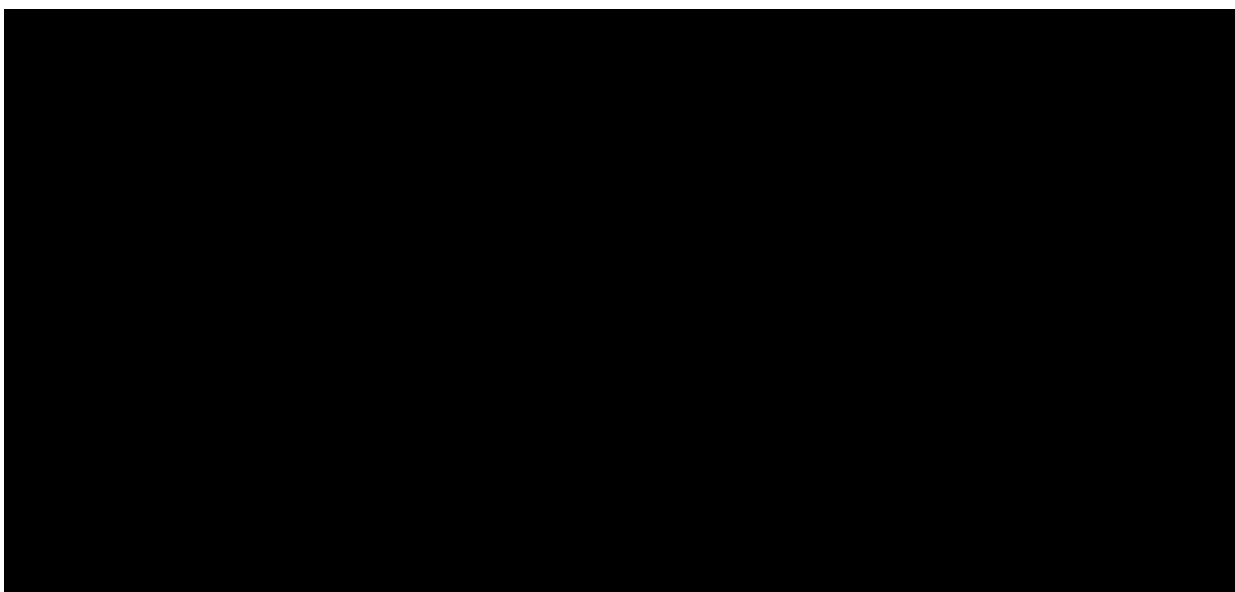
Tabela 5. Parametry modeli TTD: asciminib vs nilotynib.

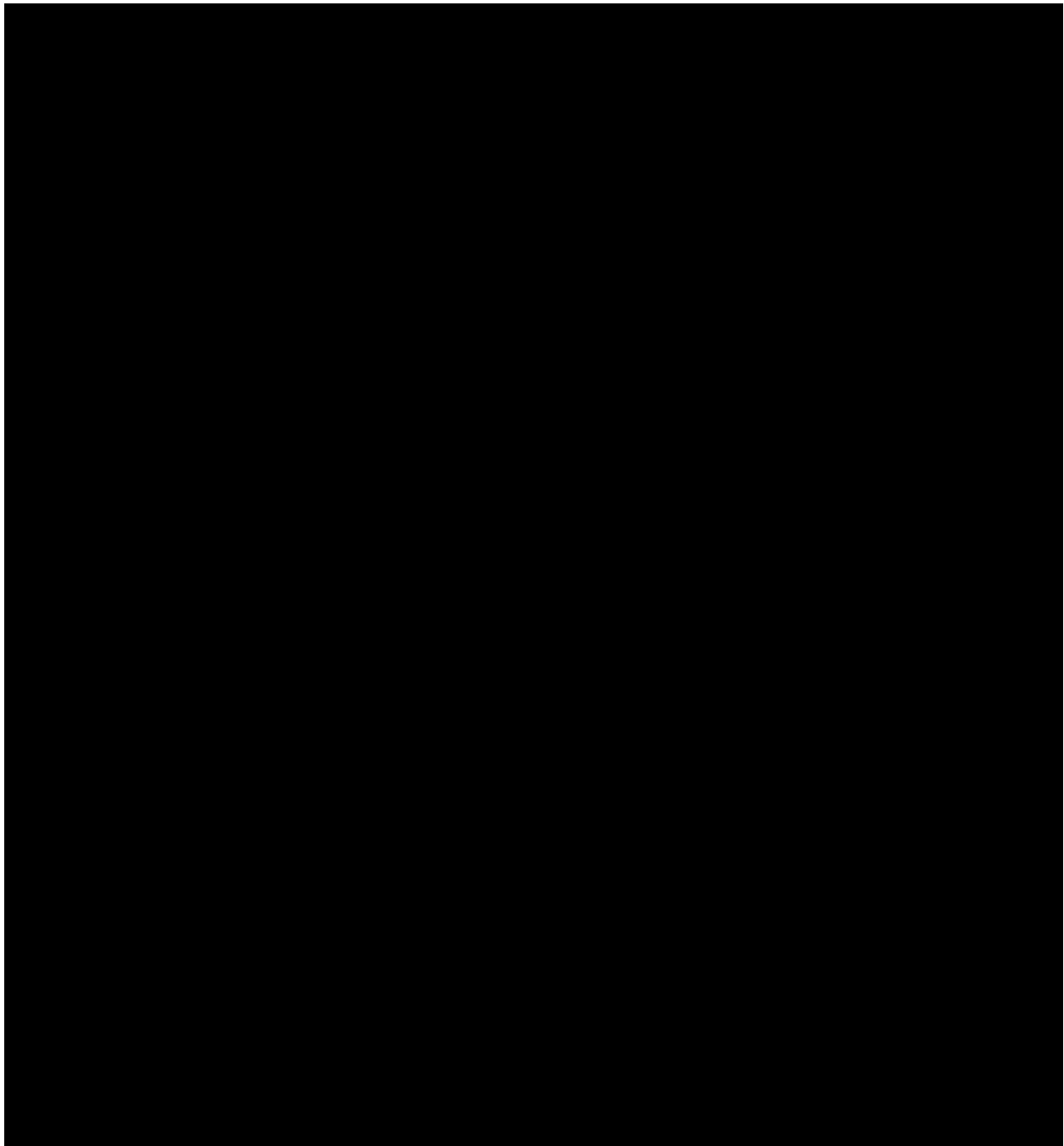
| | Asciminib | Nilotynib |
|-----------------------|------------------|------------------|
| Model | Wykładniczy | Wykładniczy |
| Parametr skali | | |

Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza ekonomiczna.

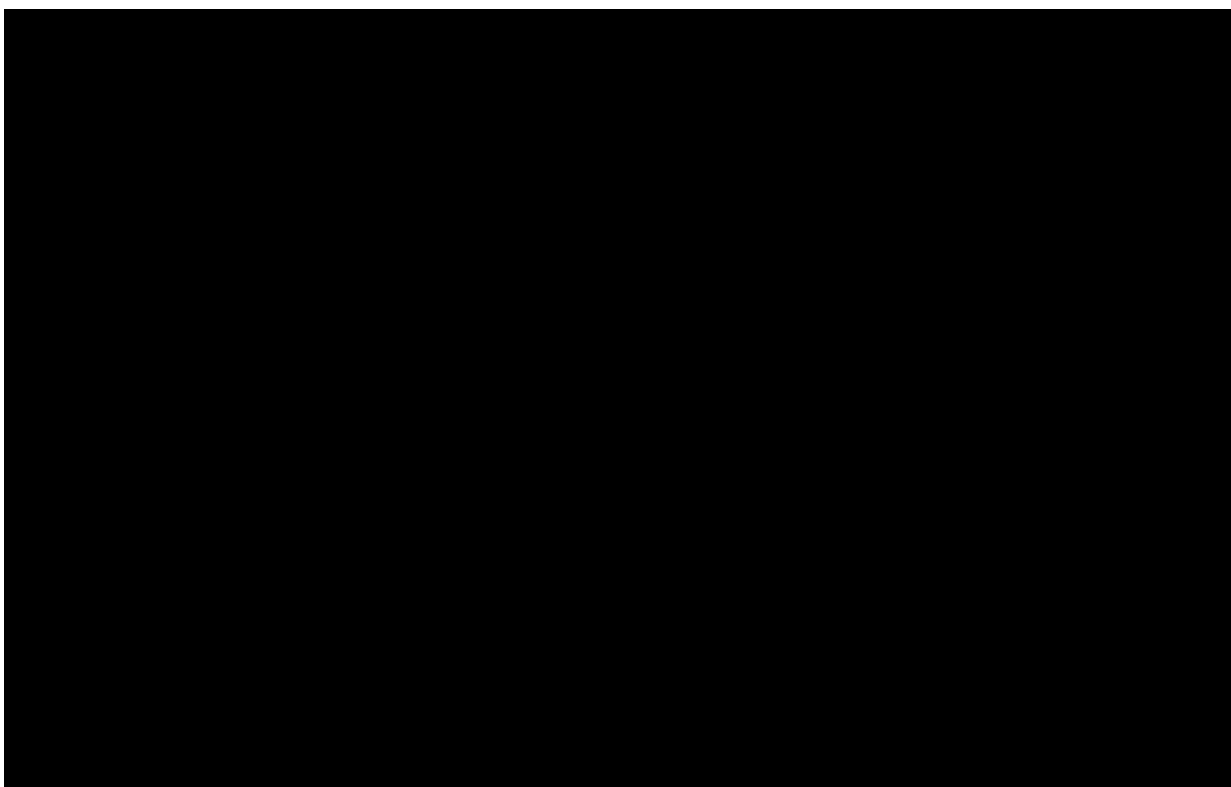


3.5.1.4. ASCIMINIB VS DAZATYNIB





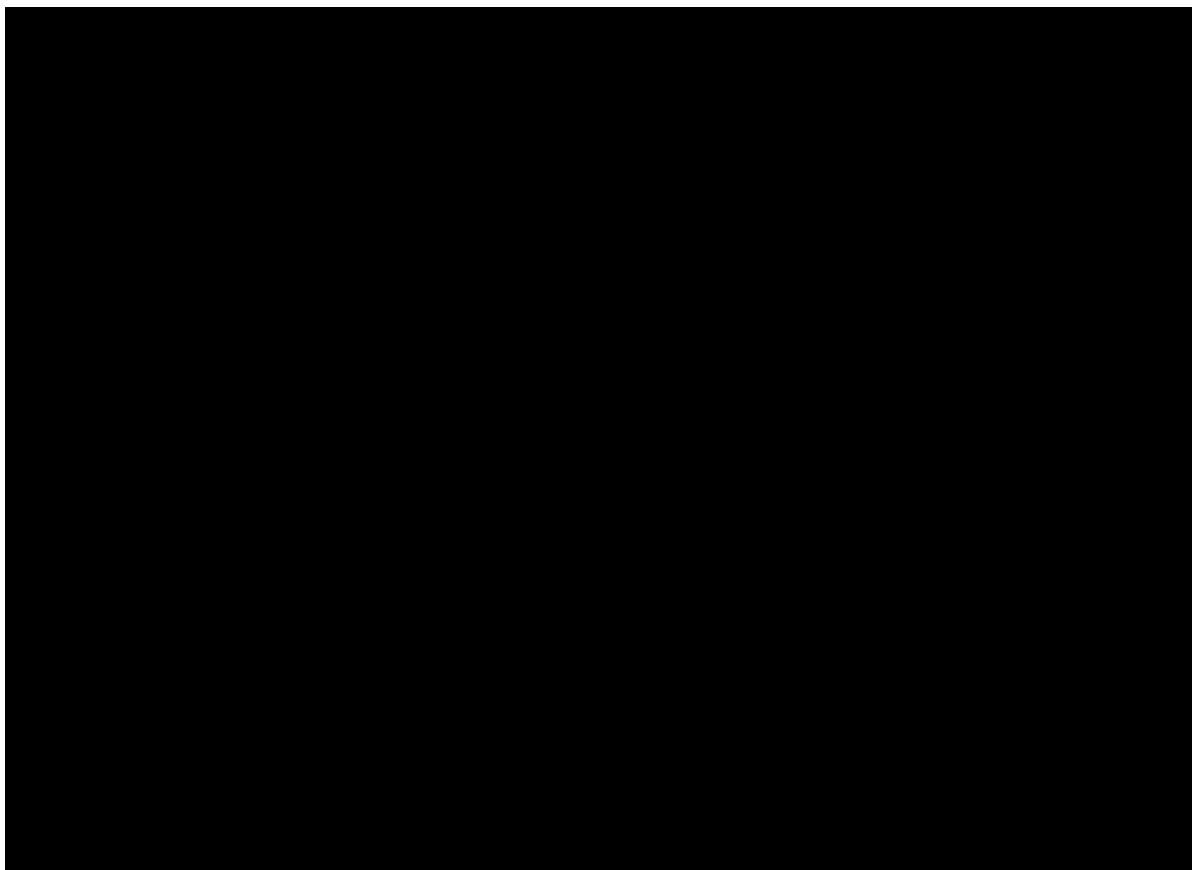
Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza ekonomiczna.



Parametry modeli TTD dla porównania asciminibu z dazatynibem przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Parametry modeli TTD: asciminib vs dazatynib.

| | Asciminib | Dazatynib |
|-----------------------|------------------|------------------|
| Model | Wykładniczy | Wykładniczy |
| Parametr skali | | |



3.5.2. PRZEŻYCIE DO PROGRESJI CHOROBY (PFS) I PRZEŻYCIE CAŁKOWITE (OS)

Ponieważ przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) dla asciminibu i bosutynibu nie były dojrzałe w badaniu ASCSEMBL, długoterminowe efekty kliniczne porównywanych opcji terapeutycznych oceniono na podstawie surogatów klinicznych.

Ogółem przeprowadzono dwie metody estymacji długoterminowych efektów klinicznych: metodę opartą na estymacji PFS na podstawie dostępnych danych dla porównywanych interwencji i metodę opartą na estymacji przeżycia całkowitego na podstawie dostępnych danych dla porównywanych interwencji.

Na podstawie informacji przedstawionych we wcześniejszych modelach dla pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową [77] ustalono, że średni czas przeżycia w AP wynosi 10 miesięcy, a średni czas przeżycia w BP wynosi 6 miesięcy.

Dysponując informacjami na temat przeżycia całkowitego, średni PFS do BP oszacowano odejmując 6 miesięcy średniego przeżycia od przeżycia całkowitego, a średni PFS do AP oszacowano odejmując 16 miesięcy (10 + 6 [77]) od średniego przeżycia od przeżycia całkowitego. Analogicznie, dysponując informacjami na temat PFS, średni czas do BP określono dodając 10 miesięcy do PFS a średnie przeżycie całkowite przez dodanie 16 miesięcy do średniego przeżycia w PFS. Na podstawie oszacowanych

średnich czasów przeżycia określono modele wykładnicze, których wyniki stanowiły bezpośrednie dane wejściowe do modelu farmakoekonomicznego.

W celu oszacowania OS lub PFS rozważano następujące podejścia:

- stały średni czas OS po dyskontynuacji leczenia 3+ linii;
- wykorzystanie odpowiedzi molekularnej (MMR) w 6. miesiącu do oszacowania OS;
- wykorzystanie odpowiedzi molekularnej (MMR) w 12. miesiącu do oszacowania OS;
- wykorzystanie odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR) do oszacowania PFS (do AP).

Mając na uwadze ograniczenia każdej z ww. metod, wszystkie zostały uwzględnione w niniejszej analizie. W ramach analizy podstawowej uwzględniono dane oparte na pierwszorzędownym punkcie końcowym badania ASCEMBL (MMR po 6. miesiącach).

Analitycy NICE wskazali, że zarówno metoda oparta na stałym czasie przeżycia całkowitego po dyskontynuacji leczenia, jak i metoda oparta na wskaźnikach odpowiedzi cytogenetycznej, wiąże się z wieloma ograniczeniami [99]. Z drugiej strony analitycy CADTH potwierdzili zasadność korelacji MMR i OS przy ocenie modelu dla wnioskowanej technologii [100].

Co więcej, metoda oparta na MMR pozwala uzyskać jedno z najwyższych ICUR, co świadczy, iż jej wykorzystanie stanowi konserwatywne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego.

3.5.2.1. STAŁY CZAS OS OD DYSKONTYNUACJI LECZENIA

W metodzie tej wykorzystano stały, średni czas przeżycia całkowitego od dyskontynuacji leczenia na poziomie 3,5 lat [77]. Metoda zakładała, że w momencie dyskontynuacji leczenia pacjent narażony jest na takie same ryzyko zgonu niezależnie od przyczyny dyskontynuacji, czy wcześniejszego leczenia.

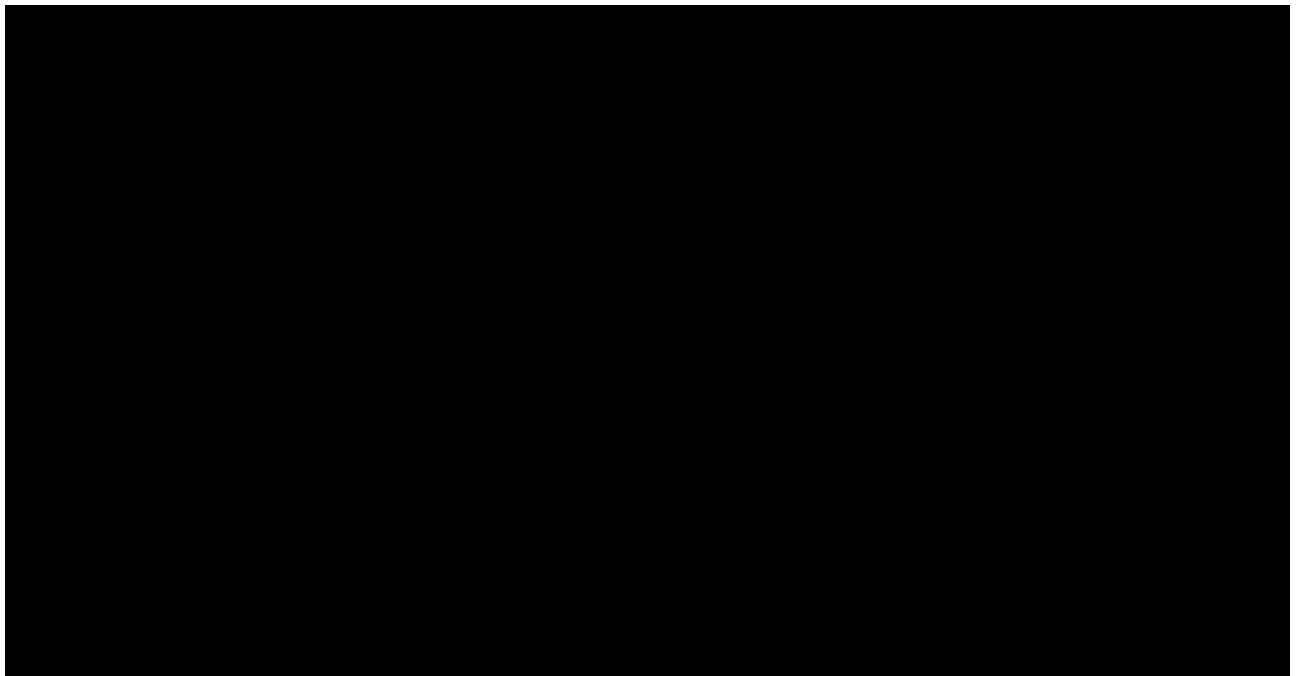
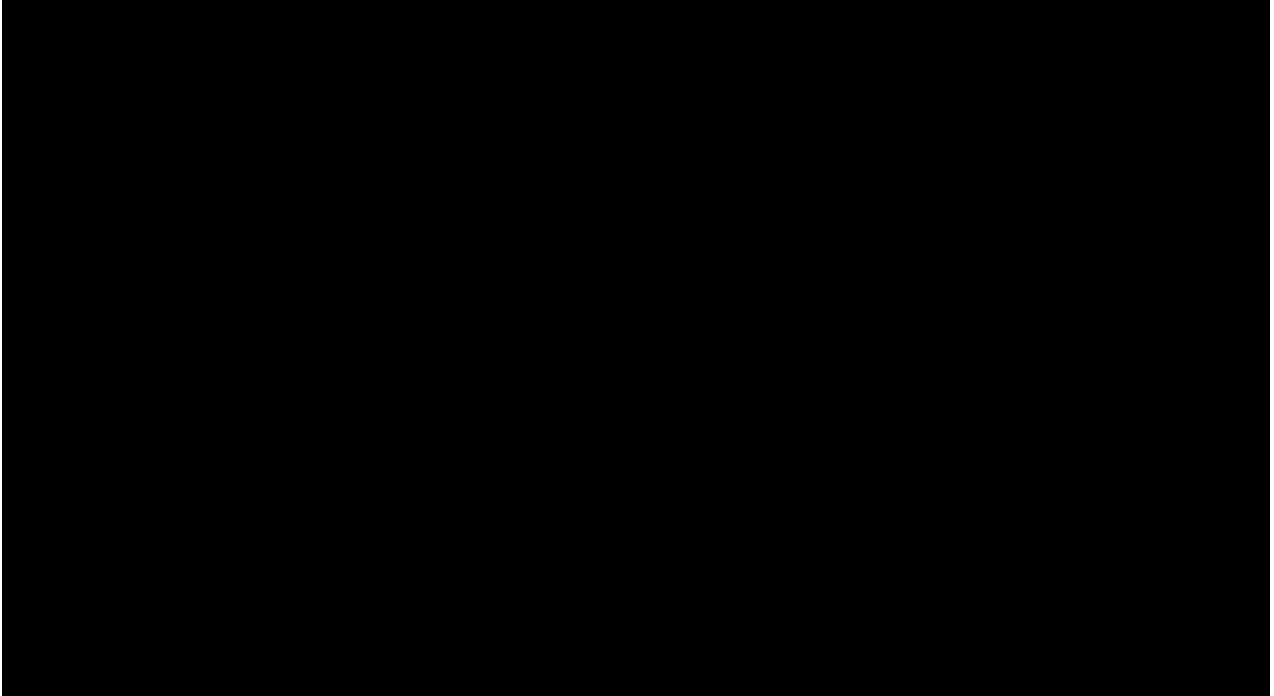
Metoda ta jest silnie oparta na TTD i może nie spełniać swej funkcji w sytuacji heterogennej populacji pacjentów kończących dane leczenie (średnie dalsze przeżycie całkowite będzie prawdopodobnie różne dla pacjentów kończących leczenie w wyniku progresji choroby oraz pacjentów kończących leczenie w wyniku nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych).

3.5.2.2. OS ZALEŻNY OD MMR

W metodzie opartej na raportowanych w badaniach wskaźnikach MMR w 6. i 12. miesiącu leczenia, osobne funkcje przeżycia całkowitego przypisano pacjentom z odpowiedzią i bez odpowiedzi.

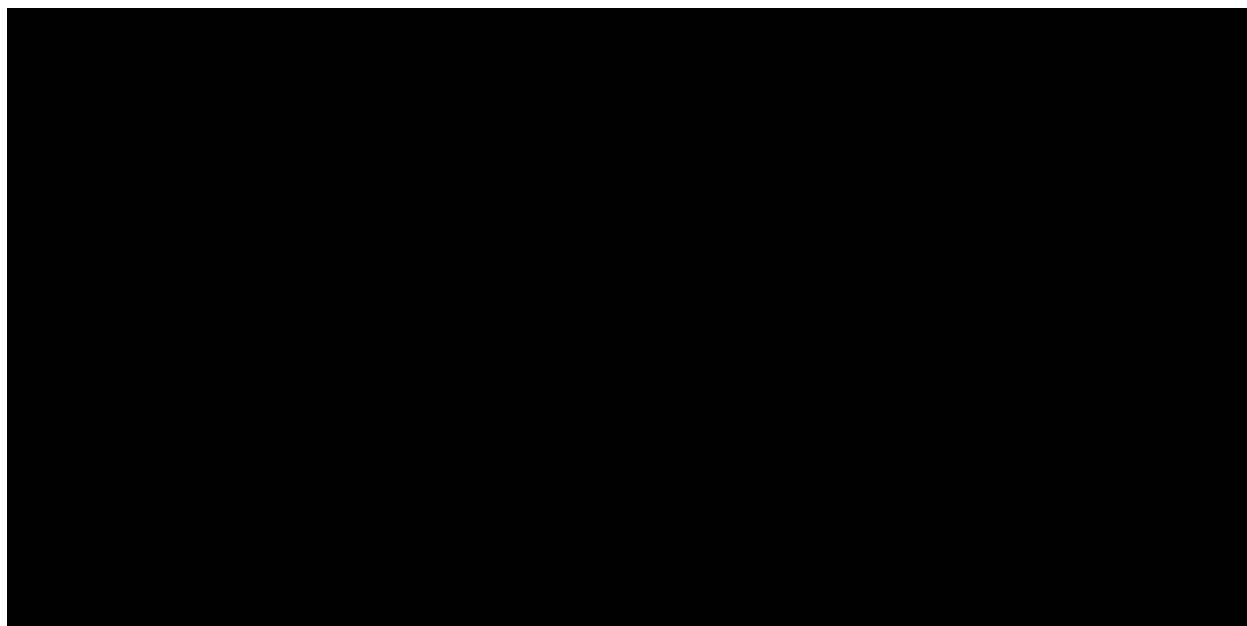
Funkcje zależne od odpowiedzi określono na podstawie wyników trwającego badania *Haematological Malignancy Research Network* [75].

Wyniki dopasowania modeli wykładniczych (tylko ten model testowano w celu zapewnienia zgodności z założeniami dotyczącymi PFS) do dostępnych danych z tego badania przedstawiono na rysunkach poniżej.

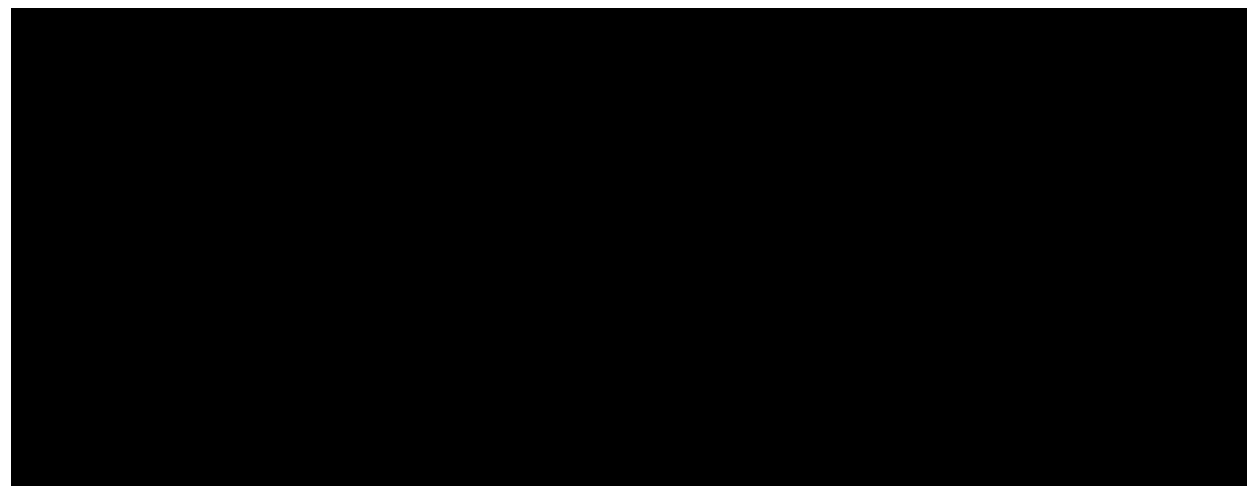


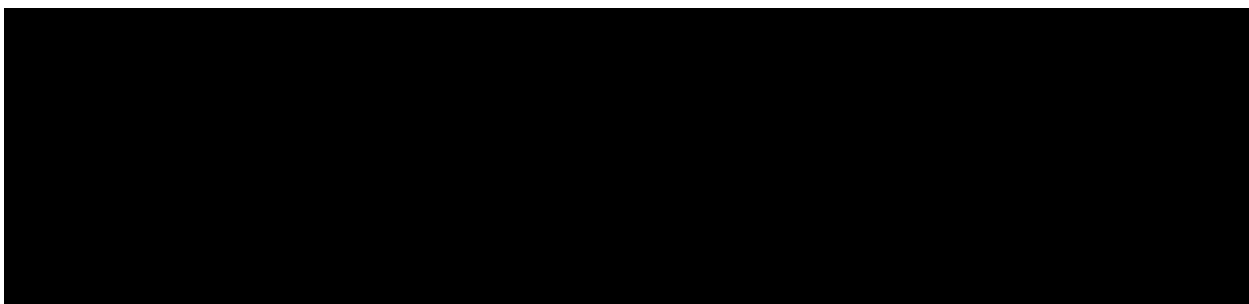
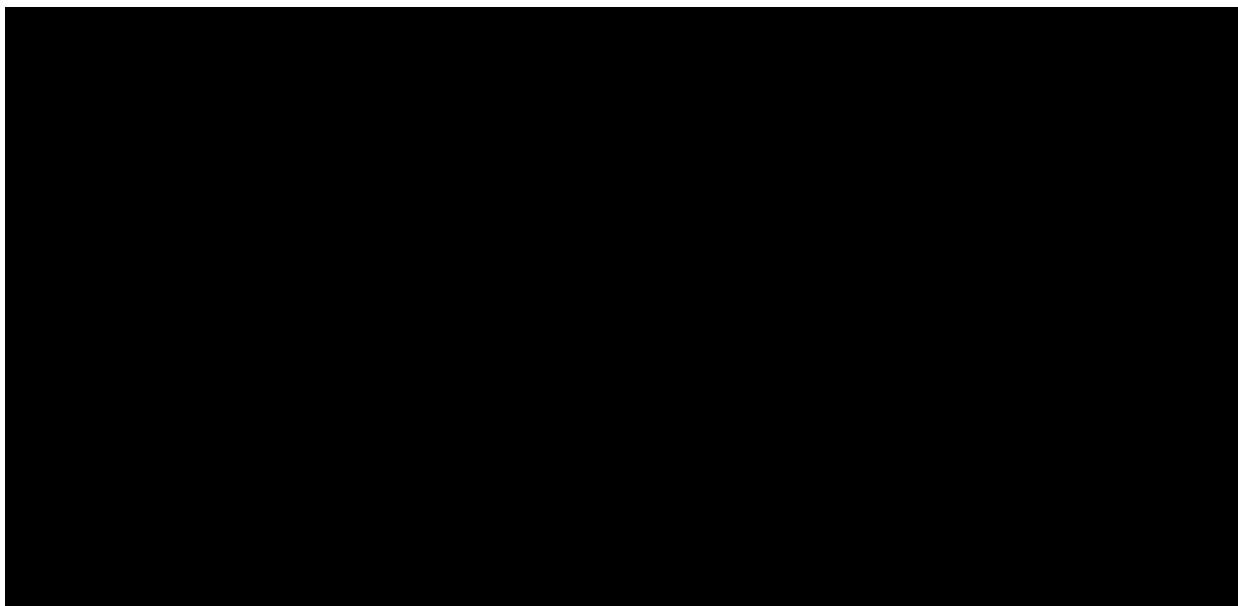
Wykorzystane w analizie wskaźniki MMR przedstawiono w tabeli poniżej.

Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza ekonomiczna.



3.5.2.3. PFS ZALEŻNY OD CCYR



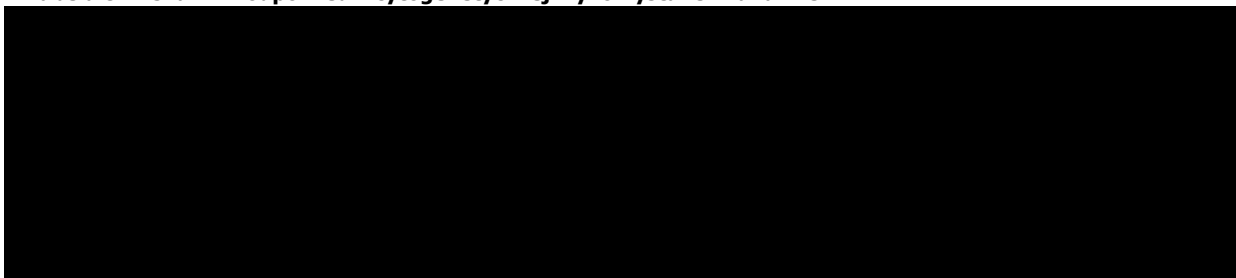


W przypadku nilotynibu i dazatynibu wskaźniki CCyR określono na podstawie wyników badania Ibrahim 2010 [80]. Również w tym przypadku brakujące dane uzupełniono na podstawie danych dla ponatynibu i bosutynibu (dane raportowane przez NICE [78]).



Wykorzystane dane przedstawiono poniżej.

Tabela 8. Wskaźniki odpowiedzi cytogenetycznej wykorzystane w analizie.



3.5.2.4. BAZOWE PRZEŻYCIE

W modelu uwzględniono ryzyko zgonu osób z populacji generalnej Polski [46] w celu zapewnienia, że miesięczny wskaźnik zgonów szacowany na podstawie innych źródeł danych (por. powyżej) nie był niższy od ryzyka zgonu osób z populacji generalnej Polski.

Tabela 9. Roczne ryzyko zgonu osób z populacji generalnej Polski [46].

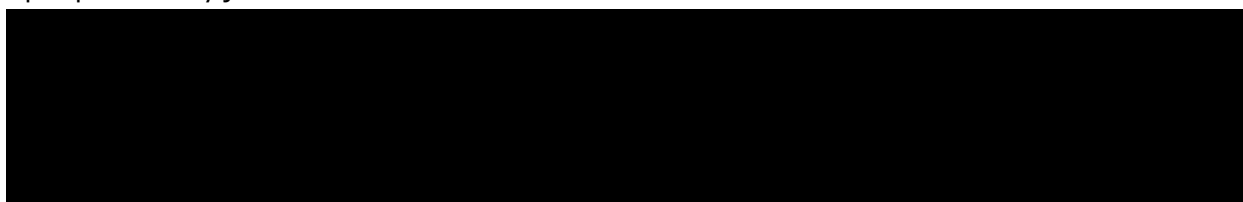
| Wiek, lata | Mężczyźni | Kobiety |
|------------|-----------|---------|
| 0 | 0,4170% | 0,3500% |
| 1 | 0,0320% | 0,0200% |
| 2 | 0,0230% | 0,0160% |
| 3 | 0,0180% | 0,0130% |
| 4 | 0,0150% | 0,0110% |
| 5 | 0,0120% | 0,0100% |
| 6 | 0,0100% | 0,0080% |
| 7 | 0,0090% | 0,0080% |
| 8 | 0,0090% | 0,0080% |
| 9 | 0,0090% | 0,0080% |
| 10 | 0,0090% | 0,0080% |
| 11 | 0,0100% | 0,0090% |
| 12 | 0,0120% | 0,0100% |
| 13 | 0,0150% | 0,0120% |
| 14 | 0,0190% | 0,0140% |
| 15 | 0,0250% | 0,0170% |
| 16 | 0,0330% | 0,0200% |
| 17 | 0,0420% | 0,0220% |
| 18 | 0,0530% | 0,0250% |
| 19 | 0,0630% | 0,0260% |
| 20 | 0,0730% | 0,0280% |
| 21 | 0,0810% | 0,0280% |
| 22 | 0,0880% | 0,0290% |
| 23 | 0,0940% | 0,0290% |
| 24 | 0,0990% | 0,0300% |
| 25 | 0,1050% | 0,0310% |
| 26 | 0,1110% | 0,0320% |
| 27 | 0,1180% | 0,0340% |
| 28 | 0,1250% | 0,0360% |
| 29 | 0,1330% | 0,0390% |
| 30 | 0,1420% | 0,0420% |
| 31 | 0,1520% | 0,0460% |
| 32 | 0,1630% | 0,0500% |
| 33 | 0,1760% | 0,0550% |
| 34 | 0,1900% | 0,0590% |
| 35 | 0,2050% | 0,0640% |

| Wiek, lata | Mężczyźni | Kobiety |
|------------|-----------|---------|
| 36 | 0,2220% | 0,0690% |
| 37 | 0,2400% | 0,0750% |
| 38 | 0,2590% | 0,0820% |
| 39 | 0,2800% | 0,0890% |
| 40 | 0,3030% | 0,0990% |
| 41 | 0,3290% | 0,1100% |
| 42 | 0,3580% | 0,1220% |
| 43 | 0,3910% | 0,1360% |
| 44 | 0,4280% | 0,1520% |
| 45 | 0,4680% | 0,1700% |
| 46 | 0,5130% | 0,1890% |
| 47 | 0,5620% | 0,2100% |
| 48 | 0,6170% | 0,2330% |
| 49 | 0,6780% | 0,2570% |
| 50 | 0,7460% | 0,2820% |
| 51 | 0,8210% | 0,3100% |
| 52 | 0,9020% | 0,3400% |
| 53 | 0,9900% | 0,3740% |
| 54 | 1,0840% | 0,4130% |
| 55 | 1,1850% | 0,4570% |
| 56 | 1,2960% | 0,5070% |
| 57 | 1,4180% | 0,5640% |
| 58 | 1,5520% | 0,6280% |
| 59 | 1,7020% | 0,7000% |
| 60 | 1,8680% | 0,7810% |
| 61 | 2,0500% | 0,8710% |
| 62 | 2,2480% | 0,9680% |
| 63 | 2,4650% | 1,0730% |
| 64 | 2,6980% | 1,1850% |
| 65 | 2,9430% | 1,3060% |
| 66 | 3,1970% | 1,4340% |
| 67 | 3,4600% | 1,5730% |
| 68 | 3,7240% | 1,7250% |
| 69 | 3,9960% | 1,8900% |
| 70 | 4,2780% | 2,0720% |
| 71 | 4,5810% | 2,2730% |
| 72 | 4,9100% | 2,4960% |
| 73 | 5,2750% | 2,7430% |
| 74 | 5,6770% | 3,0180% |
| 75 | 6,1230% | 3,3240% |
| 76 | 6,6080% | 3,6640% |
| 77 | 7,1350% | 4,0420% |
| 78 | 7,7070% | 4,4650% |
| 79 | 8,3370% | 4,9490% |
| 80 | 9,0330% | 5,5050% |
| 81 | 9,8170% | 6,1520% |

| Wiek, lata | Mężczyźni | Kobiety |
|------------|-----------|----------|
| 82 | 10,7070% | 6,9080% |
| 83 | 11,7130% | 7,7900% |
| 84 | 12,8220% | 8,7920% |
| 85 | 14,0250% | 9,9130% |
| 86 | 15,2970% | 11,1410% |
| 87 | 16,6130% | 12,4570% |
| 88 | 17,9500% | 13,8400% |
| 89 | 19,3100% | 15,2890% |
| 90 | 20,6920% | 16,8040% |
| 91 | 22,0990% | 18,3810% |
| 92 | 23,5360% | 20,0210% |
| 93 | 25,0030% | 21,7250% |
| 94 | 26,4930% | 23,4800% |
| 95 | 27,9990% | 25,2760% |
| 96 | 29,5140% | 27,0980% |
| 97 | 31,0290% | 28,9310% |
| 98 | 32,5360% | 30,7600% |
| 99 | 34,0290% | 32,5720% |
| 100 | 35,5000% | 34,3500% |

3.5.3. ALLO-SCT

W ramach modelowania przyjęto, że u części pacjentów po dyskontynuacji leczenia (CP) oraz u części pacjentów z chorobą progresywną (w trakcie przejścia do AP i w trakcie przejścia do BP) przeprowadzany jest allo-SCT.



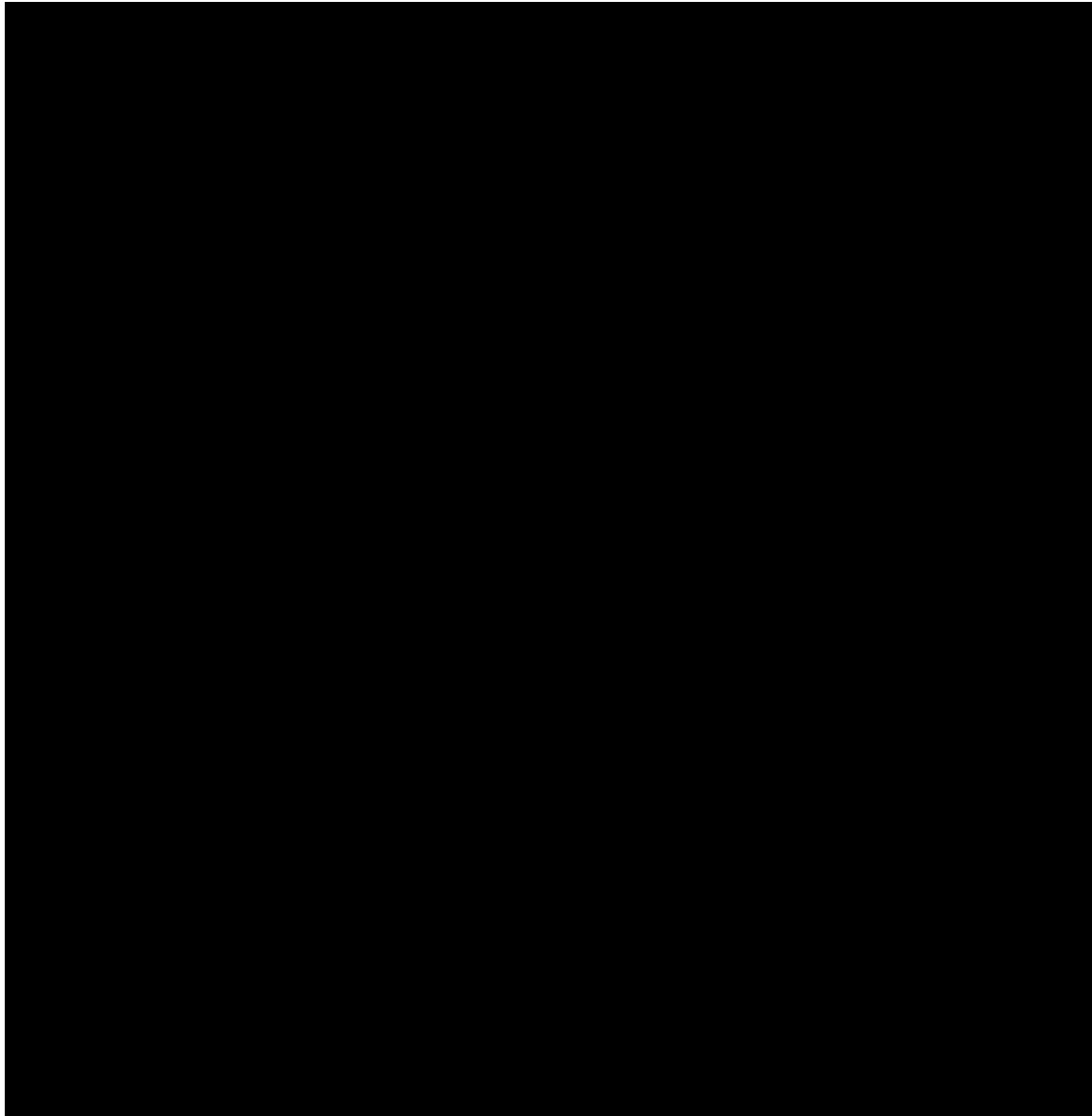
Z uwagi na brak odpowiednich danych dotyczących Polski, w analizie wrażliwości testowano bardzo szeroki zakres niepewności tego parametru ($\pm 100\%$ wartości analizy podstawowej, tj. od braku przeprowadzania allo-SCT do przeprowadzania przeszczepu u dwukrotnie większej liczby pacjentów niż w analizie podstawowej).

W modelu założono, że po otrzymaniu przeszczepu komórek macierzystych pacjenci mogą doświadczyć nawrotu lub zgonu.

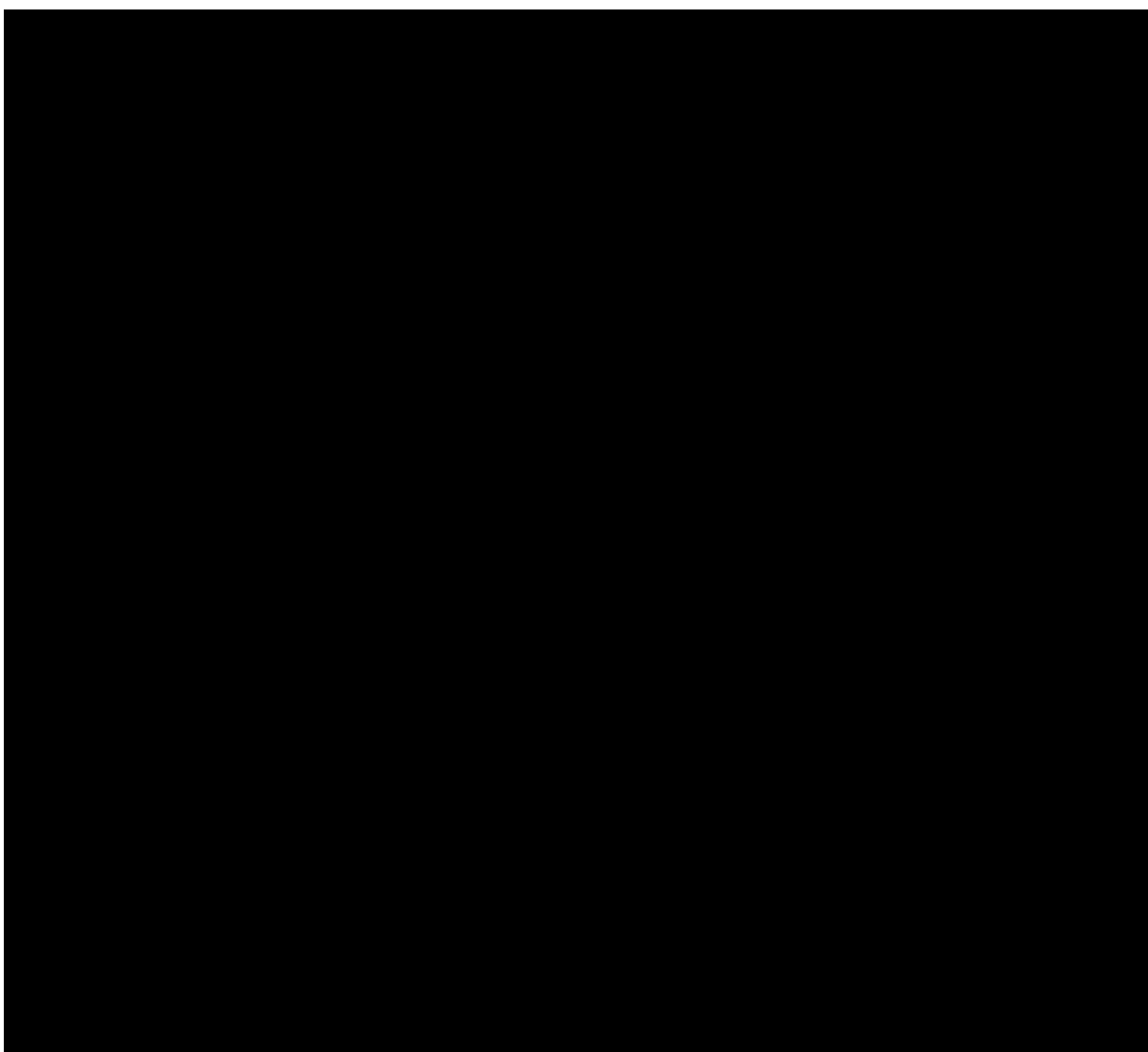
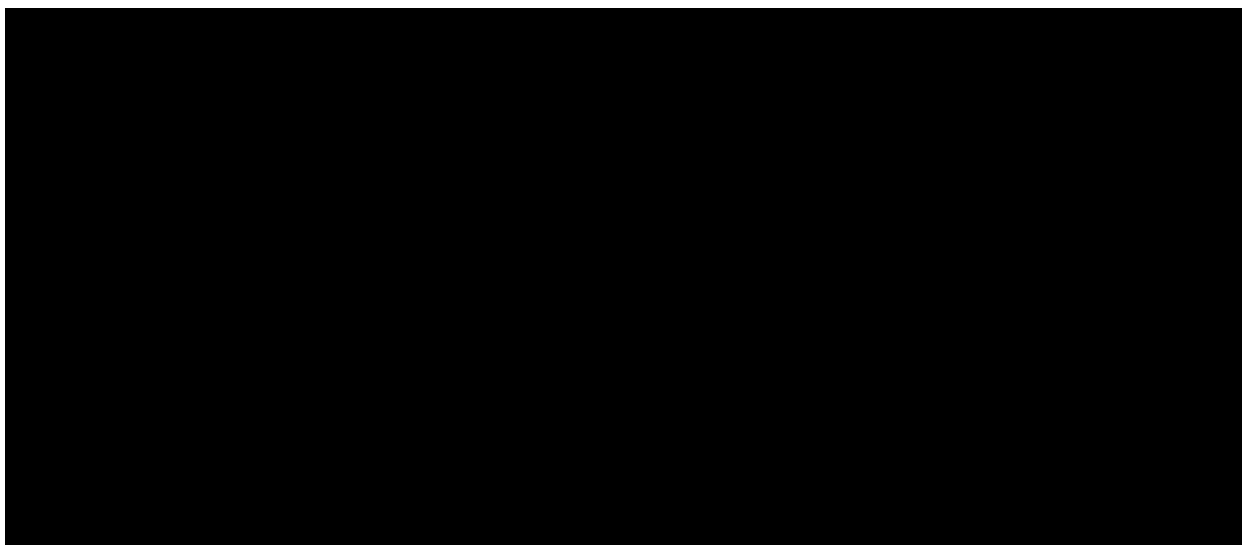
Krzywe przeżycia bez nawrotu choroby (RFS) i przeżycia całkowitego dla pacjentów, którzy otrzymywali allo-SCT w fazie przewlekłej i w fazie progresywnej choroby określono na podstawie danych z badania Jabbour 2011 [74].

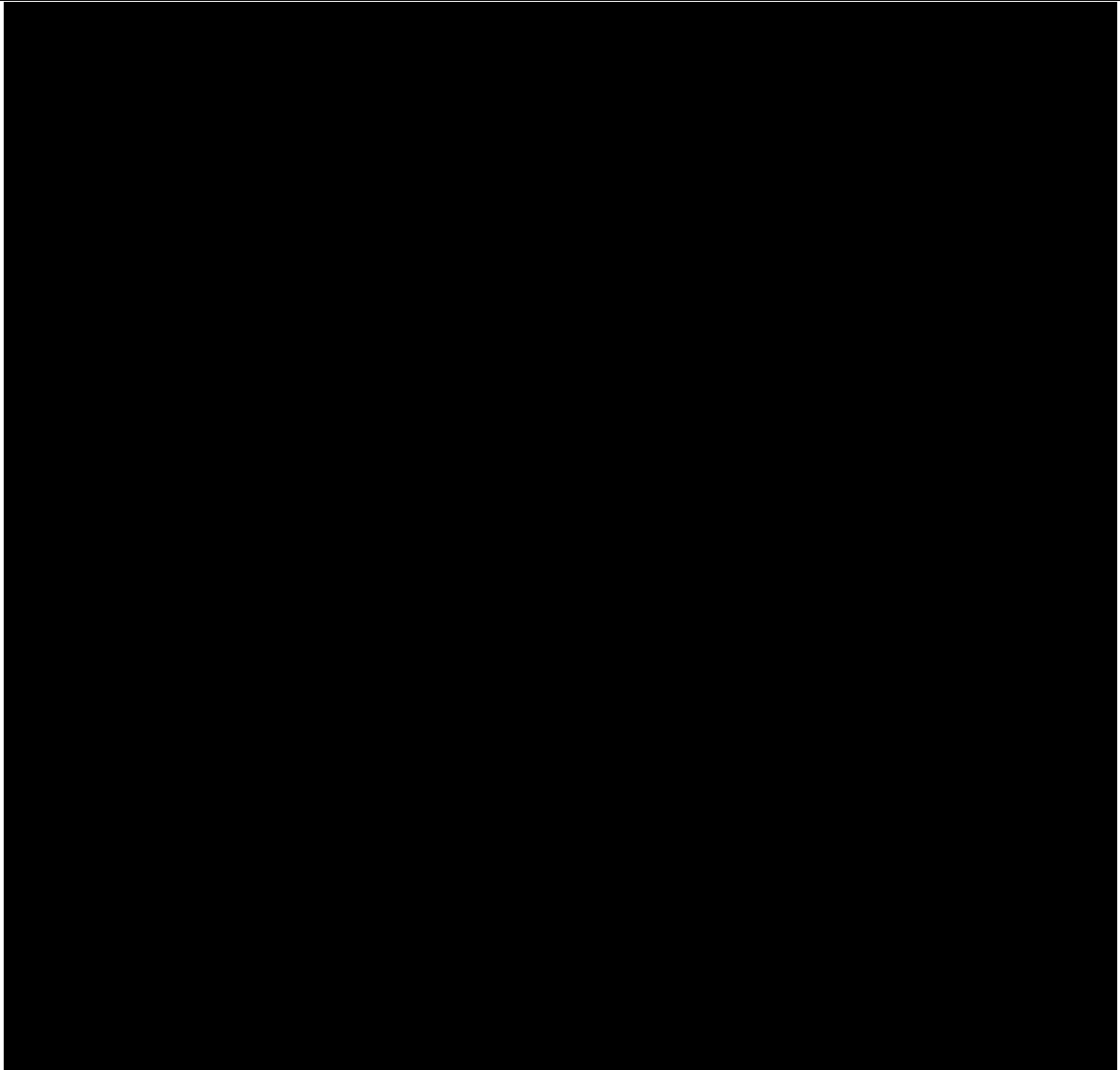
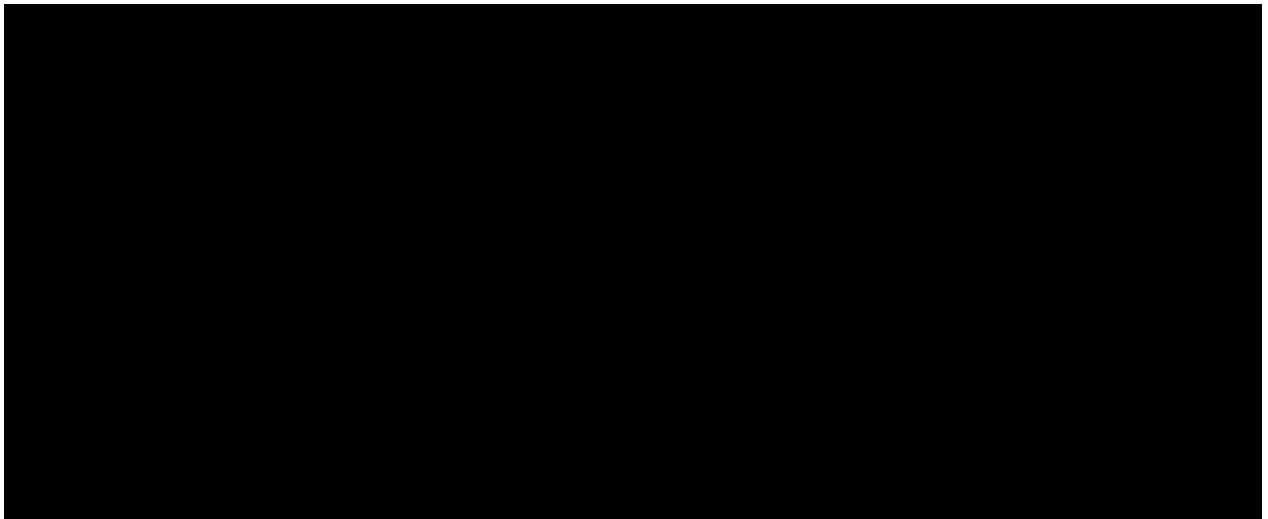
Opublikowane w badaniu [74] krzywe zostały zdigitalizowane, a indywidualne dane pacjentów zrekonstruowano przy użyciu podejścia zaproponowanego przez Guyot [87]. Do krzywych PFS i OS dla fazy przewlekłej i progresywnej choroby dopasowano szereg modeli parametrycznych.

Poprawność dopasowania tych modeli została przedstawiona poniżej.



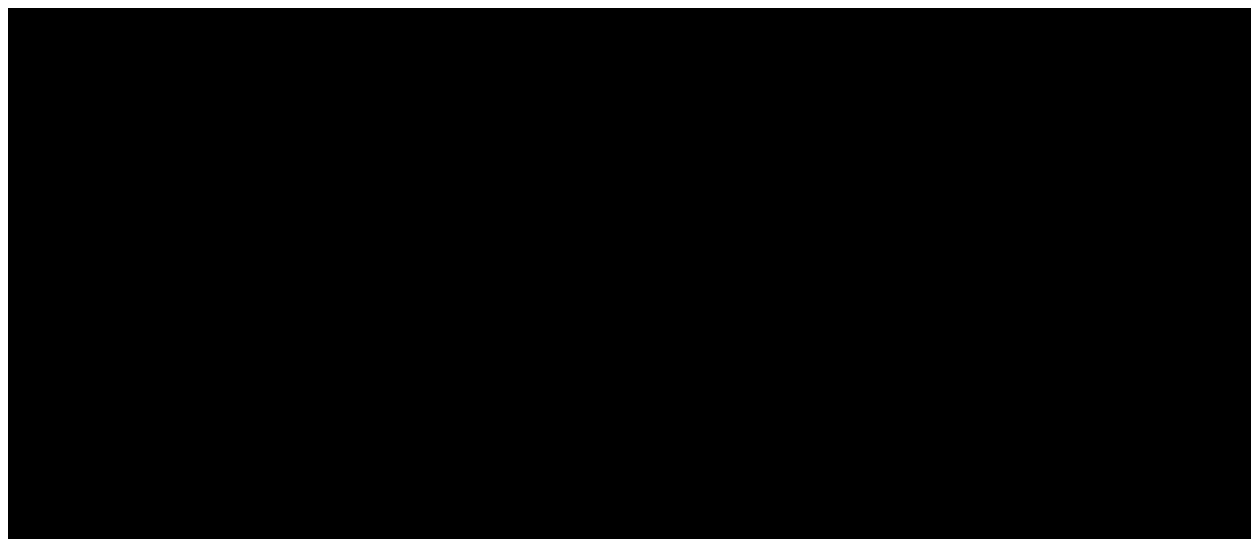
Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza ekonomiczna.





Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza ekonomiczna.





W analizie podstawowej, na podstawie AIC i wizualnego dopasowania modeli, wybrano model log-normalny dla OS i przeżycia bez nawrotów wśród chorych otrzymujących allo-SCT w fazie przewlekłej choroby, a model log-logistyczny został wybrany do oceny OS i przeżycia bez nawrotów u pacjentów, którzy otrzymali allo-SCT w fazie progresywnej choroby.

Tabela 10. Parametry modeli przeżycia całkowitego i przeżycia bez nawrotu po allo-SCT.

| | Faza przewlekła | Faza progresywna |
|-----------------------------------|-----------------|------------------|
| OS | | |
| Model | Log-normalny | Log-logistyczny |
| Parametr skali | | |
| Parametr kształtu | | |
| Przeżycie wolne od nawrotu | | |
| Model | Log-normalny | Log-logistyczny |
| Parametr skali | | |
| Parametr kształtu | | |

3.5.4. ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

W opracowaniu uwzględniono zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach klinicznych, dotyczących porównywanych opcji terapeutycznych.

W przypadku asciminibu i bosutynibu uwzględniono informacje z badania ASCEMBL; w przypadku pozostałych komparatorów uwzględniono opublikowane dane (szczegóły poniżej).

Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza ekonomiczna.



Tabela 11. Ryzyko zdarzeń niepożądanych w trakcie stosowania asciminibu i bosutynibu na podstawie badania ASCEMBL [56].

| | Asciminib | | Bosutynib | |
|---|--------------|------------|--------------|------------|
| | Stopień 1, 2 | Stopień 3+ | Stopień 1, 2 | Stopień 3+ |
| Ból brzucha | 8,97% | 0,00% | 14,47% | 1,32% |
| Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej | 3,85% | 0,64% | 15,79% | 14,47% |
| Niedokrwistość | 8,97% | 1,28% | 3,95% | 3,95% |
| Ból stawów | 12,18% | 0,64% | 3,95% | 0,00% |
| Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej | 3,85% | 1,92% | 14,47% | 6,58% |
| Kaszel | 8,33% | 0,00% | 6,58% | 0,00% |
| Zmniejszony apetyt | 5,13% | 0,00% | 7,89% | 0,00% |
| Biegunka | 12,82% | 0,00% | 61,84% | 10,53% |
| Zmęczenie | 14,10% | 0,64% | 7,89% | 1,32% |
| Ból głowy | 17,95% | 1,92% | 15,79% | 0,00% |
| Nadciśnienie | 7,05% | 6,41% | 1,32% | 3,95% |
| Hipofosfatemia | 0,64% | 0,64% | 1,32% | 3,95% |
| Zwiększona lipaza | 1,28% | 3,85% | 1,32% | 5,26% |
| Zapalenie nosogardzieli | 10,90% | 0,00% | 3,95% | 0,00% |
| Mdłości | 10,90% | 0,64% | 46,05% | 0,00% |
| Neutropenia | 3,85% | 15,38% | 5,26% | 11,84% |
| Wysypka | 8,97% | 0,00% | 19,74% | 3,95% |
| Małopłytkowość | 5,13% | 17,95% | 7,89% | 6,58% |
| Wymioty | 6,41% | 1,28% | 26,32% | 0,00% |
| Zaparcie | 5,13% | 0,00% | 5,26% | 0,00% |
| Sucha skóra | 5,13% | 0,00% | 7,89% | 0,00% |
| Gorączka | 2,56% | 1,28% | 6,58% | 1,32% |
| Mialgia | 6,41% | 0,00% | 2,63% | 0,00% |
| Ból kończyny | 8,33% | 0,64% | 6,58% | 0,00% |
| Świąd | 5,13% | 0,00% | 5,26% | 1,32% |
| Ból mięśniowo-szkieletowy | 0,00% | 0,00% | 1,32% | 0,00% |
| Wysięk opłucnowy | 1,28% | 0,00% | 1,32% | 2,63% |
| Podwyższony poziom bilirubiny | 2,56% | 0,00% | 1,32% | 0,00% |
| Hipokaliemia | 3,85% | 0,00% | 1,32% | 0,00% |
| Hiperglikemia | 1,92% | 1,92% | 0,00% | 0,00% |

Tabela 12. Ryzyko zdarzeń niepożądanych w trakcie stosowania ponatynibu, nilotynibu i dazatynibu.

| | Ponatynib | | Nilotynib | | Dazatynib | |
|---|--------------|------------|--------------|------------|--------------|------------|
| | Stopień 1, 2 | Stopień 3+ | Stopień 1, 2 | Stopień 3+ | Stopień 1, 2 | Stopień 3+ |
| Ból brzucha | | | | | | |
| Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej | | | | | | |
| Niedokrwistość | | | | | | |
| Ból stawów | | | | | | |
| Biegunka | | | | | | |

| | Ponatinib | | Nilotinib | | Dazitynib | |
|--------------------------------------|-------------------------|------------|------------------------|------------|----------------------|------------|
| | Stopień 1, 2 | Stopień 3+ | Stopień 1, 2 | Stopień 3+ | Stopień 1, 2 | Stopień 3+ |
| Zmęczenie | 27,78% | 2,22% | 10,00% | 0,00% | 45,80% | 0,00% |
| Ból głowy | 39,63% | 3,33% | 13,00% | 0,00% | 37,50% | 0,00% |
| Nadciśnienie | 22,96% | 13,70% | - | - | - | - |
| Hipofosfatemia | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 13,00% | - | - |
| Zwiększona lipaza | 14,44% | 12,59% | 0,00% | 25,00% | - | - |
| Mdłości | 28,52% | 0,74% | 15,00% | 0,00% | 29,20% | 0,00% |
| Neutropenia | 2,96% | 16,67% | 0,00% | 23,00% | - | - |
| Wysypka | 43,33% | 3,70% | 28,00% | 0,00% | 16,70% | 0,00% |
| Małopłytkowość | 10,37% | 35,19% | 0,00% | 28,00% | - | - |
| Wymioty | 17,04% | 1,48% | - | - | - | - |
| Zaparcie | 38,89% | 2,59% | - | - | - | - |
| Sucha skóra | 38,89% | 3,33% | - | - | - | - |
| Gorączka | 24,81% | 1,11% | - | - | - | - |
| Mialgia | 22,96% | 1,11% | - | - | - | - |
| Ból kończyny | 21,11% | 2,96% | - | - | - | - |
| Ból mięśniowo-szkieletowy | - | - | - | - | 29,20% | 0,00% |
| Wysięk opłucnowy | - | - | - | - | 8,30% | 0,00% |
| Podwyższony poziom bilirubiny | - | - | 0,00% | 8,00% | - | - |
| Hipokaliemia | - | - | 0,00% | 5,00% | - | - |
| Hiperqlikemia | - | - | 0,00% | 13,00% | - | - |
| Hipermagnezemia | - | - | 0,00% | 11,00% | - | - |
| Hipokalcemia | - | - | 0,00% | 10,00% | - | - |
| Wydarzenia kardiologiczne | - | - | 0,00% | 15,38% | - | - |
| Obrzęk powierzchniowy | - | - | - | - | 12,50% | 0,00% |
| Hematologiczne AE | - | - | - | - | 20,80% | 58,30% |
| Źródło: | Cortes 2018 [58] | | Giles 2011 [59] | | Tan 2019 [62] | |

W analizie uwzględniono koszt i wpływ na jakość życia wyłącznie zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub wyższego.

3.5.5. WAGI UŻYTECZNOŚCI

Wagi użyteczności przypisano do każdego stanu zdrowia w celu określenia całkowitych QALY dla każdego ramienia leczenia. W modelu uwzględniono wagi użyteczności pochodzące z opublikowanych badań oraz te pochodzących z danych EQ-5D zebranych w badaniu ASCEMBL.

W ramach przeglądu systematycznego badań raportujących wagi użyteczności (por. rozdział 12.1.), zidentyfikowano 5 źródeł informacji: dostarczone z modelem wyniki badania rejestracyjnego; Szabo 2010 [88]; Foulon 2021 [96]; Guest 2014 [97]; Guest 2012 [98].

Dane z badania ASCEMBL oraz badania Szabo 2010 [88] były uwzględnione w modelu oryginalnym.

Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego (Foulon 2021 [96]; Guest 2014 [97]; Guest 2012 [98]) nie spowodowały zmiany danych wejściowych modelu.

Badanie Szabo 2010 [88] raportowało wagi użyteczności stanów: CP-CML z odpowiedzią na leczenie (0,91), CP-CML bez odpowiedzi na leczenie (0,72), AP z odpowiedzią na leczenie, AP bez odpowiedzi na leczenie (0,66), BP z odpowiedzią na leczenie i BP bez odpowiedzi na leczenie (0,39) wśród pacjentów z Australii, Wielkiej Brytanii, Stanów Zjednoczonych i Kanady.

W przekrojowym badaniu z Francji (Foulon 2021 [96]) określono, że waga użyteczności (EQ-5D) wśród pacjentów leczonych 3 linią wynosi 0,70; wśród pacjentów po allo-SCT – wynosi 0,80.

W badaniach Guest 2014 [97] i Guest 2012 [98] oceniono preferencje społeczne osób z populacji generalnej Wielkiej Brytanii w zakresie ewaluacji określonych stanów klinicznych chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (TTO i SG). Badania raportowały wagi użyteczności w zależności od osiągniętej odpowiedzi na leczenie.

W badaniu ASCEMBL zbierano dane EQ-5D-5L. Do oszacowania wartości użyteczności dla modelu ekonomicznego zdrowia wykorzystano dane oraz taryfy kanadyjskie [89].

Rozpatrywano oszacowania wag użyteczności w zależności od linii leczenia, stanu przed i po progresji, ogólne dla ramion badania. Wagi użyteczności według stanu zdrowia oszacowano na podstawie modelu mieszanego dla powtarzanych pomiarów, uwzględniającego wielokrotne oceny EQ-5D u pacjenta i włączając wyjściową EQ-5D-5L jako współzmienną (SAS PROC MIXED).

W badaniu ASCEMBL wśród wszystkich pacjentów (N=233), wartości użyteczności EQ-5D-5L dostępne były u 219 (94%): 150/157 (96%) w ramieniu asciminibu i 69/76 (91%) w ramieniu bosutynibu. Wśród 219 pacjentów przeprowadzono łącznie 1 411 pomiarów użyteczności EQ-5D-5L: 219 na początku badania i 1 146 w trakcie badania; 206 pacjentów (142 w ramieniu asciminibu; 64 w ramieniu bosutynibu) miało zmierzone wagi użyteczności w punkcie początkowym oraz w trakcie badania; do analizy włączono łącznie 1 158 pomiarów u tych pacjentów.

Biorąc pod uwagę zmienną w trakcie leczenia vs po leczeniu, w populacji poddanej analizie EQ-5D-5L tylko 14 pacjentów miało niektóre pomiary EQ-5D-5L w fazie po leczeniu; łącznie odnotowano 17 pomiarów EQ-5D-5L w fazie poza leczeniem (1,3% pomiarów w trakcie badania).

Nie było ocen EQ-5D-5L po progresji choroby (tylko 14 pacjentów z progresją w badaniu). Siedmiu pacjentów zmarło; wśród tych pacjentów przeprowadzono trzy oceny EQ-5D-5L w ciągu 84. dni od zgonu (nie przeprowadzono pomiaru w ciągu 28. dni od zgonu).

Biorąc pod uwagę niską liczbę ocen w niektórych stanach zdrowia, nie oszacowano użyteczności stanów zdrowia przed i po progresji, a włączenie do modeli statystycznych parametru utraty użyteczności przed zgonem nie miało istotnego wpływu na obliczenia.

W modelach wyraz wolny i wyjściowa waga użyteczności były istotne, ale żadne inne zmienne nie osiągnęły progu istotności statystycznej (grupa leczenia, w trakcie leczenia vs po leczeniu, interakcja leczenia i zmiennej w trakcie leczenia vs po leczeniu).

Średnie wagi użyteczności w badaniu ASCEMBL i wyniki modeli mieszanych przedstawiono poniżej.

Tabela 13. Wagi użyteczności w badaniu ASCEMBL.

| Tydzień | Asciminib (N=157) | | Bosutynib (N=76) | |
|-------------------------|-------------------|---------------|------------------|---------------|
| | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) |
| Punkt początkowy | 150 | 0,838 (0,154) | 69 | 0,831 (0,154) |
| 4 | 138 | 0,839 (0,175) | 66 | 0,851 (0,114) |
| 8 | 129 | 0,858 (0,150) | 60 | 0,856 (0,107) |
| 12 | 125 | 0,851 (0,145) | 54 | 0,864 (0,109) |
| 16 | 118 | 0,870 (0,115) | 51 | 0,845 (0,169) |
| 24 | 108 | 0,836 (0,185) | 41 | 0,826 (0,136) |
| 36 | 86 | 0,841 (0,166) | 24 | 0,852 (0,109) |
| 48 | 89 | 0,853 (0,150) | 21 | 0,856 (0,100) |
| 96 | 69 | 0,853 (0,145) | 13 | 0,905 (0,075) |

Tabela 14. Podstawowe wyniki modeli mieszanych.

| Stan | Średnia LS (SE) |
|--------------------|-----------------|
| [Redacted content] | |

Mając na uwadze brak dowodów potwierdzających wyższą jakość życia pacjenta stosującego asciminib względem bosutynibu, w ramach analizy podstawowej uwzględniono wagi użyteczności z badania ASCEMBL niezależnie od ramienia badania, tylko z podziałem na okres w trakcie leczenia i po zakończeniu leczenia. Brakujące dane z badania ASCEMBL (stany AP i BP) określono na podstawie wyników badania Szabo 2010 [88].

Wagi użyteczności stanów zdrowia dla modeli allo-SCT określono na podstawie wtórnych opracowań, w tym przede wszystkim raportu NICE dla ponatynibu (0,71 bez nawrotu; 0,59 po nawrocie) [78]. Analogicznie, wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia określono na podstawie wtórnych

Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza ekonomiczna.



opracowań uwzględniających założenia dotyczące tego efektu (np. przyjęcie dla pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową wpływu danego zdarzenia określonego w innej populacji chorych). Uwzględniono dane z modeli farmakoekonomicznych dla przewlekłej białaczki szpikowej przedkładanych NICE [77], [78], [94] (tabela poniżej).

Tabela 15. Wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia pacjenta [77], [78], [94].

| Zdarzenie niepożądane | Zmiana użyteczności |
|--|---------------------|
| Ból brzucha | -0,05 |
| Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej | -0,05 |
| Niedokrwistość | -0,09 |
| Ból stawów | -0,05 |
| Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej | -0,05 |
| Kaszel | -0,05 |
| Zmniejszony apetyt | -0,05 |
| Biegunka | -0,18 |
| Zmęczenie | -0,07 |
| Ból głowy | -0,05 |
| Nadciśnienie | -0,02 |
| Hipofosfatemia | -0,05 |
| Zwiększona lipaza | -0,05 |
| Zapalenie nosogardzieli | -0,05 |
| Mdłości | -0,05 |
| Neutropenia | -0,09 |
| Wysypka | -0,05 |
| Małopłytkowość | -0,05 |
| Wymioty | -0,06 |
| Zaparcie | -0,09 |
| Sucha skóra | -0,05 |
| Gorączka | -0,05 |
| Mialgia | -0,05 |
| Ból kończyny | -0,11 |
| Świąd | -0,05 |
| Ból mięśniowo-szkieletowy | -0,11 |
| Wysięk opłucnowy | -0,05 |
| Podwyższony poziom bilirubiny | -0,05 |
| Hipokaliemia | -0,05 |
| Hiperglikemia | -0,05 |
| Hipermagnezemia | -0,05 |
| Hipokalcemia | -0,05 |
| Wydarzenia kardiologiczne | -0,05 |
| Obrzęk powierzchowny | -0,05 |
| Hematologiczne zdarzenia niepożądane | -0,05 |

Warianty oceny wag użyteczności zostały przedstawione poniżej.

Tabela 16. Warianty oceny wag użyteczności.

| | Badanie ASCEMBL | | | | | | Szabo 2010 [88] | NICE [78] |
|-------------------------------|-------------------|------------|---------------------------|-------------|------------------------------------|------------|-----------------|-----------|
| | Osobno dla ramion | | Osobno dla linii leczenia | | Osobno dla ramion i linii leczenia | | Wszystkie | |
| | Asciminib | Komparator | Asciminib | Komparator | Asciminib | Komparator | | |
| Faza przewlekła | | | | | | | | |
| W trakcie leczenia | 0,85 | 0,84 | 0,85 | 0,85 | 0,85 | 0,86 | 0,91 | - |
| Po leczeniu | 0,85 | 0,84 | 0,83 | 0,83 | 0,85 | 0,82 | 0,72 | - |
| Allo-SCT (bez nawrotu) | - | - | - | - | - | - | - | 0,71 |
| Allo-SCT (po nawrocie) | - | - | - | - | - | - | - | 0,59 |
| Choroba progresywna | | | | | | | | |
| AP | - | - | - | - | - | - | 0,66 | - |
| BP | - | - | - | - | - | - | 0,39 | - |
| Allo-SCT (bez nawrotu) | - | - | - | - | - | - | - | 0,71 |
| Allo-SCT (po nawrocie) | - | - | - | - | - | - | - | 0,59 |

Ze względu na dożywni horyzont czasowy w opracowaniu uwzględniono obniżenie wag użyteczności wynikające ze starzenia się obserwowanej kohorty pacjentów.

Okres obserwacji dostępnych badań klinicznych był zbyt krótki do oceny wpływu wieku. Wykorzystano więc dane dotyczące wag użyteczności osób z populacji generalnej Polski [47] (szczegóły w arkuszach „Age specific data”).

Tabela 17. Zależne od wieku wagi użyteczności osób z populacji polskiej [47].

| Grupa wieku | Mężczyźni | Kobiety |
|-------------|-----------|---------|
| 18-24 | 0,975 | 0,960 |
| 25-34 | 0,966 | 0,958 |
| 35-44 | 0,946 | 0,942 |
| 45-54 | 0,916 | 0,891 |
| 55-64 | 0,852 | 0,870 |
| 65-74 | 0,831 | 0,802 |
| 75+ | 0,767 | 0,712 |

3.5.6. IMPLEMENTACJA DYSKONTOWANIA

W modelu analizy użyteczności-kosztów uwzględniono dyskontowanie przyszłych wyników zdrowotnych i kosztów do pierwszego cyklu.

Na uwagę zasługuje fakt, że estymację niektórych kategorii kosztu ponoszonego wśród pacjentów z analizowanej populacji przeprowadzono na podstawie wyników modelowania: średniego, zdyskontowanego (przy uwzględnieniu stopy dyskontowej dla kosztów; por. rozdział 3.7.) zużycia jednostek zasobów medycznych (np. liczby dawek dobowych analizowanej substancji czynnej) i ich kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej.

Mając na uwadze przemienność operacji mnożenia i dzielenia, iloczyn: zdyskontowanej liczby jednostek świadczenia oraz kosztu jednostkowego jest równoznaczny ze zdyskontowanym kosztem danego świadczenia, wg zasady:

$$\frac{A \cdot B \cdot C}{D} = \frac{A}{D} \cdot B \cdot C$$

Analogicznie postępowano z wynikami zdrowotnymi.

3.5.7. PODSUMOWANIE MODELOWANIA

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w 64-bitowej wersji Excel® dla Microsoft 365 (Microsoft Corporation, Redmond, WA; model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications*, VBA).

Model zawiera nowe funkcje oparte na dynamicznych formułach tablicowych. Model może nie działać poprawnie w programie Excel w wersji 15 i wcześniejszych (zalecana jest aktualna wersja programu Excel dla kompilacji Microsoft 365).

Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także przeprowadzania i kosztów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji określono w oparciu o opublikowane dane oraz dane pochodzące z badań klinicznych sponsorowanych przez Wnioskodawcę (dane dostępne autorom modelu oryginalnego). Przyjęte w ramach analizy wartości wszystkich parametrów zostały zestawione z dostępnymi danymi odnalezionymi w wyniku przeglądu medycznych baz danych. Wykorzystano i przedstawiono tylko te informacje, które w zadowalający sposób odzwierciedlały warunki postępowania w Polsce, odpowiadały charakterystyce pacjentów włączonych do niniejszego badania oraz mieściły się w normach europejskich.

Szczegółowe informacje na temat źródeł informacji uwzględnionych w ramach analizy przedstawiono w rozdziałach: 2.2., 3.6. – 3.9. niniejszego opracowania.

3.6. OCENA KOSZTÓW

Celem analizy było porównanie kosztów leczenia pacjentów z analizowanej populacji w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu leczniczego Scemblix® (asciminib) oraz aktualnych schematów postępowania wśród dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej.

Określono koszty z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych) i świadczeniobiorcy (por. rozdział 3.2.).

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę przede wszystkim te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej opcji terapeutycznej (w pierwszej kolejności brano pod uwagę mierzalne koszty, których źródło bezpośrednio wpływało na wysokość kosztu inkrementalnego).

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektywy płatnika publicznego.

Uwzględniono wszystkie kategorie kosztów związane z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji, zidentyfikowane na podstawie: efektów klinicznych raportowanych w referencyjnym badaniu klinicznym ASCSEMBL, przeprowadzanego modelowania oraz przeglądu dostępnej literatury dotyczącej analizowanego problemu decyzyjnego.

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i z pominięciem proponowanego RSS dla wnioskowanej technologii. [REDACTED]

Koszt leków refundowanych w Polsce określono na poziomie: średniego kosztu w Polsce w grudniu 2022 roku [86] (imatynib), średniego kosztu w I połowie 2022 roku [81], [82] (nilotynib, bosutynib i ponatynib) lub najtańszego odpowiednika dazatynibu, refundowanego od marca 2023 roku [37].

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach [63]-[73] (marzec 2023).

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy 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.) [30].

W opracowaniu uwzględniono algorytm oceny kosztów: identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych lub innych zasobów → identyfikacja kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej → ocena sumarycznego kosztu stanowiącego bezpośrednie dane wejściowe modelowania.

Ww. dane następnie posłużyły do określenia średnich, całkowitych kosztów opieki z wykorzystaniem modelu decyzyjnego opisanego w rozdziale 3.5. (punkty końcowe niniejszej analizy ekonomicznej przedstawione w rozdziale 4.).

Szczegóły dotyczące kalkulacji wszystkich kategorii kosztowych uwzględnionych w opracowaniu oraz zużycia zasobów medycznych, których koszt został uwzględniony przy ocenie wysokości kategorii kosztów omówionych w niniejszym rozdziale, przedstawiono w modelu dołączonym do niniejszego opracowania (przed wszystkim arkusz „PL_data” modelu).

3.6.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w Polsce.

Zasoby uwzględnione w analizie związane są przede wszystkim z kosztami z perspektywy płatnika publicznego; uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne.

Dane kosztowe zebrano w październiku 2022 roku, wobec czego są one aktualne na dzień złożenia przez Wnioskodawcę wniosku refundacyjnego.

Wycenę świadczeń uwzględnionych w niniejszym opracowaniu zestawiono w tabeli poniżej oraz w arkuszu „PL_data” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

Tabela 18. Wycena produktów rozliczeniowych dla świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.

| Grupa | Kod produktu | Nazwa produktu | Koszt, NFZ | Źródło |
|-------------|--|--|---------------|--------|
| | 5.08.07.0000001 / 5.08.07.0000003 | Hospitalizacja związana z wykonaniem programu | 486,72 PLN | [71] |
| | | Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu | | [71] |
| | 5.08.07.0000004 | Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu | 108,16 PLN | [71] |
| | 5.08.08.0000020 | Diagnostyka w programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę szpikową | 7 008,96 PLN | [72] |
| W11 | 5.30.00.0000011 | W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu | 44,00 PLN | [65] |
| W12 | 5.30.00.0000012 | W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu | 75,00 PLN | [65] |
| | 5.53.01.0001511 | Przetoczenie krwi pełnej konserwowanej. | 275,00 PLN | [67] |
| | 5.53.01.0001513 | Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z aferezy. | 263,00 PLN | [67] |
| | 5.52.01.0001464 | Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin | 270,00 PLN | [68] |
| Z115 | 5.31.00.0000115 | Biopsja aspiracyjna szpiku kostnego | 337,00 PLN | [65] |
| | 5.53.01.0005001 | Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych | 649,00 PLN | [67] |
| | 5.03.00.0000115 | TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego | 274,00 PLN | [64] |
| S02 | 5.51.01.0016002 | Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 10 dni | 18 399,00 PLN | [66] |
| S03 | 5.51.01.0016003 | Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia | 3 825,00 PLN | [66] |
| S04 | 5.51.01.0016004 | Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni | 1 195,00 PLN | [66] |
| F46 | 5.51.01.0006046 | Choroby jamy brzusznej | 1 830,00 PLN | [66] |
| S06 | 5.51.01.0016006 | Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia | 2 988,00 PLN | [66] |
| H87C | 5.51.01.0008103 | Choroby zapalne stawów i tkanki łącznej < 4 dni | 1 417,00 PLN | [66] |
| D37F | 5.51.01.0004062 | Inne choroby układu oddechowego < 66 r.ż. | 2 126,00 PLN | [66] |
| K27 | 5.51.01.0010027 | Zaburzenia odżywiania | 2 952,00 PLN | [66] |

Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza ekonomiczna.



| Grupa | Kod produktu | Nazwa produktu | Koszt, NFZ | Źródło |
|-------|-----------------|---|----------------|--------|
| E88 | 5.51.01.0005088 | Nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż. | 1 559,00 PLN | [66] |
| K28F | 5.51.01.0010066 | Wrodzone wady metaboliczne < 66 r.ż. | 5 078,00 PLN | [66] |
| J49 | 5.51.01.0009049 | Łagodne choroby dermatologiczne | 1 594,00 PLN | [66] |
| S55F | 5.51.01.0016066 | Gorączka niejasnego pochodzenia < 66 r.ż. | 1 594,00 PLN | [66] |
| H86 | 5.51.01.0008086 | Choroby tkanek miękkich | 1 653,00 PLN | [66] |
| J39 | 5.51.01.0009039 | Duże choroby dermatologiczne | 1 949,00 PLN | [66] |
| D26 | 5.51.01.0004026 | Wysiękowe zapalenie opłucnej | 3 129,00 PLN | [66] |
| G18 | 5.51.01.0007018 | Przewlekłe choroby wątroby bez pw | 2 479,00 PLN | [66] |
| K26 | 5.51.01.0010026 | Zaburzenia wodno-elektrolitowe | 1 653,00 PLN | [66] |
| E11 | 5.51.01.0005011 | OZW - leczenie inwazyjne dwuetapowe > 3 dni * | 15 735,00 PLN | [66] |
| E12G | 5.51.01.0005090 | OZW - leczenie inwazyjne * | 9 898,00 PLN | [66] |
| E15 | 5.51.01.0005015 | OZW - leczenie inwazyjne > 7 dni z pw * | 13 742,00 PLN | [66] |
| E16 | 5.51.01.0005016 | OZW > 69 r.ż. lub z pw | 3 400,00 PLN | [66] |
| E17G | 5.51.01.0005091 | OZW - leczenie zachowawcze | 2 941,00 PLN | [66] |
| S22 | 5.51.01.0016022 | Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA* | 131 068,00 PLN | [66] |
| S23 | 5.51.01.0016023 | Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego* | 262 079,00 PLN | [66] |

W opracowaniu uwzględniono sugerowane ceny wnioskowanej technologii oraz koszty jednostkowe leków przedstawione poniżej.

Tabela 19. Uwzględnione koszty jednostkowe leków, w PLN.

| Lek | Jednostka | Koszt jednostki | Źródło |
|----------------------------|---------------------------------------|-----------------|----------------------------|
| Imatynib (5.08.10.0000078) | 1 mg | 0,0123 PLN | [86] |
| Nilotynib | 1 mg | 0,4809 PLN | [81], [82] |
| Ponatinib* | 1 dobową dawkę (30 mg/d lub 45 mg/d)* | 783,3329 PLN | [81], [82] |
| Dazatinib | 1 mg | 1,3948 PLN | Najtańszy odpowiednik [37] |
| Bosutynib | 1 mg | 0,7074 PLN | [81], [82] |

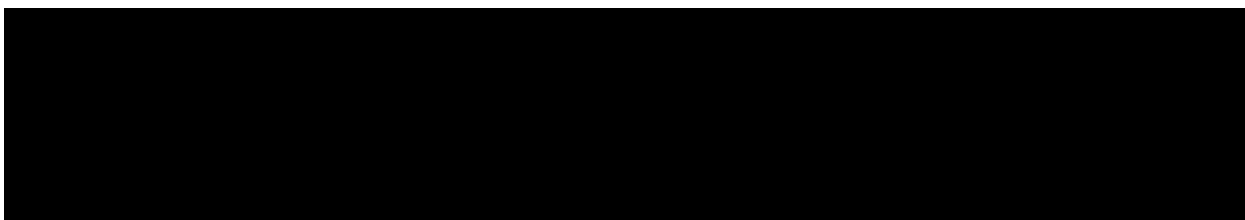
* opierając się na wysokości limitu finansowania leków Iclusig 15MG i 45MG (ten sam limit dla 30 dni terapii) [37], informacjach na temat średniego kosztu w 2021 roku [83], [84] oraz informacjach na temat średniego kosztu ponatinibu w I połowie 2022 roku [81], [82] ustalono, że efektywny koszt refundacji NFZ ponatinibu nie zależy od wysokości dawki dobowej.

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

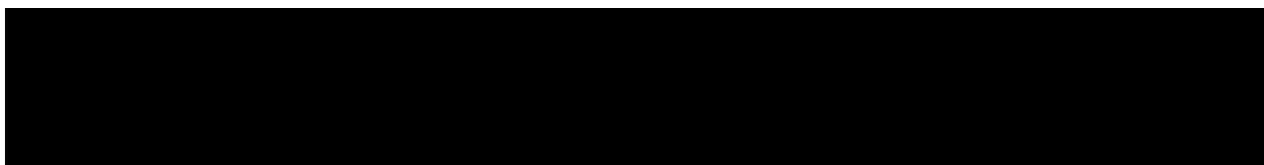
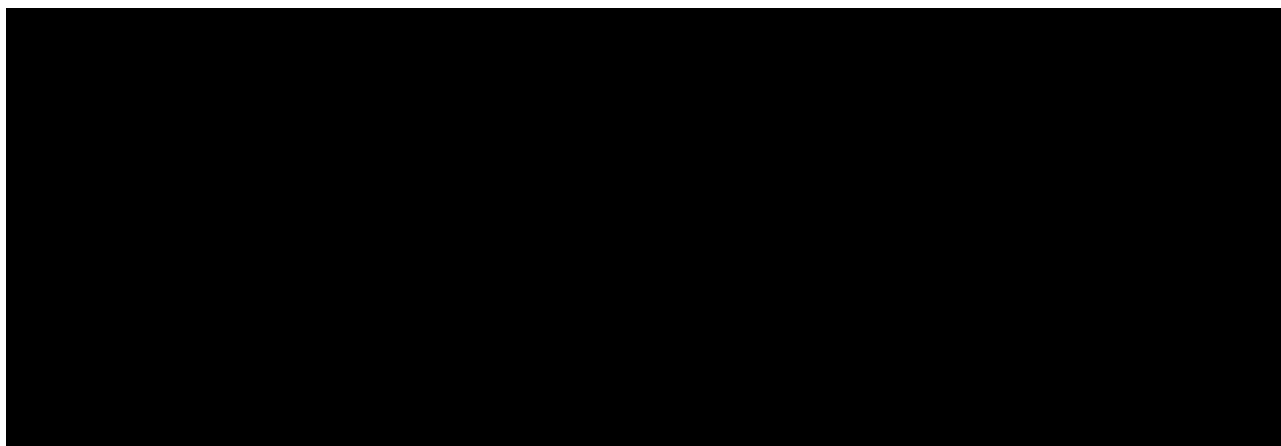
3.6.2. KATEGORIE KOSZTU ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM PORÓWNYWANYCH LEKÓW

3.6.2.1. KOSZT WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII

Zgodnie z sugerowanym sposobem refundacji, w ramach niniejszej analizy uwzględniono finansowanie produktu leczniczego Scemblix® (asciminib) w ramach części B Wykazu. W analizie uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w ramach nowej grupy limitowej (por. rozdział 2.1).



Przy uwzględnieniu aspektów wyceny leków refundowanych opisanych w Ustawie o refundacji [30], na podstawie sugerowanej przez Wnioskodawcę ceny zbytu netto, określono urzędowe ceny produktu leczniczego i limit finansowania (por. tabela poniżej).



3.6.2.2. KOSZT WYDAWANIA I MONITOROWANIA LECZENIA

Mając na uwadze doustną drogę podania, koszt podawania/wydawania leków Scemblix® w ramach proponowanego programu oraz koszt podawania wszystkich komparatorów określono z uwzględnieniem porady ambulatoryjnej rozliczanej co miesiąc. Uwzględniono koszt porady na poziomie kosztu

świadczenia „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (5.08.07.0000004; 108,16 PLN) [71].

Przy ocenie kosztu monitorowania leczenia porównywanymi opcjami terapeutycznymi uwzględniono aktualnie rozliczany w programie B.14. ryczałt za diagnostykę – koszt produktu 5.08.08.0000020 „Diagnostyka w programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę szpikową” (7 008,96 PLN rocznie [72]).

Łącznie koszt podawania/wydania i monitorowania stosowania porównywanych leków określono na poziomie 692,24 PLN miesięcznie.

Wśród pacjentów nie stosujących asciminibu, bosutynibu, ponatynibu, nilotynibu i dazatynibu uwzględniono wyłącznie koszt dodatkowej opieki.

Wśród pacjentów po allo-SCT uwzględniono koszt jednej porady ambulatoryjnej (W11, 44 PLN [65]) raz na 3 miesiące w celu monitorowania przeszczepu.

3.6.2.3. KOSZT KOMPparatorów

Mając na uwadze potencjalną obecność niejawnych porozumień podziału ryzyka dla bosutynibu, ponatynibu, nilotynibu i dazatynibu [30], w ramach niniejszej analizy podjęto działania mające na celu oszacowanie efektywnego kosztu tych leków w praktyce klinicznej w Polsce.

Opierając się na dwóch źródłach danych NFZ (załącznikach do uchwał Rady NFZ oraz komunikatach DGL - NFZ dotyczących raportów refundacyjnych) określono średni wypadkowy koszt jednostki poszczególnych substancji czynnych.

W przypadku bosutynibu, nilotynibu i dazatynibu uwzględniono 1 mg jako jednostkę oceny kosztu leczenia. Takie podejście nie było zasadne w przypadku ponatynibu, gdyż oszacowany koszt opakowań leków, na podstawie średniego kosztu 1 mg w 2021 roku oraz średniego kosztu 1 mg w I połowie 2022 roku, przekraczał wysokość oficjalnego limitu finansowania (szczegóły w arkuszu „PL_data” modelu).

Opierając się na wysokości limitu finansowania leków Iclusig® 15MG i 45MG (ten sam limit dla 30 dni terapii w dawce 30 mg/d i dawce 45 mg/d) [37], informacjach NFZ na temat średniego kosztu ponatynibu w 2021 roku [83], [84] oraz informacjach NFZ na temat średniego kosztu ponatynibu w I połowie 2022 roku [81], [82] ustalono, że efektywny koszt refundacji NFZ ponatynibu nie zależy od wysokości dawki dobowej. Tym samym za jednostkę oceny kosztu efektywnego ponatynibu przyjęto 1 dobową dawkę (30 mg/d lub 45 mg/d).

Mając na uwadze objęcie refundacją odpowiedników dazatynibu w 2023 roku [37] i brak dostępnych danych na temat średniego kosztu tej substancji czynnej, w opracowaniu uwzględniono koszt dazatynibu na poziomie najtańszego odpowiednika

Wyniki przeprowadzonych estymacji efektywnego kosztu jednostkowego komparatorów z perspektywy płatnika publicznego przedstawiono w tabeli poniżej (szczegóły w arkuszu „PL_data” modelu).

Tabela 21. Ocena kosztu komparatorów [37], [81], [82].

| Lek | Jednostka | Koszt jednostki | Dawka dobową | Dobowy koszt, NFZ |
|------------------|----------------|-----------------|----------------|-------------------|
| Nilotynib | 1 mg | 0,4809 PLN | 800 mg/d | 384,72 PLN |
| Ponatinib | 1 dobową dawką | 783,3329 PLN | 30 lub 45 mg/d | 783,33 PLN |
| Dazatynib | 1 mg | 1,3948 PLN | 100 mg/d | 139,48 PLN |
| Bosutinib | 1 mg | 0,7074 PLN | 500 mg/d | 353,70 PLN |

3.6.3. KOSZT LECZENIA ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych określono przy założeniu, że każde uwzględnione w opracowaniu zdarzenie niepożądane stopnia 3 lub wyższego będzie wymagało hospitalizacji w ramach osobnych świadczeń, niezwiązanych z realizacją programu lekowego (identyfikacji dokonano na podstawie grupera JGP, przy uwzględnieniu danego zdarzenia jako głównego powodu hospitalizacji).

Uwzględnione koszty leczenia zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.

| | ICD-10 | Koszt | Założenia |
|---|---------|--------------|---|
| Ból brzucha | R10 | 1 830,00 PLN | F46 [66] |
| Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej | R74.0 | 486,72 PLN | Hospitalizacja jednodniowa (5.08.07.0000001 / 5.08.07.0000003) [71] |
| Niedokrwistość | D50 | 2 988,00 PLN | S06 [66] |
| Ból stawów | M25. 50 | 1 417,00 PLN | H87C [66] |
| Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej | - | 486,72 PLN | Hospitalizacja jednodniowa [71] |
| Kaszel | R05 | 2 126,00 PLN | D37F [66] |
| Zmniejszony apetyt | R63.8 | 2 952,00 PLN | K27 [66] |
| Biegunka | K59.1 | 1 830,00 PLN | F46 [66] |
| Zmęczenie | R53 | 486,72 PLN | Hospitalizacja jednodniowa [71] |
| Ból głowy | R51 | 486,72 PLN | Hospitalizacja jednodniowa [71] |
| Nadciśnienie | I10 | 1 559,00 PLN | E88 [66] |
| Hipofosfatemia | E83.3 | 5 078,00 PLN | K28F [66] |
| Zwiększona lipaza | E71.3 | 5 078,00 PLN | K28F [66] |

Scemblix® (ascimib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza ekonomiczna.



| | ICD-10 | Koszt | Założenia |
|---|--------|--------------|---|
| Zapalenie nosogardzieli | J00 | 486,72 PLN | Hospitalizacja jednodniowa [71] |
| Mdłości | R11 | 1 830,00 PLN | F46 [66] |
| Neutropenia | D70.1 | 2 988,00 PLN | S06 [66] |
| Wysypka | R21 | 1 594,00 PLN | J49 [66] |
| Małopłytkowość | D69.6 | 2 988,00 PLN | S06 [66] |
| Wymioty | R11.1 | 1 830,00 PLN | F46 [66] |
| Zaparcie | K59.0 | 1 830,00 PLN | F46 [66] |
| Sucha skóra | L85.3 | 1 594,00 PLN | J49 [66] |
| Gorączka | R50.9 | 1 594,00 PLN | S55F [66] |
| Mialgia | M79.1 | 1 653,00 PLN | H86 [66] |
| Ból kończyny | M25.5 | 1 417,00 PLN | H87C [66] |
| Świąd | L29.9 | 1 949,00 PLN | J39 [66] |
| Ból mięśniowo-szkieletowy | M79 | 1 653,00 PLN | H86 [66] |
| Wysięk opłucnowy | J90 | 3 129,00 PLN | D26 [66] |
| Podwyższony poziom bilirubiny | E80.7 | 2 479,00 PLN | G18 [66] |
| Hipokaliemia | E87.5 | 1 653,00 PLN | K26 [66] |
| Hiperglikemia | R73.9 | 486,72 PLN | Hospitalizacja jednodniowa [71] |
| Hipermagnezemia | E83.42 | 1 653,00 PLN | K26 [66] |
| Hipokalcemia | E83.51 | 1 653,00 PLN | K26 [66] |
| Zdarzenia kardiologiczne | - | 9 786,87 PLN | leczenie OZW: JGP E11, E12G, E15, E16, E17G [66]* |
| Obrzęk powierzchowny | R60.9 | 486,72 PLN | Hospitalizacja jednodniowa [71] |
| Hematologiczne zdarzenia niepożądane | - | 2 988,00 PLN | S06 [66], założenie |

* średnia ważona liczbą hospitalizacji w 2020 roku [48].

3.6.4. KOSZT DODATKOWEJ OPIEKI MEDYCZNEJ

W modelach uwzględniono zależny od stanu zdrowia koszt standardowej opieki medycznej, uwzględniającej konsultacje z lekarzem specjalistą (rozliczane z niektórymi badaniami), świadczenia szpitalne (np. pobyty w szpitalu, przetoczenia komórek krwi) i odrębne badania diagnostyczne (np. tomografia komputerowa).

Częstotliwości udzielania poszczególnych świadczeń i rodzaj tych świadczeń medycznych określono na podstawie założeń modelu oryginalnego (warunki kanadyjskie; dane z 2021 roku).

Zmodyfikowano wyłącznie sposób wyceny poszczególnych świadczeń celem dostosowania ich kosztu do warunków polskich:

- niektóre badania w warunkach polskich rozliczane są łącznie z konsultacją lekarską; nie uwzględniono odrębnego kosztu takich świadczeń, ale uwzględniono wyższy koszt jednostkowy konsultacji [65];
- zebrane dane dotyczyły m.in. liczby dni hospitalizacji w przeliczeniu na pacjenta w danym stanie klinicznym – takie dane zostały skonwertowane na liczbę pobyków w szpitalu z uwzględnieniem średniej z median pobyku pacjenta w szpitalu w 2020 roku w ramach wybranych JGP: S02 „Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 10 dni”, S03 „Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia” i S04 „Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni” [48] (tabela poniżej).

Tabela 23. Ocena średniej długości pobytu i średniego kosztu pobytu pacjenta z przewlekłą białaczką szpikową w szpitalu.

| JGP [66] | Liczba 2020 [48] | Mediana pobytu [48] (dni) | Wycena NFZ [66] |
|----------------|------------------|---------------------------|---------------------|
| S02 | 3 969 | 17 | 18 399,00 PLN |
| S03 | 20 560 | 4 | 3 825,00 PLN |
| S04 | 22 616 | 0 | 1 195,00 PLN |
| Średnia | - | 3,1756 | 3 790,30 PLN |

Uwzględniona częstotliwość konsumpcji zasobów medycznych została przedstawiona poniżej.

Tabela 24. Średnie, 3-miesięczne zużycie zasobów medycznych w przeliczeniu na jednego pacjenta

| | Choroba przewlekła (CP) | | | | Choroba postępująca (ang. <i>Progressed Disease</i>) | | | |
|--------------------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|--------------------------|---|-----------------------------|---------------------------|--------------------------|
| | W trakcie leczenia | Po zakończeniu leczenia | Po allo-SCT, brak nawrotu | Po allo-SCT, po nawrocie | Faza akceleracji (AP) | Faza kryzy blastycznej (BP) | Po allo-SCT, brak nawrotu | Po allo-SCT, po nawrocie |
| Wizyta prowadzona przez pielęgniarkę | 0,22 | 0,16 | 0,70 | 1,82 | 0,73 | 1,76 | 0,89 | 1,84 |
| Wizyta prowadzona przez hematologa | 1,31 | 1,10 | 2,92 | 4,03 | 3,54 | 4,91 | 3,32 | 4,59 |
| Pobyty w szpitalu | 0,02 | 0,01 | 0,83 | 1,03 | 0,67 | 3,99 | 1,23 | 3,41 |
| Badanie rentgenowskie | 0,26 | 0,18 | 0,99 | 1,54 | 0,77 | 1,69 | 1,05 | 2,22 |
| Tomografia komputerowa | 0,03 | 0,02 | 0,34 | 0,69 | 0,53 | 1,80 | 0,77 | 2,24 |
| Transfuzja krwi | 0,02 | 0,01 | 0,33 | 0,88 | 0,76 | 2,12 | 0,49 | 1,88 |
| Analiza cytogenetyczna | 0,18 | 0,08 | 0,11 | 0,53 | 0,50 | 0,60 | 0,46 | 0,55 |
| Aspiracja szpiku kostnego | 0,14 | 0,02 | 0,32 | 0,66 | 0,65 | 0,95 | 0,61 | 0,85 |
| Badanie FISH | 0,05 | 0,02 | 0,02 | 0,03 | 0,05 | 0,06 | 0,03 | 0,04 |
| PCR | 1,01 | 1,07 | 0,92 | 0,86 | 1,16 | 1,59 | 0,92 | 1,39 |
| Cytometria przepływowa | 0,04 | 0,02 | 0,27 | 0,53 | 0,67 | 1,00 | 0,58 | 0,93 |
| Analiza cytochemiczna | 0,40 | 0,02 | 0,11 | 0,39 | 0,40 | 0,61 | 0,54 | 0,55 |
| Badanie filmu krwi | 0,67 | 0,51 | 1,11 | 1,13 | 1,57 | 3,66 | 1,59 | 3,37 |
| Chemia krwi | 1,32 | 1,25 | 3,05 | 3,84 | 3,18 | 7,01 | 3,24 | 5,55 |
| Mutacja kinazy tyrozynowej | 0,12 | 0,00 | 0,00 | 0,29 | 0,33 | 1,04 | 0,20 | 0,31 |
| Transfuzja płytek krwi | 0,00 | 0,00 | 0,56 | 0,58 | 0,63 | 3,13 | 0,61 | 2,45 |

Uwzględnione koszty jednostkowe świadczeń przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Koszty jednostkowe świadczeń uwzględnionych w ramach standardowej opieki medycznej.

| | Koszt jednostkowy, PLN | Źródło |
|--------------------------------------|------------------------|---|
| Wizyta prowadzona przez pielęgniarkę | 0,00 | Założenie, |
| Wizyta prowadzona przez hematologa | 44,00 | W11 [65] |
| Pobyty w szpitalu | 3 790,30 | S02, S03 lub S04 [66] wg liczby hospitalizacji w 2020 r. [48] |
| Badanie rentgenowskie | 0,00 | Przyjęto w koszcie konsultacji ze specjalistą |
| Tomografia komputerowa | 274,00 | 5.03.00.0000115 [64] |
| Transfuzja krwi | 820,00 | 2 jednostki 5.53.01.0001511 [67] i 5.52.01.0001464 [68] |
| Analiza cytogenetyczna | 0,00 | Przyjęto w koszcie konsultacji ze specjalistą |
| Aspiracja szpiku kostnego | 337,00 | Z115 [65] |
| Badanie FISH | 649,00 | 5.53.01.0005001 [67] |
| PCR | 649,00 | 5.53.01.0005001 [67] |
| Cytometria przepływowa | 0,00 | Przyjęto w koszcie konsultacji ze specjalistą |
| Analiza cytochemiczna | 0,00 | Przyjęto w koszcie konsultacji ze specjalistą |
| Badanie filmu krwi | 0,00 | Przyjęto w koszcie konsultacji ze specjalistą |
| Chemia krwi | 0,00 | Przyjęto w koszcie konsultacji ze specjalistą |
| Mutacja kinazy tyrozynowej | 649,00 | 5.53.01.0005001 [67] |
| Transfuzja płytek krwi | 796,00 | 2 jednostki 5.53.01.0001513 [67] i 5.52.01.0001464 [68] |

Zależny od stanu zdrowia średni koszt standardowej opieki przedstawiono poniżej.

Tabela 26. Koszt standardowej opieki z perspektywy płatnika publicznego.

| | | 3-miesięczny koszt |
|---|----------------------------------|--------------------|
| Choroba przewlekła (CP) | W trakcie leczenia 3+ linii | 974,60 PLN |
| | Po zakończeniu leczenia 3+ linii | 812,12 PLN |
| | Po allo-SCT, brak nawrotu | 4 788,10 PLN |
| | Po allo-SCT, po nawrocie | 6 415,30 PLN |
| Choroba postępująca (ang. <i>Progressed disease, PD</i>) | Faza akceleracji (AP) | 5 203,96 PLN |
| | Faza kryzy blastycznej (BP) | 22 146,49 PLN |
| | Po allo-SCT, brak nawrotu | 6 852,58 PLN |
| | Po allo-SCT, po nawrocie | 18 638,25 PLN |

3.6.5. KOSZT ALLO-SCT

Koszt allo-SCT określono na podstawie dwóch JGP: S22 „Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA” i S23 „Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego” [66].

W analizie uwzględniono średni koszt ww. produktów rozliczeniowych ważony liczbą hospitalizacji w 2020 roku [48].

Tabela 27. Ocena kosztu allo-SCT.

| | Wycena [66] | Liczba 2020 [48] |
|---------|-----------------------|------------------|
| JGP S22 | 131 068,00 PLN | 154 |
| JGP S23 | 262 079,00 PLN | 368 |
| Średni | 223 428,25 PLN | - |

3.6.6. KOSZT KOLEJNYCH LINII LECZENIA

W modelu uwzględniono kolejne linie leczenia po zaprzestaniu leczenia wnioskowaną technologią lub komparatorami w 3+ linii. Pacjenci mogli otrzymać kolejne leczenie w stanach zdrowia związanych z fazą przewlekłą (CP), fazą akceleracji (AP) i fazą kryzy blastycznej (BP). Również w przypadku pacjentów po allo-SCT zaplanowano terapię systemową: u części pacjentów bez nawrotu choroby w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu (23% wg danych z badania [95]) oraz u wszystkich po nawrocie choroby.

Odsetek wykorzystania poszczególnych terapii określono na podstawie założeń modelu oryginalnego dotyczącego warunków kanadyjskich – nie zidentyfikowano wiarygodnych danych pozwalających wykorzystać dane z Polski.

Tabela 28. Odsetek wykorzystania poszczególnych leków w kolejnych liniach leczenia.

| Stany kliniczne modelu | Nilotynib | Dazatynib | Ponatynib | Imatynib | Bosutynib |
|-------------------------------------|-----------|-----------|-----------|----------|-----------|
| Choroba przewlekła (CP) | 12% | 11% | 40% | 4% | 33% |
| Choroba postępująca (PD) | 12% | 11% | 40% | 4% | 33% |
| Po allo-SCT, brak nawrotu (CP i PD) | 8% | 3% | 6% | 3% | 2% |
| Po allo-SCT, po nawrocie (CP i PD) | 35% | 15% | 27% | 13% | 11% |

Założono, że udział poszczególnych leków w leczeniu kolejnych linii jest taki sam dla wszystkich interwencji.

Mając na uwadze niepewność ww. założeń oraz potencjalnie odrębne warunki niż w Polsce, w ramach analizy wrażliwości koszt leczenia kolejnych linii był testowany w szerokim zakresie $\pm 100\%$ wartości z

analizy podstawowej (tj. od braku kosztu kolejnych linii do dwukrotnie wyższego kosztu niż w analizie podstawowej).

3.6.7. KOSZT OPIEKI KOŃCA ŻYCIA

Mając na uwadze horyzont czasowy analizy obejmujący czas trwania życia pacjenta z analizowanej populacji oraz brakujące informacje dotyczące szczegółowych wyliczeń kosztu opieki końca życia w Polsce, w analizie pominięto tę kategorię kosztową.

Brak tego kosztu można traktować jako podejście konserwatywne, gdyż ze względu na dyskontowanie efektów i kosztów w analizie, związane z asciminibem przedłużenie życia chorych wiązałoby się z nieznacznie niższym zdyskontowanym sumarycznym kosztem opieki końca życia względem komparatorów.

3.7. DYSKONTOWANIE

W ramach analizy podstawowej uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych (lat życia, lat życia skorygowanych o jakość) przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% [1], [3], a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych [1] oraz dwukrotnie wyższej niż w analizie podstawowej przy ocenie wpływu, dopełniającego do poprzedniego scenariusza, wzrostu stóp dyskontowych.

3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy.

Przeprowadzono jedno- i wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania (przeprowadzono analizę scenariuszową).

Scenariusze analizy wrażliwości zdefiniowano w tabeli poniżej.

Tabela 29. Scenariusze analizy wrażliwości.

| Nr | Opis scenariusza analizy wrażliwości | |
|---------------|--------------------------------------|------------|
| DSA 00 | Analiza podstawowa | |
| DSA 01 | Horyzont czasowy: 1 - 50 lat | 1 rok |
| DSA 02 | | 50 lat |
| DSA 03 | Stopy dyskontowe $\pm 100\%$ | -100% (0%) |

| Nr | Opis scenariusza analizy wrażliwości | | |
|--------|--|---|--------------------|
| DSA 04 | | +100% | |
| DSA 05 | Odsetek kobiet i wiek $\pm 50\%$ | -50% | |
| DSA 06 | | +50% | |
| DSA 07 | Opcjonalne metody oceny OS | <i>Surrogacy relationship - PFS: Based on CCyR</i> | |
| DSA 08 | | <i>Surrogacy relationship - OS: Based on MMR by 6 months</i> | |
| DSA 09 | | <i>Surrogacy relationship - OS: Based on MMR by 12 months</i> | |
| DSA 10 | | <i>Mean overall survival from discontinuation of 3L treatment</i> | |
| DSA 11 | Odsetek odpowiedzi - Scemblix: 95% CI | 95% LCI | |
| DSA 12 | | 95% UCI | |
| DSA 13 | Odsetek odpowiedzi - komparator: 95% CI | 95% LCI | |
| DSA 14 | | 95% UCI | |
| DSA 15 | Opcjonalne rozkłady TTD | <i>Exponential</i> | |
| DSA 16 | | <i>Weibull</i> | |
| DSA 17 | | <i>Gompertz</i> | |
| DSA 18 | | <i>Lognormal</i> | |
| DSA 19 | | <i>Log-Logistic</i> | |
| DSA 20 | | <i>Gamma</i> | |
| DSA 21 | | <i>Gen. Gamma</i> | |
| DSA 22 | | <i>RCS Weibull</i> | |
| DSA 23 | | <i>RCS Log-Logistic</i> | |
| DSA 24 | | <i>RCS Lognormal</i> | |
| DSA 25 | Mediana TTD komparatora $\pm 50\%$ | -50% | |
| DSA 26 | | +50% | |
| DSA 27 | Średni czas spędzony w AP I BP: $\pm 50\%$ | -50% | |
| DSA 28 | | +50% | |
| DSA 29 | Odsetek do przeszczepu: $\pm 100\%$ | -100% | |
| DSA 30 | | +100% | |
| DSA 31 | Opcjonalne rozkłady przeżycia bez nawrotu po przeszczepie: faza chroniczna | <i>Exponential</i> | |
| DSA 32 | | <i>Weibull</i> | |
| DSA 33 | | <i>Gompertz</i> | |
| DSA 34 | | <i>Lognormal</i> | |
| DSA 35 | | <i>Log-Logistic</i> | |
| DSA 36 | | <i>Gamma</i> | |
| DSA 37 | | <i>Gen. Gamma</i> | |
| DSA 38 | | <i>RCS Weibull</i> | |
| DSA 39 | | <i>RCS Log-Logistic</i> | |
| DSA 40 | | <i>RCS Lognormal</i> | |
| DSA 41 | | Opcjonalne rozkłady OS po przeszczepie: faza chroniczna | <i>Exponential</i> |
| DSA 42 | | | <i>Weibull</i> |
| DSA 43 | <i>Gompertz</i> | | |
| DSA 44 | <i>Lognormal</i> | | |
| DSA 45 | <i>Log-Logistic</i> | | |
| DSA 46 | <i>Gamma</i> | | |
| DSA 47 | <i>Gen. Gamma</i> | | |
| DSA 48 | <i>RCS Weibull</i> | | |

| Nr | Opis scenariusza analizy wrażliwości | |
|--------|--|---|
| DSA 49 | Opcjonalne rozkłady przeżycia bez nawrotu po przeszczepie: progresywna choroba | <i>RCS Log-Logistic</i> |
| DSA 50 | | <i>RCS Lognormal</i> |
| DSA 51 | | <i>Exponential</i> |
| DSA 52 | | <i>Weibull</i> |
| DSA 53 | | <i>Gompertz</i> |
| DSA 54 | | <i>Lognormal</i> |
| DSA 55 | | <i>Log-Logistic</i> |
| DSA 56 | | <i>Gamma</i> |
| DSA 57 | | <i>Gen. Gamma</i> |
| DSA 58 | | <i>RCS Weibull</i> |
| DSA 59 | | <i>RCS Log-Logistic</i> |
| DSA 60 | | <i>RCS Lognormal</i> |
| DSA 61 | | Opcjonalne rozkłady OS po przeszczepie: progresywna choroba |
| DSA 62 | <i>Weibull</i> | |
| DSA 63 | <i>Gompertz</i> | |
| DSA 64 | <i>Lognormal</i> | |
| DSA 65 | <i>Log-Logistic</i> | |
| DSA 66 | <i>Gamma</i> | |
| DSA 67 | <i>Gen. Gamma</i> | |
| DSA 68 | <i>RCS Weibull</i> | |
| DSA 69 | <i>RCS Log-Logistic</i> | |
| DSA 70 | <i>RCS Lognormal</i> | |
| DSA 71 | Ryzyko zdarzeń niepożądanych: $\pm 100\%$ | -100% |
| DSA 72 | | +100% |
| DSA 73 | Koszt realizacji programu: $\pm 100\%$ | -100% |
| DSA 74 | | +100% |
| DSA 75 | Koszt opieki medycznej: $\pm 100\%$ | -100% |
| DSA 76 | | +100% |
| DSA 77 | Koszt zdarzeń niepożądanych: $\pm 100\%$ | -100% |
| DSA 78 | | +100% |
| DSA 79 | Koszt kolejnych linii: $\pm 100\%$ | -100% |
| DSA 80 | | +100% |
| DSA 81 | Opcjonalne warianty użyteczności | Utility analysis - ASCEMBL (by arm) |
| DSA 82 | | Utility analysis - ASCEMBL (by arm & treatment) |
| DSA 83 | | Utility analysis - ASCEMBL (by treatment) |
| DSA 84 | | Szabo 2010 |
| DSA 85 | Brak korekty wag użyteczności w związku ze starzeniem się kohorty | |
| DSA 86 | Brak komparatora w kolejnych liniach leczenia | |
| DSA 87 | RDI leków zgodnie z wynikami AASCEMBL | |
| DSA 88 | RDI leków w kolejnych liniach: 85% | |

W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI. Przy parametrach, dla których nie zidentyfikowano zakresu

zmienności (np. kosztów jednostkowych, dla których nie zidentyfikowano opcjonalnych wartości) przyjęto błąd standardowy na poziomie 25% wartości podstawowej. 95% CI dla tych wartości określa zakres zmienności na poziomie około $\pm 50\%$ wartości podstawowej. W takim zakresie testowano te parametry w celu zbadania ich wpływu na wnioski.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości uwzględniono zakres zmienności wszystkich parametrów niepewnych z wyjątkiem cen wnioskowanej technologii, stóp dyskontowych, kosztów jednostkowych zasobów medycznych i długości horyzontu czasowego. W przypadku parametru, którego wartość jest obustronnie ograniczona (np. prawdopodobieństwo od 0% do 100%) uwzględniono rozkład beta; w przypadku parametrów przyjmujących wartości niemniejsze od 0 (np. koszty) uwzględniono rozkład gamma; dla pozostałych parametrów uwzględniono rozkład normalny lub log-normalny, w zależności od symetryczności dostępnych danych na temat 95% CI lub zakresu wartości danego parametru (szczegóły w modelu).

3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ

W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie parametry i założenia uwzględnione w analizie podstawowej.

Tabela 30. Parametry i założenia analizy podstawowej.

| Parametr / założenie | Wartość parametru | | | Źródło | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|--------------|----------------------------|--|--------|-------|-----------|-------------|-----|--------------|-----|--|-------|------------|--|----------------|-----|--------------|-----|------------|---------|--------------|------|--|---|------------|----------------------------|--------|-----|--------------|------|--------------------|-------|--------------|-----|----------|-------|--------------|-----|-----------|-----|------------|----------------------------|-----------|-----|------------|----------------------------|--------------|-----|--------------|-----|----------------|-------|--------------|------|-------------------|-------|--------------|------|-------------------------|-----|------------|----------------------------|---------|-----|--------------|-----|-----------|
| Roczne stopy dyskontowe dla kosztów i efektów | 3,5% i 5%, do 1. cyklu analiz | | | Wytyczne AOTMiT [1] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Próg opłacalności | 175 926 PLN za dodatkowy QALY | | | Wytyczne AOTMiT [1] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Koszt leków refundowanych, szpitalnych | Koszt 1 mg imatynibu: 0,0123 PLN [86] Koszt 1 mg nilotynibu: 0,4809 PLN [81], [82] Koszt dobowej dawki ponatynibu: 783,3329 PLN [81], [82] Koszt 1 mg dazatynibu: 1,3948 PLN [37] Koszt 1 mg bosutynibu: 0,7074 PLN [81], [82] | | | [37], [81], [82], [86] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych | <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ICD-10</th> <th>Koszt</th> <th>Założenia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ból brzucha</td> <td>R10</td> <td>1 830,00 PLN</td> <td>F46</td> </tr> <tr> <td>Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej</td> <td>R74.0</td> <td>486,72 PLN</td> <td>Hospitalizacja jednodniowa (5.08.07.0000001 / 5.08.07.0000003)</td> </tr> <tr> <td>Niedokrwistość</td> <td>D50</td> <td>2 988,00 PLN</td> <td>S06</td> </tr> <tr> <td>Ból stawów</td> <td>M25. 50</td> <td>1 417,00 PLN</td> <td>H87C</td> </tr> <tr> <td>Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej</td> <td>-</td> <td>486,72 PLN</td> <td>Hospitalizacja jednodniowa</td> </tr> <tr> <td>Kaszel</td> <td>R05</td> <td>2 126,00 PLN</td> <td>D37F</td> </tr> <tr> <td>Zmniejszony apetyt</td> <td>R63.8</td> <td>2 952,00 PLN</td> <td>K27</td> </tr> <tr> <td>Biegunka</td> <td>K59.1</td> <td>1 830,00 PLN</td> <td>F46</td> </tr> <tr> <td>Zmęczenie</td> <td>R53</td> <td>486,72 PLN</td> <td>Hospitalizacja jednodniowa</td> </tr> <tr> <td>Ból głowy</td> <td>R51</td> <td>486,72 PLN</td> <td>Hospitalizacja jednodniowa</td> </tr> <tr> <td>Nadciśnienie</td> <td>I10</td> <td>1 559,00 PLN</td> <td>E88</td> </tr> <tr> <td>Hipofosfatemia</td> <td>E83.3</td> <td>5 078,00 PLN</td> <td>K28F</td> </tr> <tr> <td>Zwiększona lipaza</td> <td>E71.3</td> <td>5 078,00 PLN</td> <td>K28F</td> </tr> <tr> <td>Zapalenie nosogardzieli</td> <td>J00</td> <td>486,72 PLN</td> <td>Hospitalizacja jednodniowa</td> </tr> <tr> <td>Mdłości</td> <td>R11</td> <td>1 830,00 PLN</td> <td>F46</td> </tr> </tbody> </table> | | | | ICD-10 | Koszt | Założenia | Ból brzucha | R10 | 1 830,00 PLN | F46 | Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej | R74.0 | 486,72 PLN | Hospitalizacja jednodniowa (5.08.07.0000001 / 5.08.07.0000003) | Niedokrwistość | D50 | 2 988,00 PLN | S06 | Ból stawów | M25. 50 | 1 417,00 PLN | H87C | Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej | - | 486,72 PLN | Hospitalizacja jednodniowa | Kaszel | R05 | 2 126,00 PLN | D37F | Zmniejszony apetyt | R63.8 | 2 952,00 PLN | K27 | Biegunka | K59.1 | 1 830,00 PLN | F46 | Zmęczenie | R53 | 486,72 PLN | Hospitalizacja jednodniowa | Ból głowy | R51 | 486,72 PLN | Hospitalizacja jednodniowa | Nadciśnienie | I10 | 1 559,00 PLN | E88 | Hipofosfatemia | E83.3 | 5 078,00 PLN | K28F | Zwiększona lipaza | E71.3 | 5 078,00 PLN | K28F | Zapalenie nosogardzieli | J00 | 486,72 PLN | Hospitalizacja jednodniowa | Mdłości | R11 | 1 830,00 PLN | F46 | Założenia |
| | | ICD-10 | Koszt | Założenia | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Ból brzucha | R10 | 1 830,00 PLN | F46 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej | R74.0 | 486,72 PLN | Hospitalizacja jednodniowa (5.08.07.0000001 / 5.08.07.0000003) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Niedokrwistość | D50 | 2 988,00 PLN | S06 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Ból stawów | M25. 50 | 1 417,00 PLN | H87C | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej | - | 486,72 PLN | Hospitalizacja jednodniowa | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Kaszel | R05 | 2 126,00 PLN | D37F | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Zmniejszony apetyt | R63.8 | 2 952,00 PLN | K27 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Biegunka | K59.1 | 1 830,00 PLN | F46 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Zmęczenie | R53 | 486,72 PLN | Hospitalizacja jednodniowa | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Ból głowy | R51 | 486,72 PLN | Hospitalizacja jednodniowa | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Nadciśnienie | I10 | 1 559,00 PLN | E88 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Hipofosfatemia | E83.3 | 5 078,00 PLN | K28F | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Zwiększona lipaza | E71.3 | 5 078,00 PLN | K28F | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Zapalenie nosogardzieli | J00 | 486,72 PLN | Hospitalizacja jednodniowa | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Mdłości | R11 | 1 830,00 PLN | F46 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza ekonomiczna.



| Parametr / założenie | Wartość parametru | | | Źródło |
|---|--|--------------|---|-----------------------|
| Neutropenia | D70.1 | 2 988,00 PLN | S06 | |
| Wysypka | R21 | 1 594,00 PLN | J49 | |
| Małopłytkowość | D69.6 | 2 988,00 PLN | S06 | |
| Wymioty | R11.1 | 1 830,00 PLN | F46 | |
| Zaparcie | K59.0 | 1 830,00 PLN | F46 | |
| Sucha skóra | L85.3 | 1 594,00 PLN | J49 | |
| Gorączka | R50.9 | 1 594,00 PLN | S55F | |
| Mialgia | M79.1 | 1 653,00 PLN | H86 | |
| Ból kończyny | M25.5 | 1 417,00 PLN | H87C | |
| Świąd | L29.9 | 1 949,00 PLN | J39 | |
| Ból mięśniowo-szkieletowy | M79 | 1 653,00 PLN | H86 | |
| Wysięk opłucnowy | J90 | 3 129,00 PLN | D26 | |
| Podwyższony poziom bilirubiny | E80.7 | 2 479,00 PLN | G18 | |
| Hipokaliemia | E87.5 | 1 653,00 PLN | K26 | |
| Hiperglikemia | R73.9 | 486,72 PLN | Hospitalizacja jednodniowa | |
| Hipermagnezemia | E83.42 | 1 653,00 PLN | K26 | |
| Hipokalcemia | E83.51 | 1 653,00 PLN | K26 | |
| Zdarzenia kardiologiczne | - | 9 786,87 PLN | Leczenie OZW: JGP E11, E12G, E15, E16, E17G | |
| Obrzęk powierzchnowy | R60.9 | 486,72 PLN | Hospitalizacja jednodniowa | |
| Hematologiczne zdarzenia niepożądane | - | 2 988,00 PLN | S06, założenie | |
| Koszt Scemblix (60 tabl.) | | | | Wnioskodawca |
| Koszt realizacji programu | 692,24 PLN na miesiąc Ryczałt za diagnostykę na poziomie kosztu produktu o kodzie 5.08.08.0000020 [72] Wydawanie leku co miesiąc o koszcie produktu 5.08.07.0000004 „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” [71] | | | Założenia, [71], [72] |
| Koszt allo-HSC | 223 428,25 PLN [48], [66] (świadczenia S22, 5.51.01.0016022 i S23, 5.51.01.0016023 z ich udziałem jak w 2020 roku) | | | [48], [66] |

| Parametr / założenie | Wartość parametru | | | | | Źródło |
|---|--|---|---------------------------|---------------------|---------------------|--------------------------------|
| Koszt dodatkowej opieki medycznej | | | 3-miesięczny koszt | | | Założenia, [48], [65]-[68] |
| | Choroba przewlekła (CP) | W trakcie leczenia 3+ linii | | 974,60 PLN | | |
| | | Po zakończeniu leczenia 3+ linii | | 812,12 PLN | | |
| | | Po allo-SCT, brak nawrotu | | 4 788,10 PLN | | |
| | | Po allo-SCT, po nawrocie | | 6 415,30 PLN | | |
| | Choroba postępująca (ang. <i>Progressed disease, PD</i>) | Faza akceleracji (AP) | | 5 203,96 PLN | | |
| | | Faza kryzy blastycznej (BP) | | 22 146,49 PLN | | |
| | | Po allo-SCT, brak nawrotu | | 6 852,58 PLN | | |
| Po allo-SCT, po nawrocie | | 18 638,25 PLN | | | | |
| Kolejne linie leczenia | Tak – odsetek wykorzystania leków: | | | | | |
| | Stany kliniczne modelu | Nilotynib | Dazatynib | Ponatinib | Imatynib | Bosutynib |
| | Choroba przewlekła (CP) | 12% | 11% | 40% | 4% | 33% |
| | Choroba postępująca (PD) | 12% | 11% | 40% | 4% | 33% |
| | Po allo-SCT, brak nawrotu (CP i PD) | 8% | 3% | 6% | 3% | 2% |
| Po allo-SCT, po nawrocie (CP i PD) | 35% | 15% | 27% | 13% | 11% | |
| Dawkowanie leków | 2 tabl./d asciminibu 500 mg/d bosutynibu, 45 mg/d (lub 30 mg/d) ponatinibu, 800 mg/d (2x 400 mg) nilotynibu i 100 mg/d dazatynibu | | | | | Założenia, program B.14., [57] |
| Wyjściowa charakterystyka chorych | | vs Bosutynib | vs Ponatinib | vs Nilotynib | vs Dazatynib | ASCEMBL |
| | Odsetek kobiet | 47,8% | 65,4% | 43,6% | 47,3% | |
| | Wiek w punkcie początkowym analizy | 50,97 | 57,70 | 52,76 | 48,40 | |

Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza ekonomiczna.



| Parametr / założenie | Wartość parametru | | | | Źródło | |
|--|---|------------------|------------------------------------|------------------|---|-------------------------------|
| Horyzont czasowy | 40 lat, cykl 1 miesiąc | | | | Założenie | |
| TTT: asciminib vs bosutynib | | | Asciminib | Bosutynib | ASCEMBL | |
| | Model | Log-logistyczny | | Log-logistyczny | | |
| | Parametr skali | [Redacted] | | | | |
| | Parametr kształtu | [Redacted] | | | | |
| TTD: asciminib vs ponatynib | | | Asciminib | Ponatynib | ASCEMBL, [58] | |
| | Model | Wykładniczy | | Wykładniczy | | |
| | Parametr skali | [Redacted] | | | | |
| TTD: asciminib vs nilotynib | | | Asciminib | Nilotynib | ASCEMBL, [59] | |
| | Model | Wykładniczy | | Wykładniczy | | |
| | Parametr skali | [Redacted] | | | | |
| TTD: asciminib vs dazatynib | | | Asciminib | Dazatynib | ASCEMBL, [61] | |
| | Model | Wykładniczy | | Wykładniczy | | |
| | Parametr skali | [Redacted] | | | | |
| Korelacja OS z danymi dla leków | Zależny od MMR w 6 miesiącu OS | | | | Założenie, wyników trwającego badania <i>Haematological Malignancy Research Network</i> [75]. | |
| Wskaźniki MMR | Asciminib vs bosutynib (ASCEMBL) | | Asciminib vs ponatynib [58] | | ASCEMBL, [58], [62], założenia | |
| | Asciminib | Bosutynib | Asciminib | Ponatynib | | Asciminib vs nilotynib |
| | | | Asciminib | Nilotynib | Asciminib | Dazatynib |

| Parametr / założenie | Wartość parametru | Źródło | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|------------------------------|------------------|------------------|-----------|--|--|--------------|--------------|-----------------|-----------------------|--|--|--------------------------|--|--|-----------------------------------|--|--|--------------|--------------|-----------------|-----------------------|--|--|--------------------------|--|--|-------------------|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Wyniki allo-SCT | <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Faza przewlekła</th> <th>Faza progresywna</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">OS</td> </tr> <tr> <td>Model</td> <td>Log-normalny</td> <td>Log-logistyczny</td> </tr> <tr> <td>Parametr skali</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Parametr kształtu</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Przeżycie wolne od nawrotu</td> </tr> <tr> <td>Model</td> <td>Log-normalny</td> <td>Log-logistyczny</td> </tr> <tr> <td>Parametr skali</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Parametr kształtu</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> | | Faza przewlekła | Faza progresywna | OS | | | Model | Log-normalny | Log-logistyczny | Parametr skali | | | Parametr kształtu | | | Przeżycie wolne od nawrotu | | | Model | Log-normalny | Log-logistyczny | Parametr skali | | | Parametr kształtu | | | Jabbour 2011 [74] |
| | | Faza przewlekła | Faza progresywna | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | OS | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Model | Log-normalny | Log-logistyczny | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Parametr skali | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Parametr kształtu | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Przeżycie wolne od nawrotu | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Model | Log-normalny | Log-logistyczny | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Parametr skali | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Parametr kształtu | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| % z allo-SCT | 6,84% kończących leczenia i u których występuje progresja | Założenie, dane kanadyjskie | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ryzyko zdarzeń niepożądanych | Asciminib, bosutynib: tabela 11. Ponatynib, nilotynib, dazatynib: tabela 12. | ASCEMBL [58], [59], [62] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Wagi użyteczności stanów | CP, leczeni: 0,85 CP, po leczeniu: 0,83 AP: 0,66 BP: 0,39 Allo-SCT, bez nawrotu: 0,71 Allo-SCT, po nawrocie: 0,59 | ASCEMBL Szabo 2010 [88] [78] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Wpływ zdarzeń niepożądanych na wagi użyteczności | Tabela 15. | [77], [78], [94] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Wpływ starzenia na wagi użyteczności | Uwzględniony (tabela 16.) | [47] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

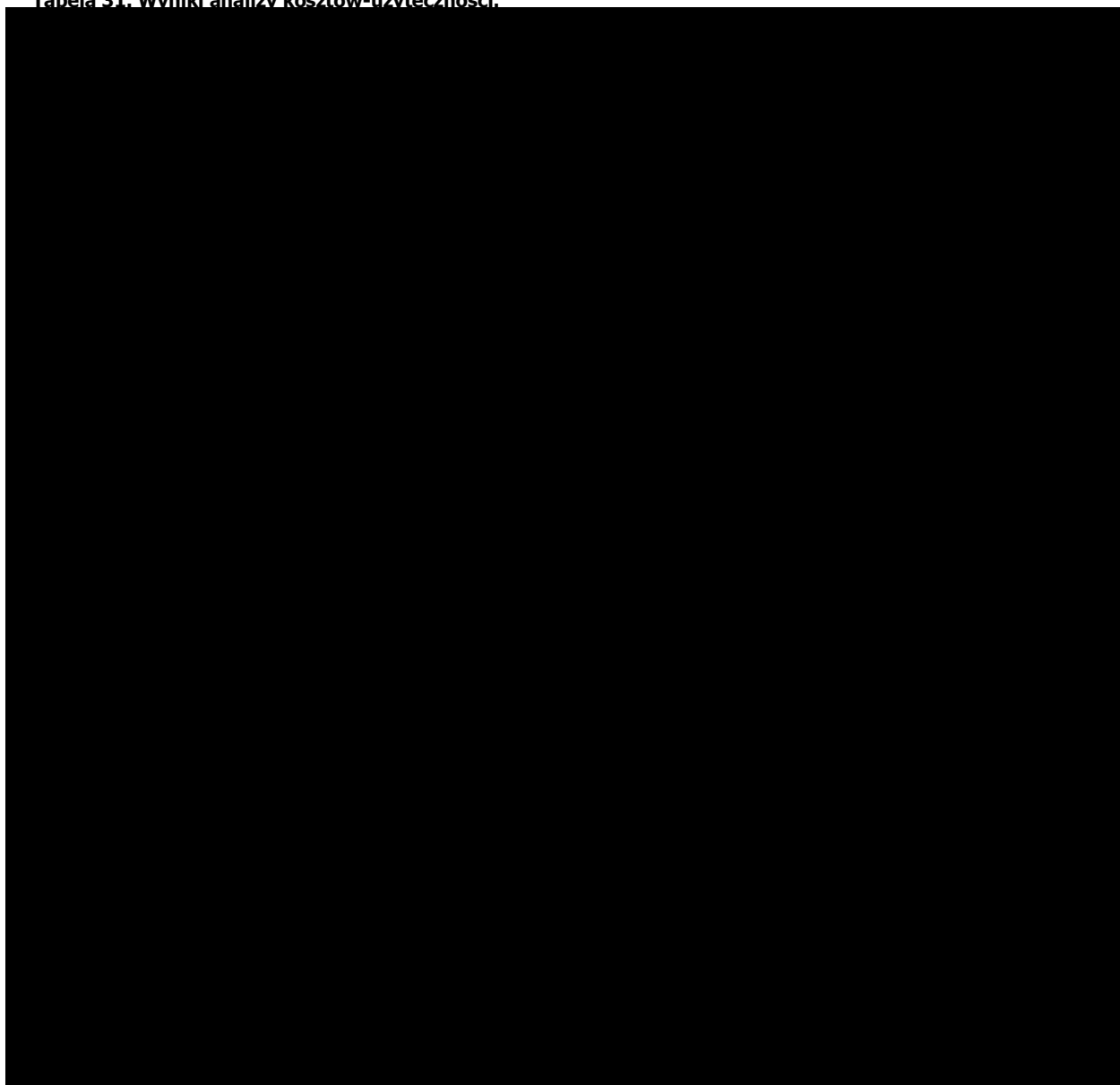
Szczegóły dotyczące ww. parametrów przedstawiono w dołączonym do niniejszego opracowania skoroszycie MS Excel zawierającym model decyzyjny.

4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

Zestawienie kosztów-konsekwencji i wyniki analizy kosztów-użyteczności stosowania produktu leczniczego Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową po niepowodzeniu leczenia 2 inhibitorów kinazy tyrozynowej, w horyzoncie trwania życia pacjenta, przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 31. Wyniki analizy kosztów-użyteczności.

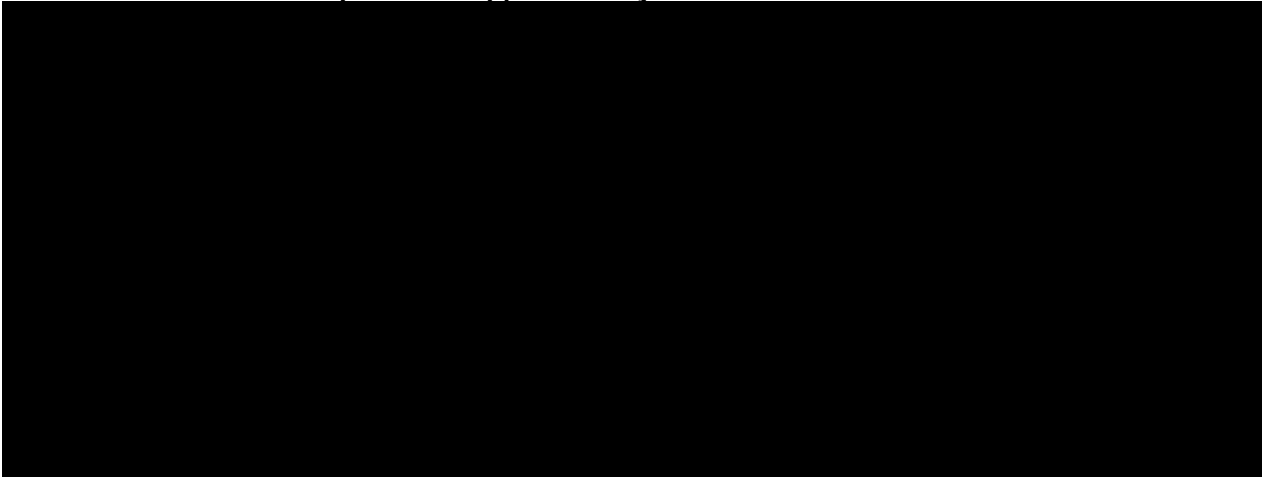




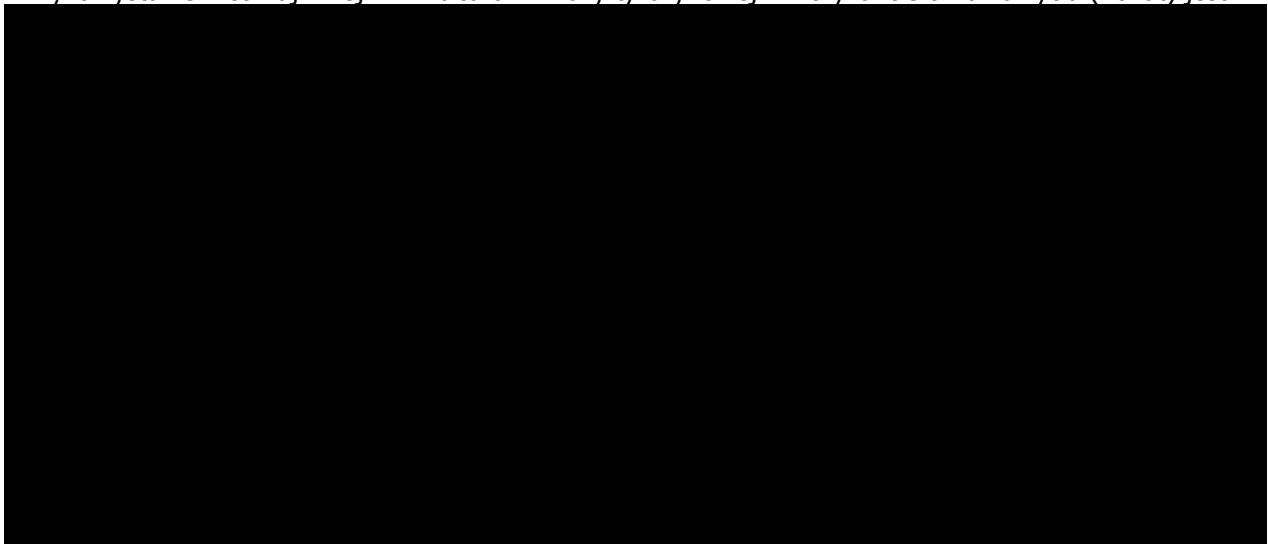
Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza ekonomiczna.



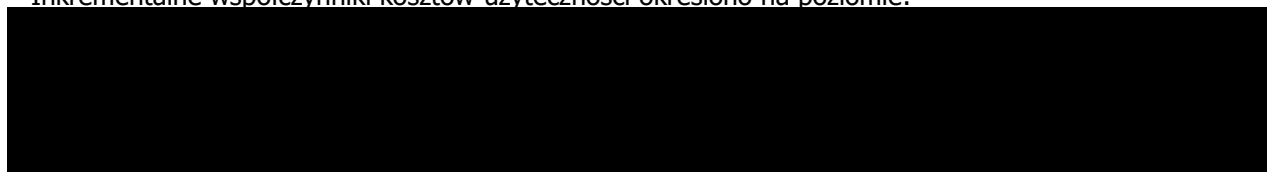
Tabela 32. Podsumowanie wyników analizy podstawowej.



W ramach analizy ekonomicznej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową po niepowodzeniu leczenia z wykorzystaniem co najmniej 2 inhibitorów kinazy tyrozynowej w horyzoncie trwania życia (40 lat) jest:



Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności określono na poziomie:



[REDACTED]

[REDACTED]

Na uwagę zasługuje fakt, iż wyniki analizy odzwierciedlają konserwatywne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego. W ramach analizy podstawowej uwzględniono opcję korelacji efektów klinicznych porównywanych interwencji z długoterminowymi wynikami zdrowotnymi zapewniającą

[REDACTED]

[REDACTED]

4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

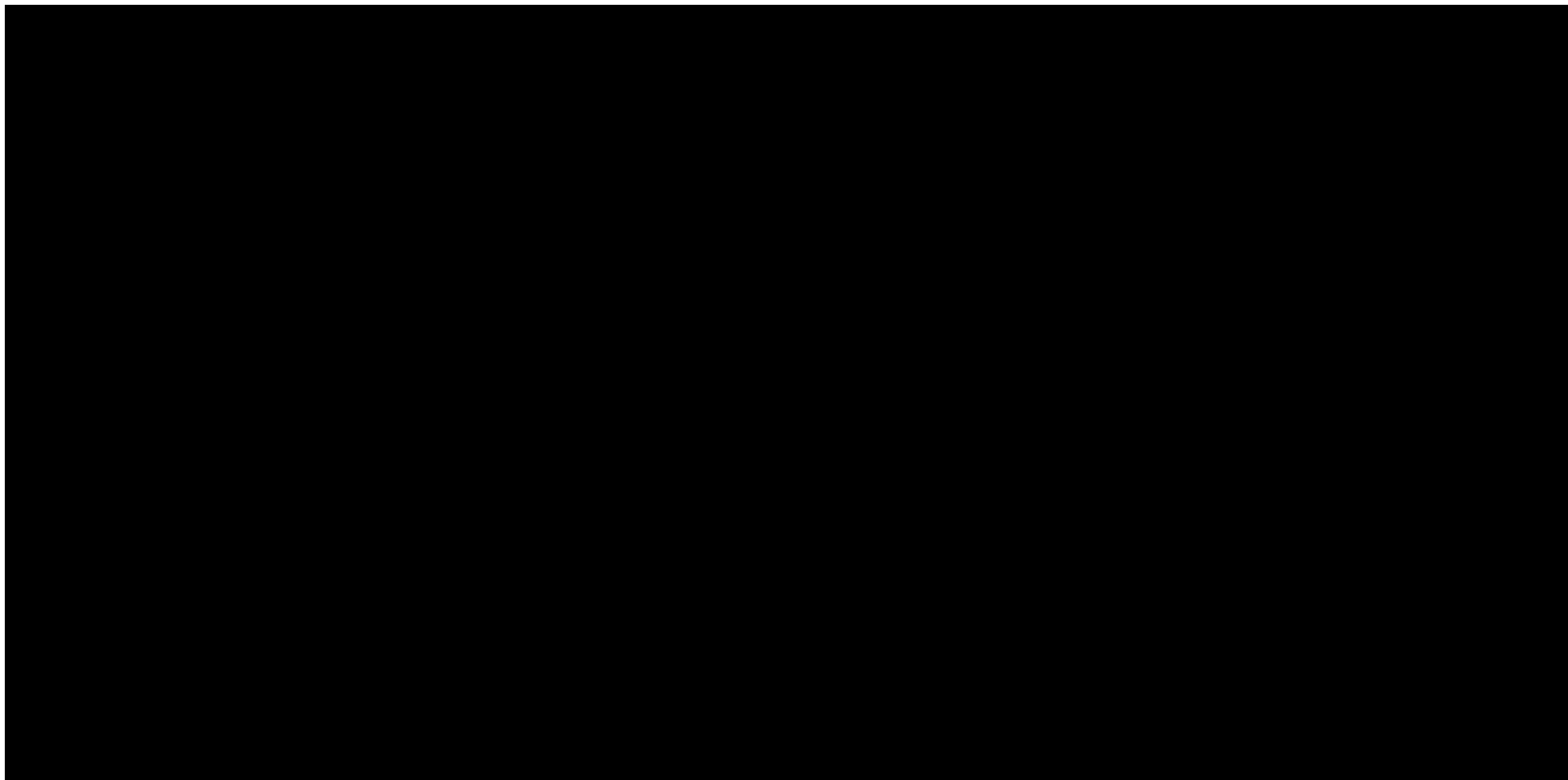
4.2.1. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Wyniki analizy wrażliwości pod postacią wszystkich istotnych punktów końcowych przedstawiono w arkuszach „SA_CUA” i „SA_CUA_plot” modeli dołączonych do niniejszego opracowania oraz w rozdziale 12.4. niniejszego opracowania.

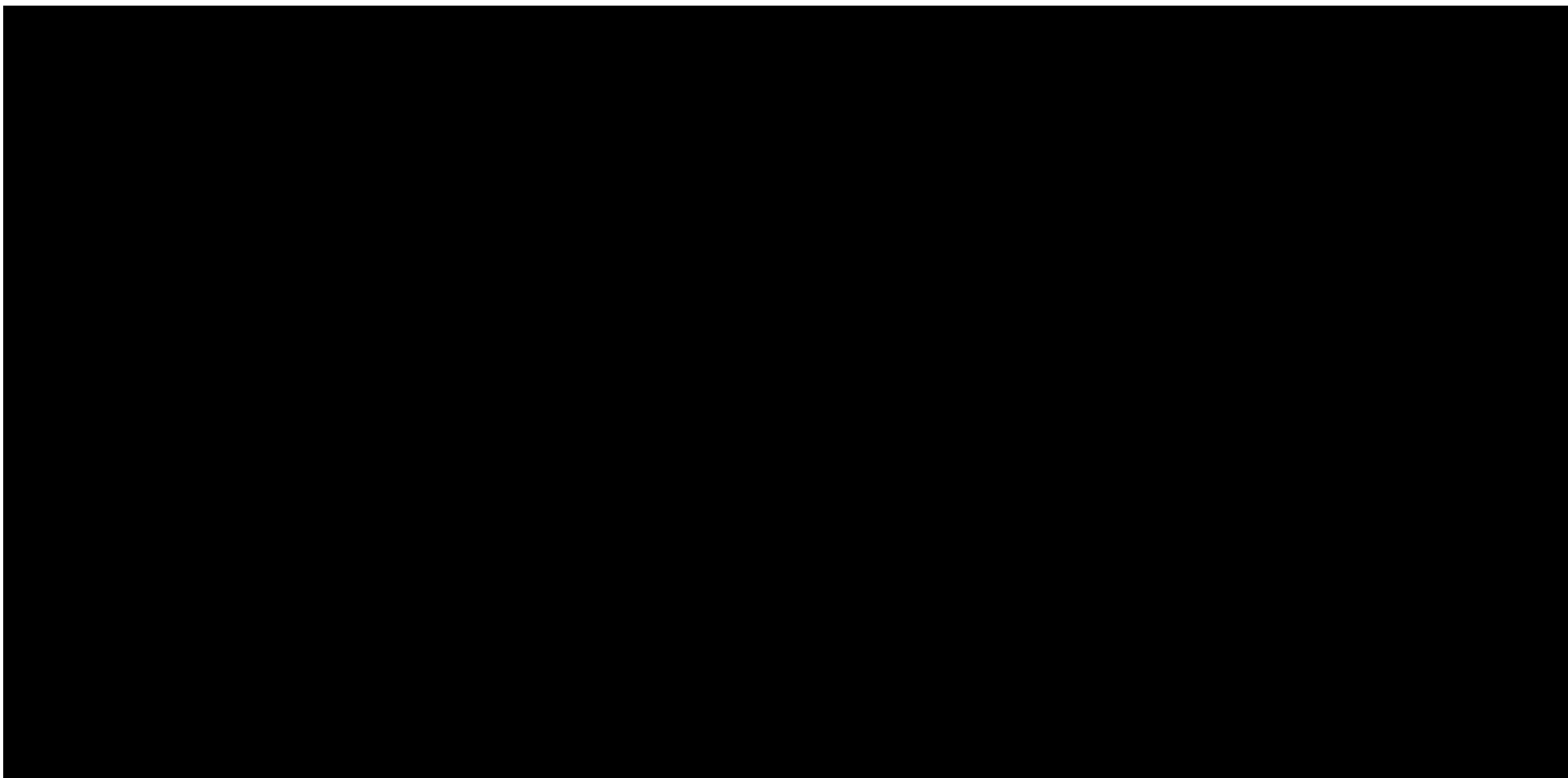
Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza ekonomiczna.

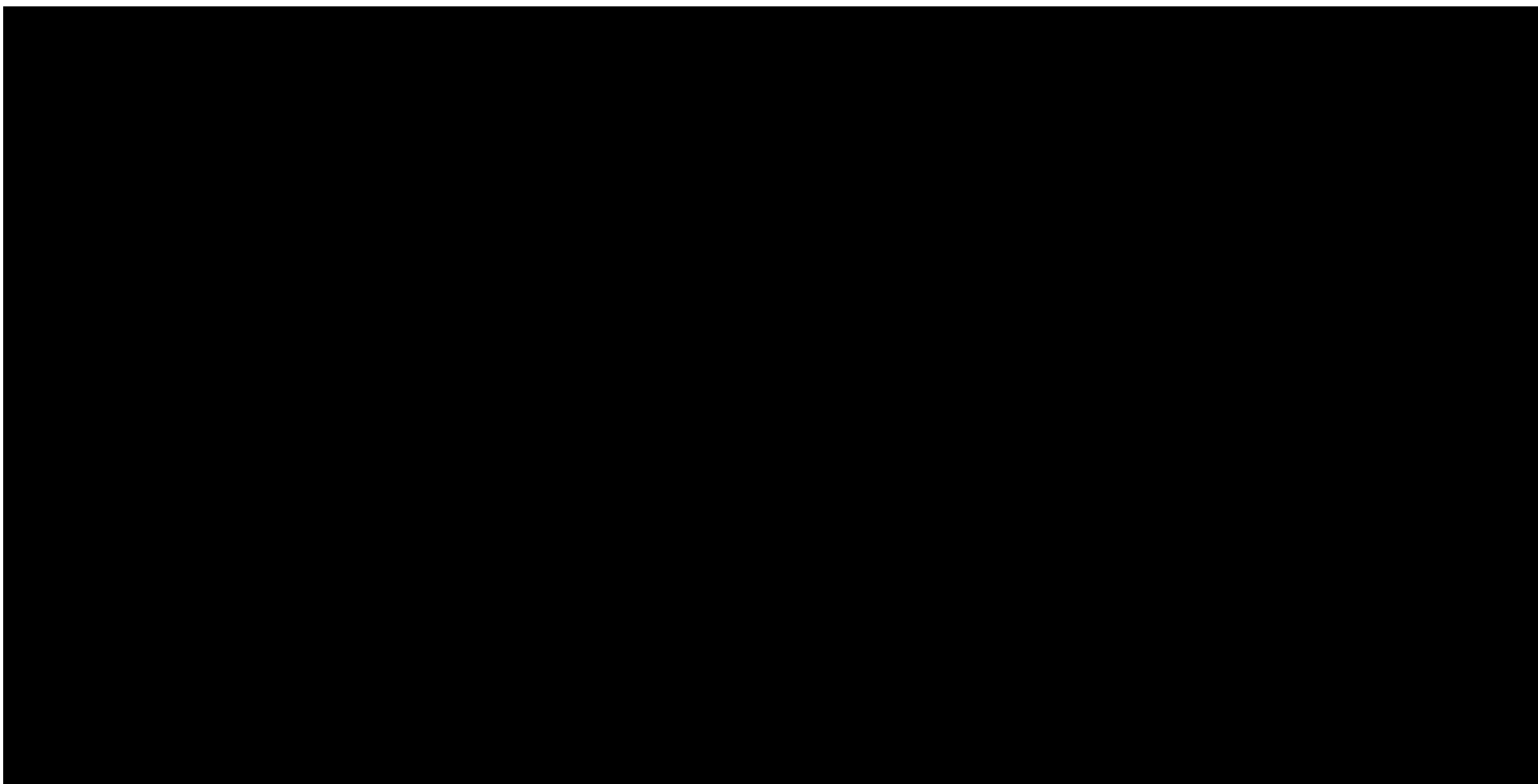


Diagramy tornado dla wartości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności przedstawiono poniżej. Przerwaną linią oznaczono próg opłacalności na poziomie 175 926 PLN za dodatkowy QALY.

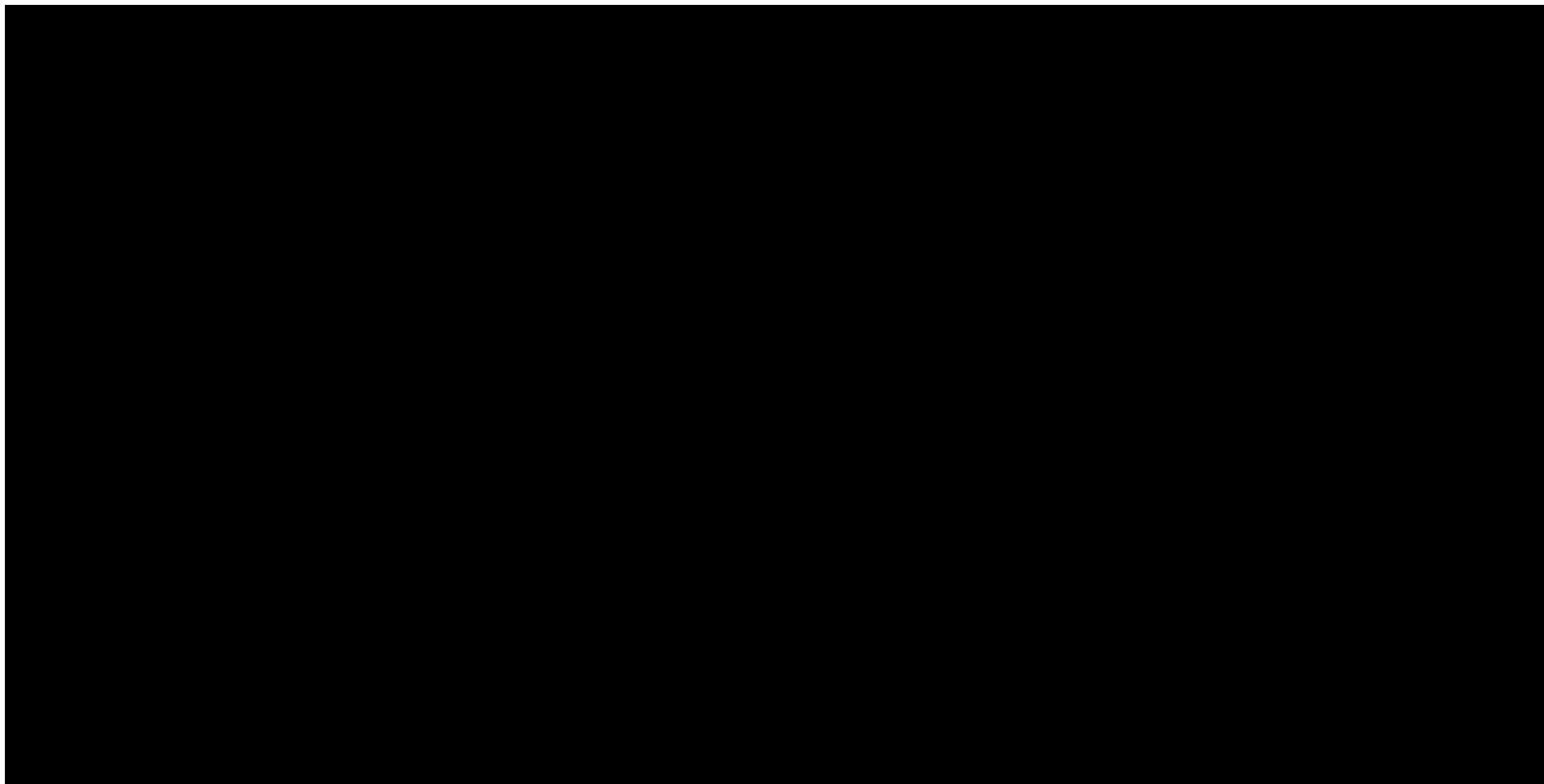


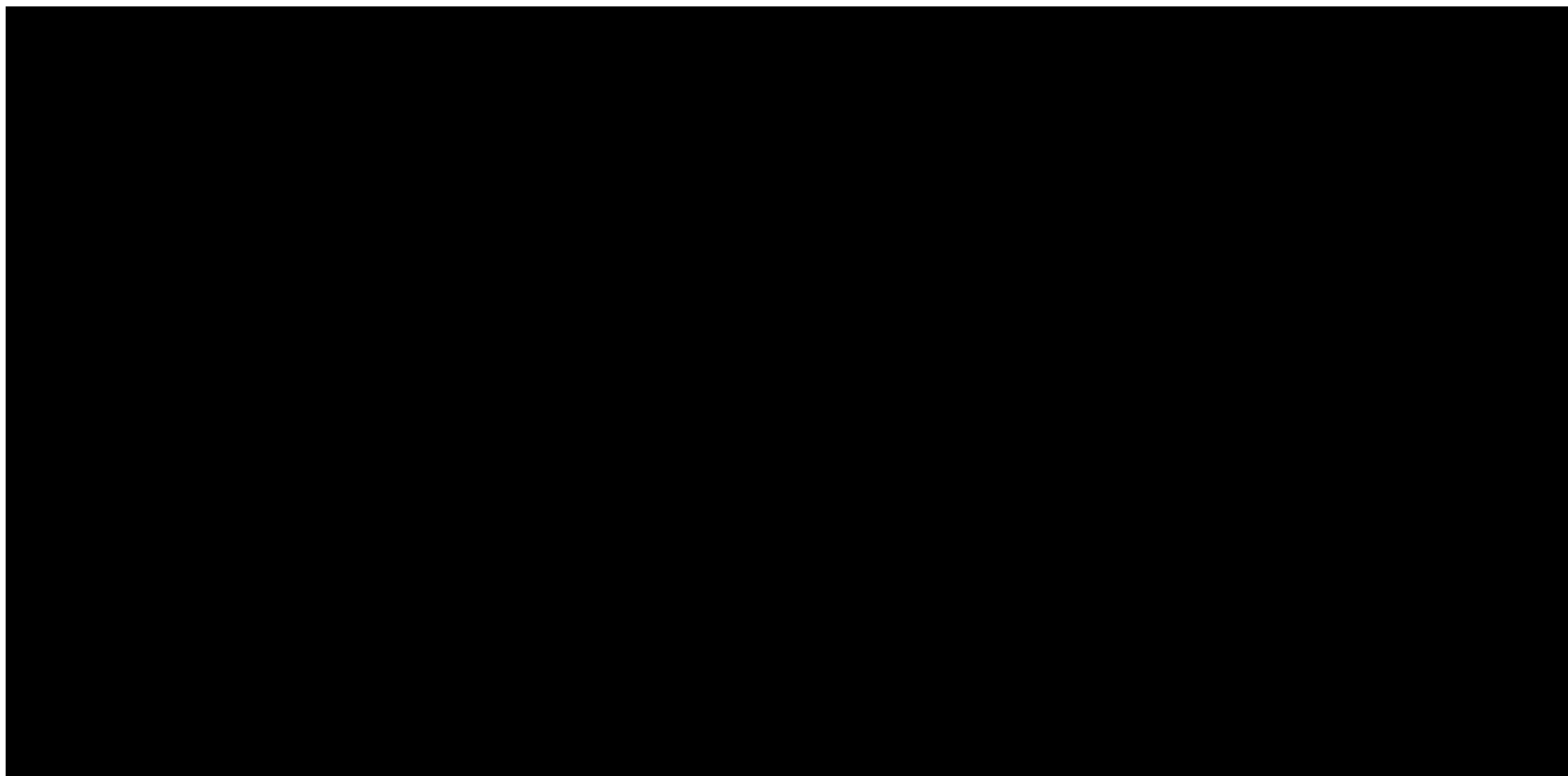
Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza ekonomiczna.



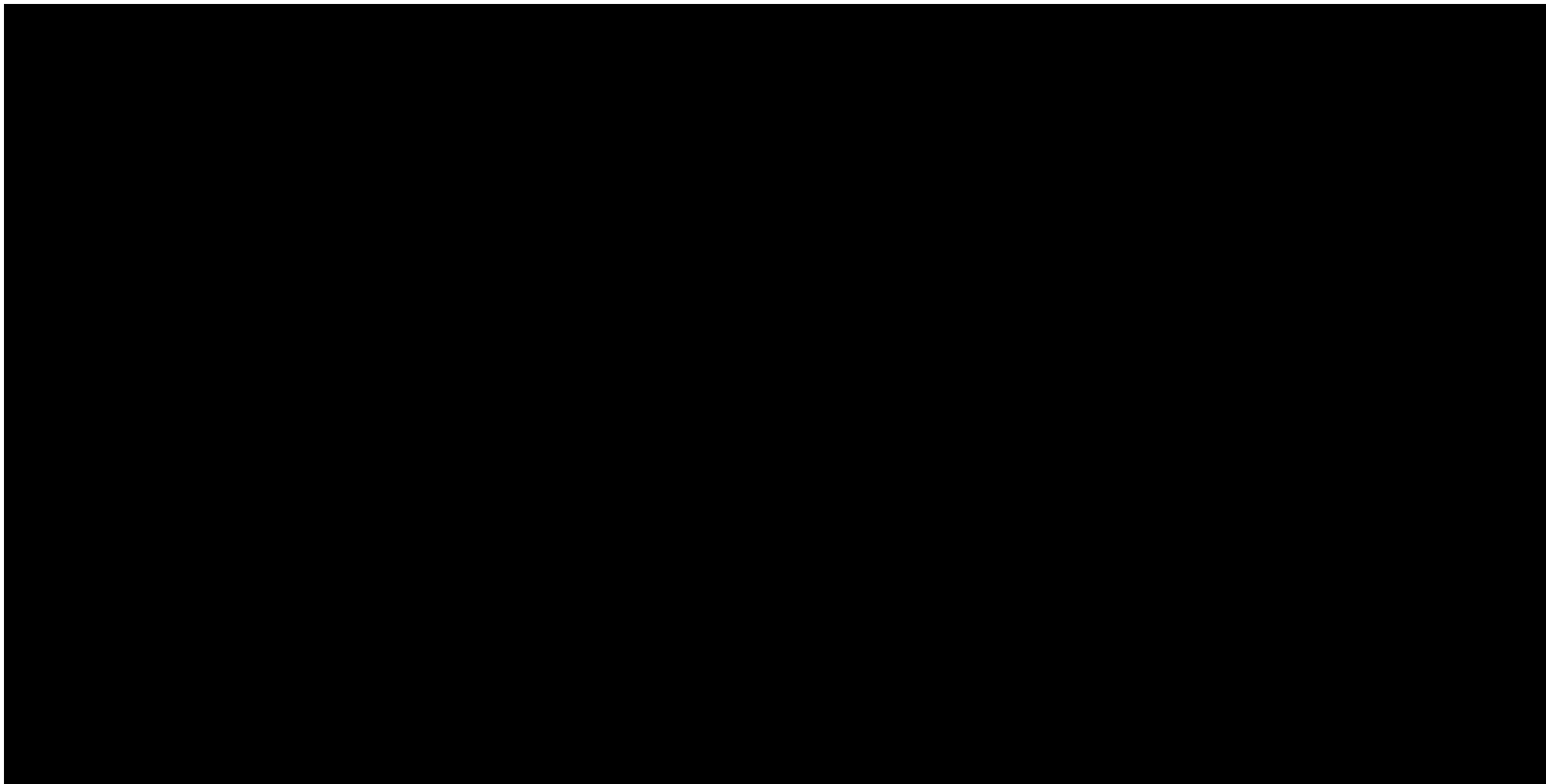


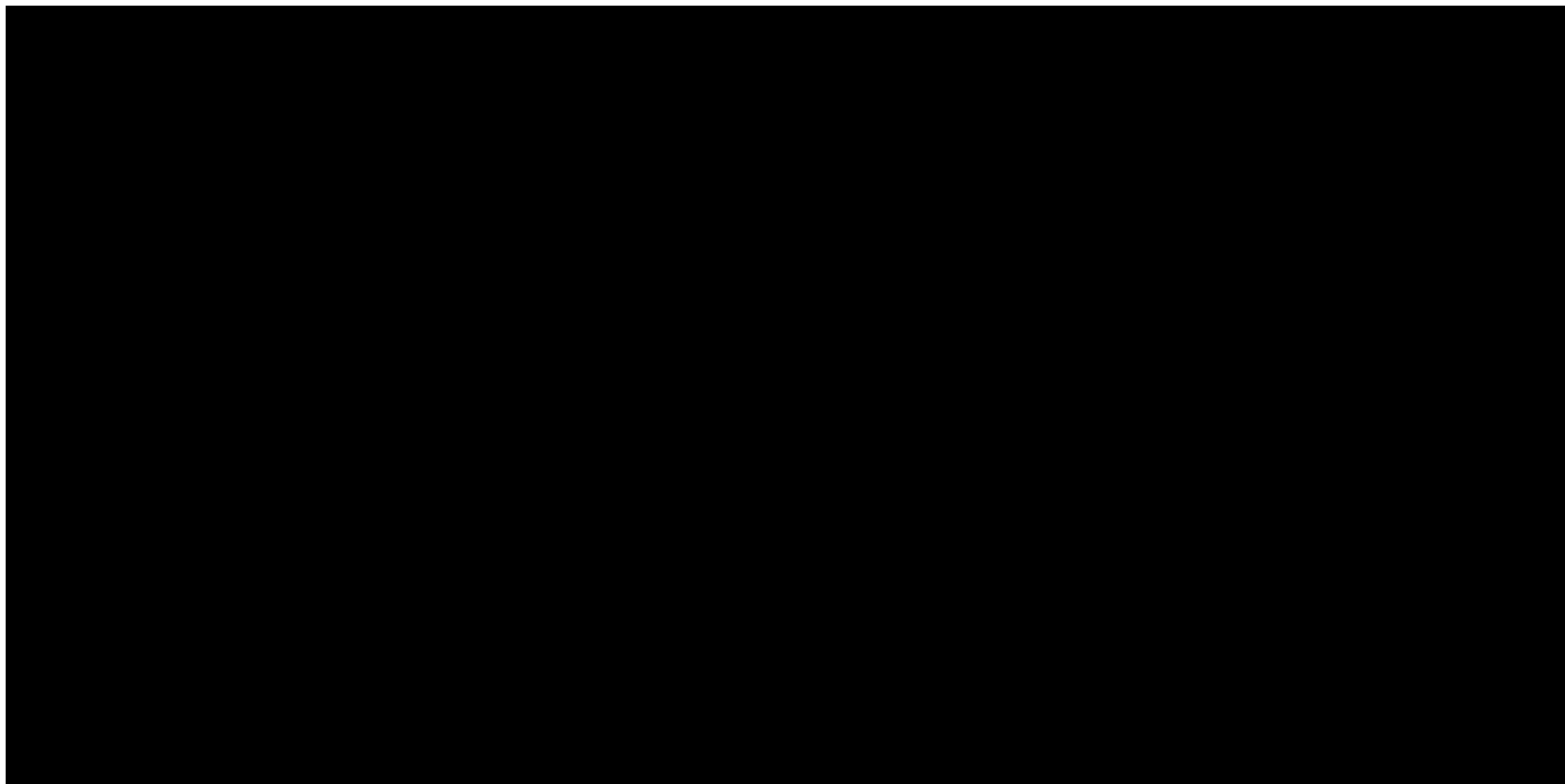
Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza ekonomiczna.



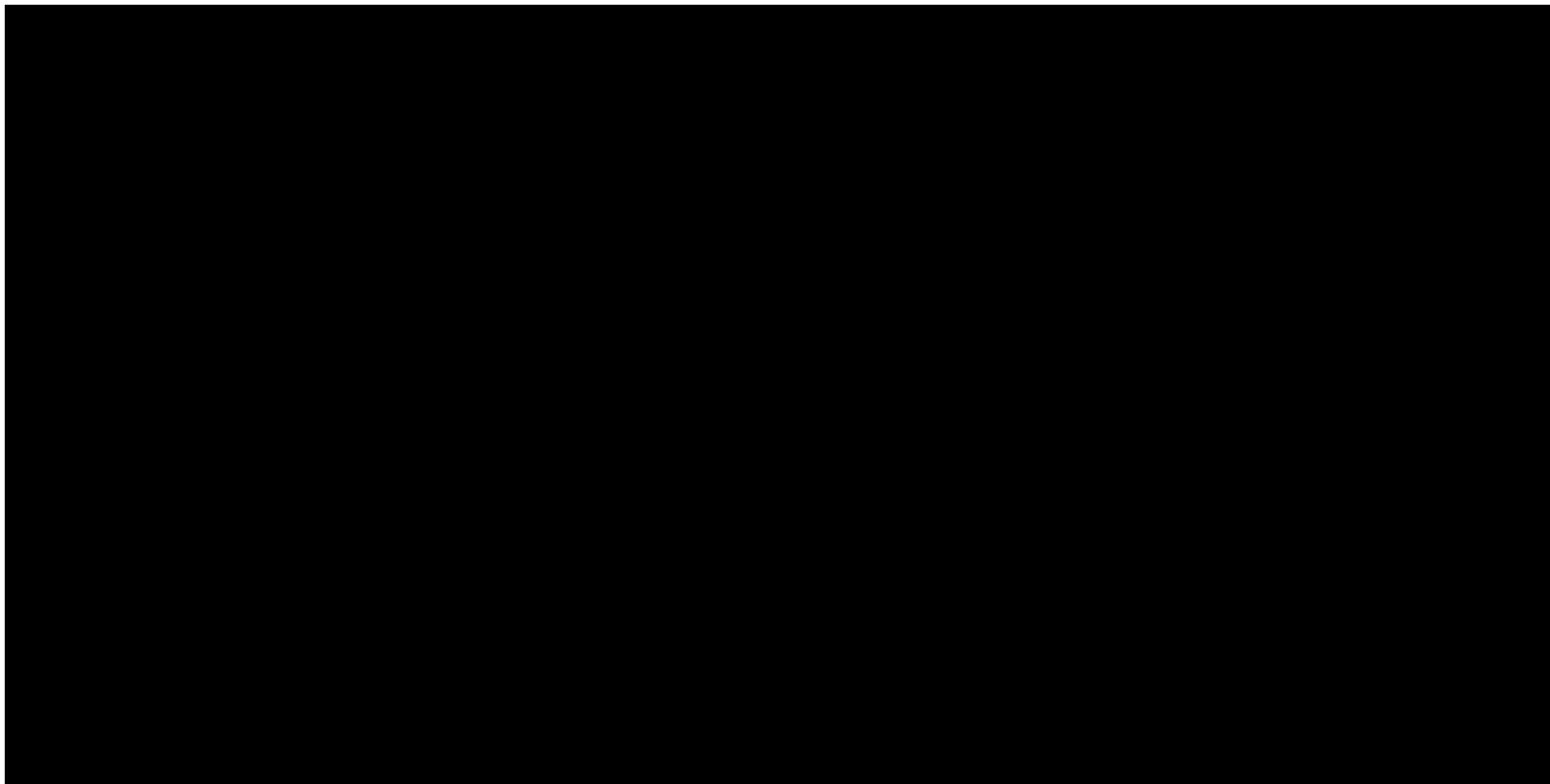


Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza ekonomiczna.

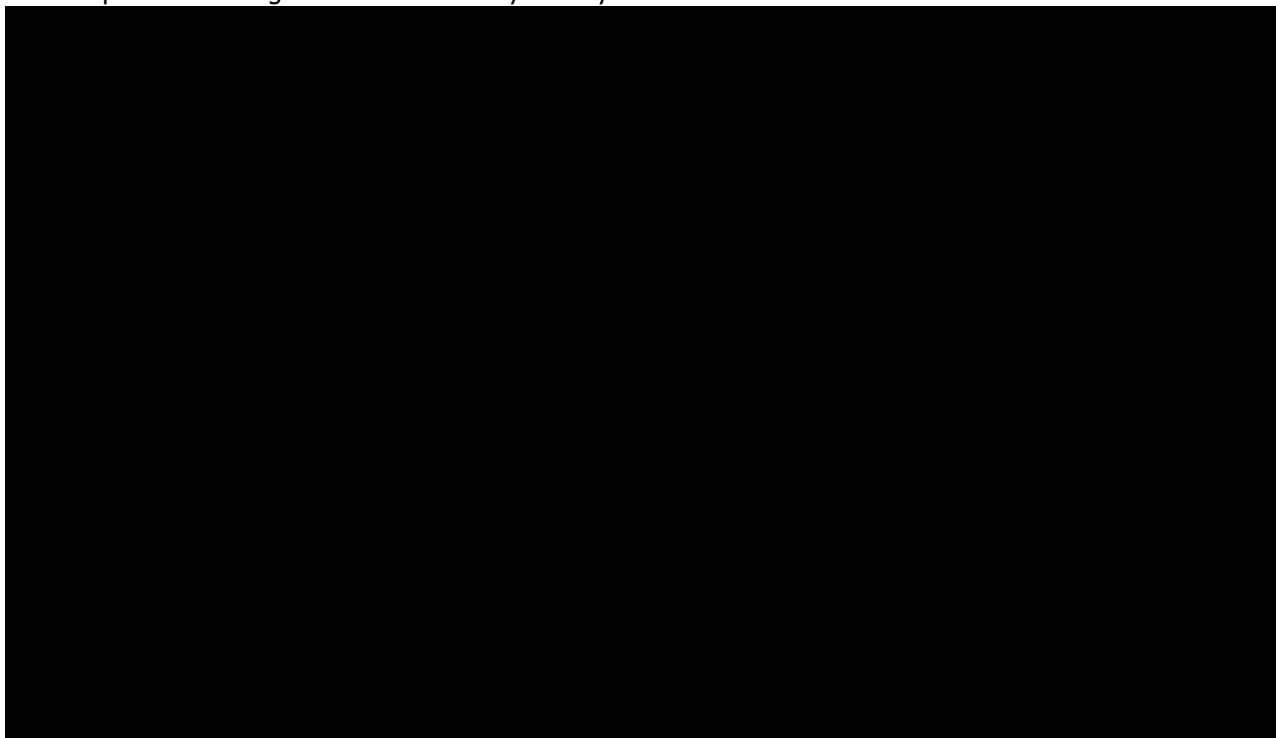




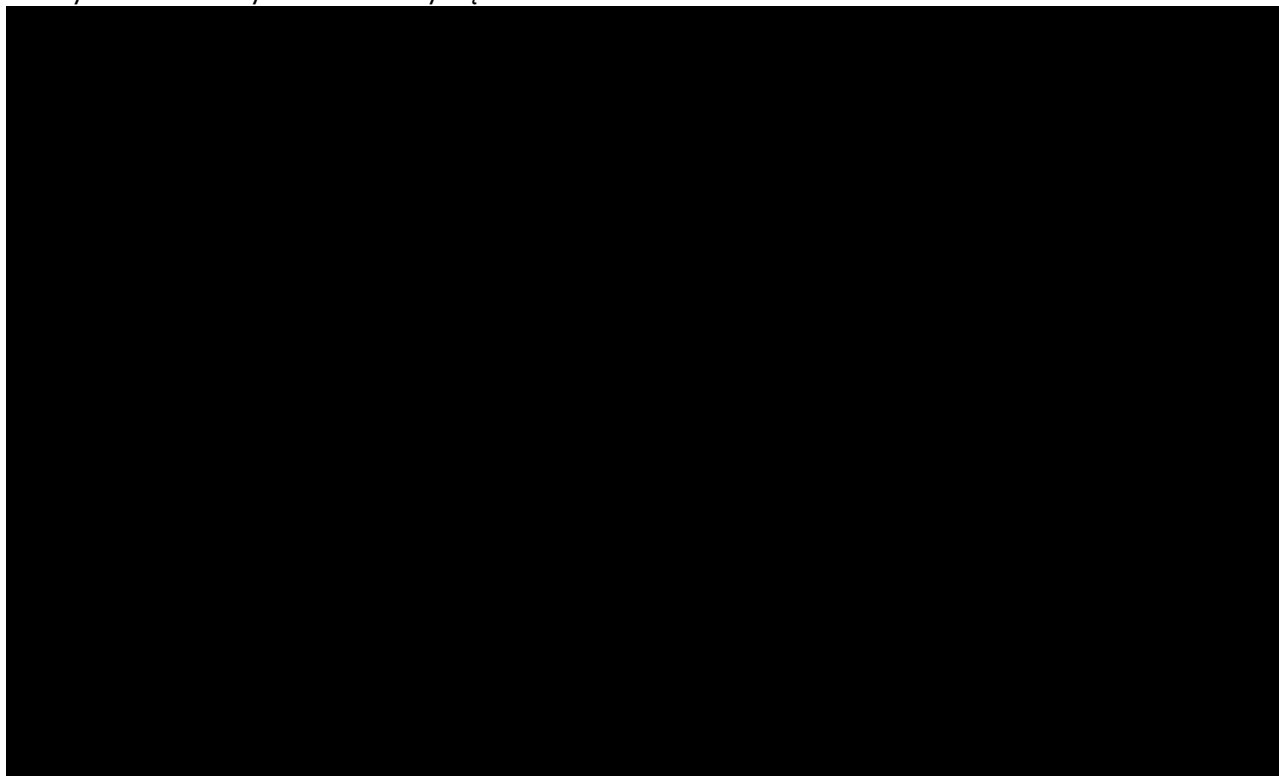
Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza ekonomiczna.



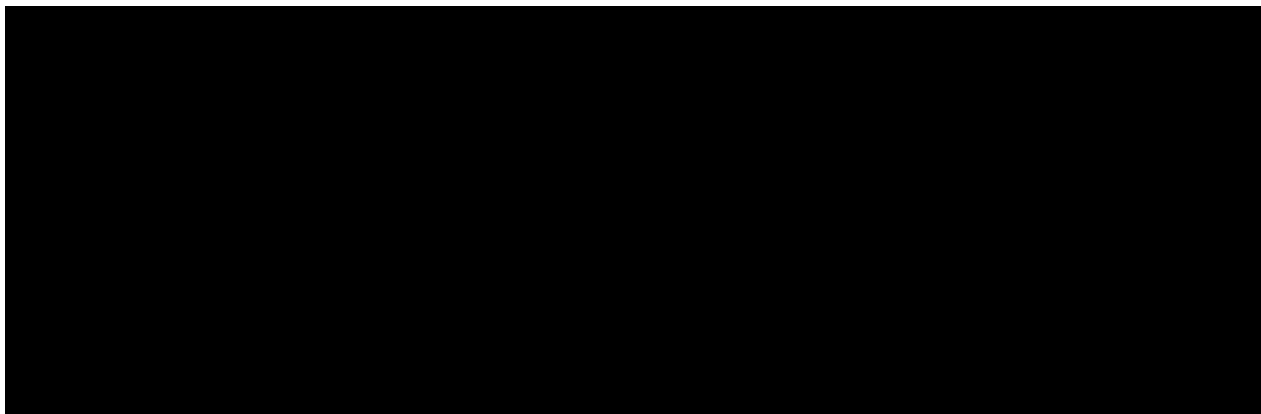
Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej. Przeprowadzono ogółem 88 scenariuszy analizy wrażliwości:



Ustalono, że najbardziej istotny wpływ na wysokość inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności miały założenia dotyczące:

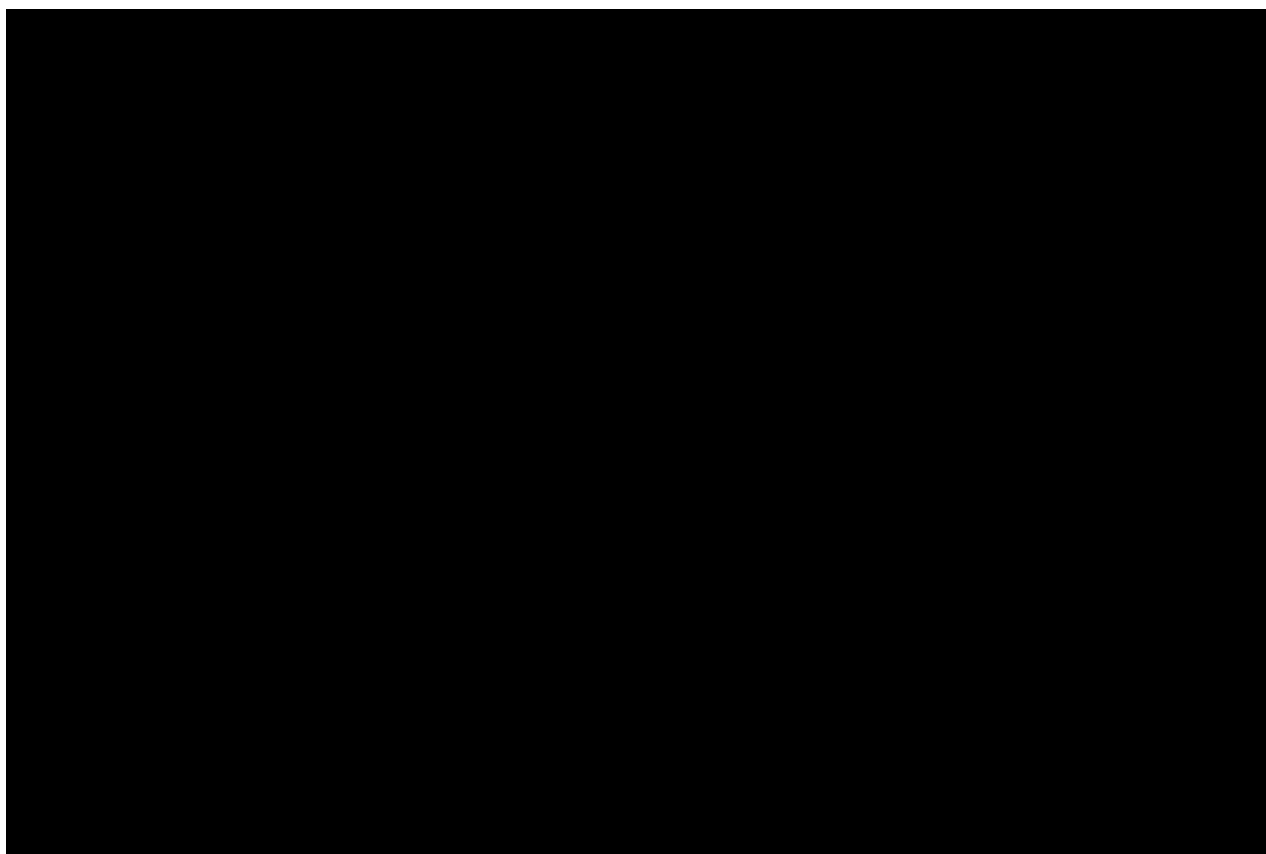


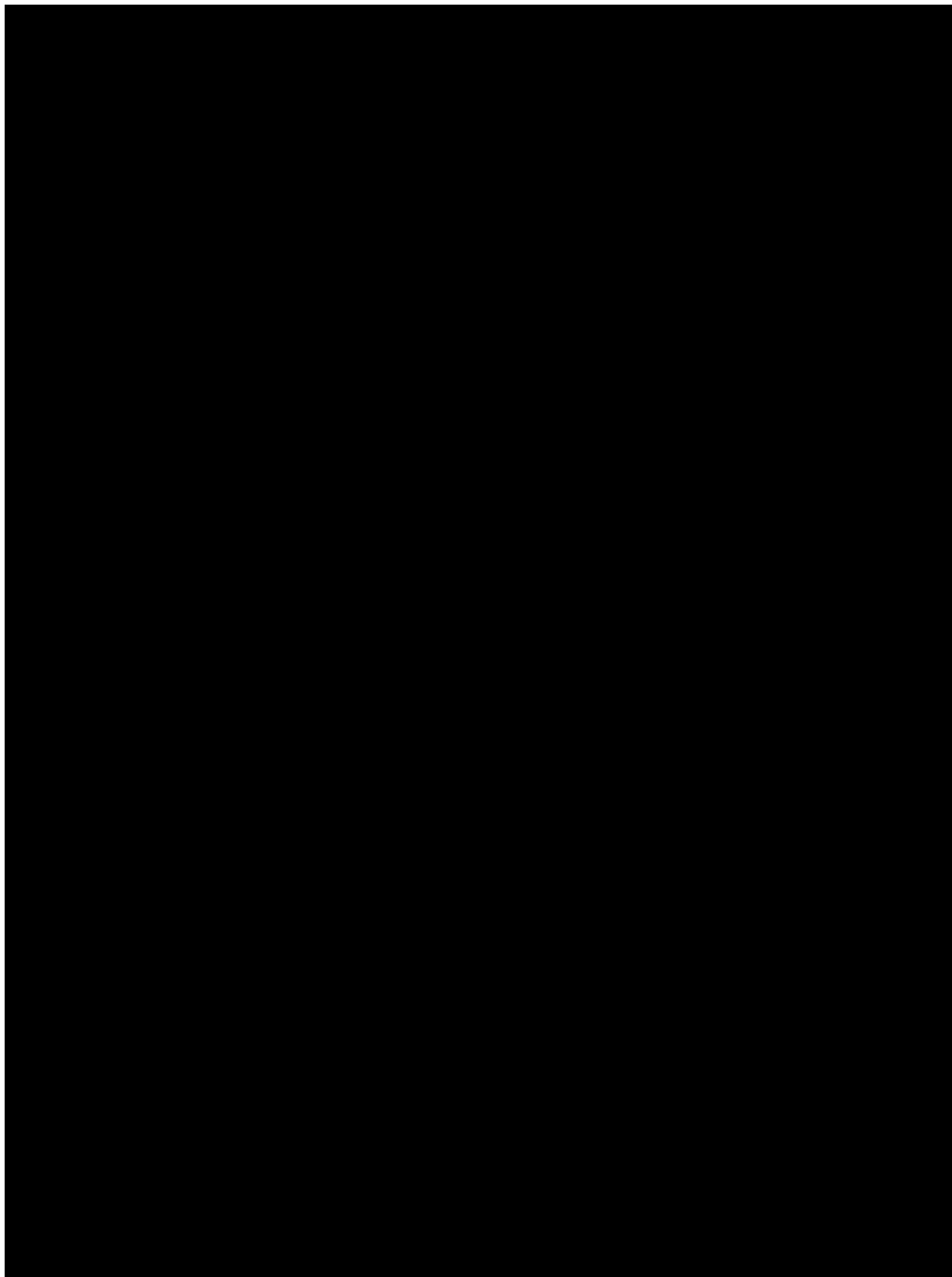
Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza ekonomiczna.



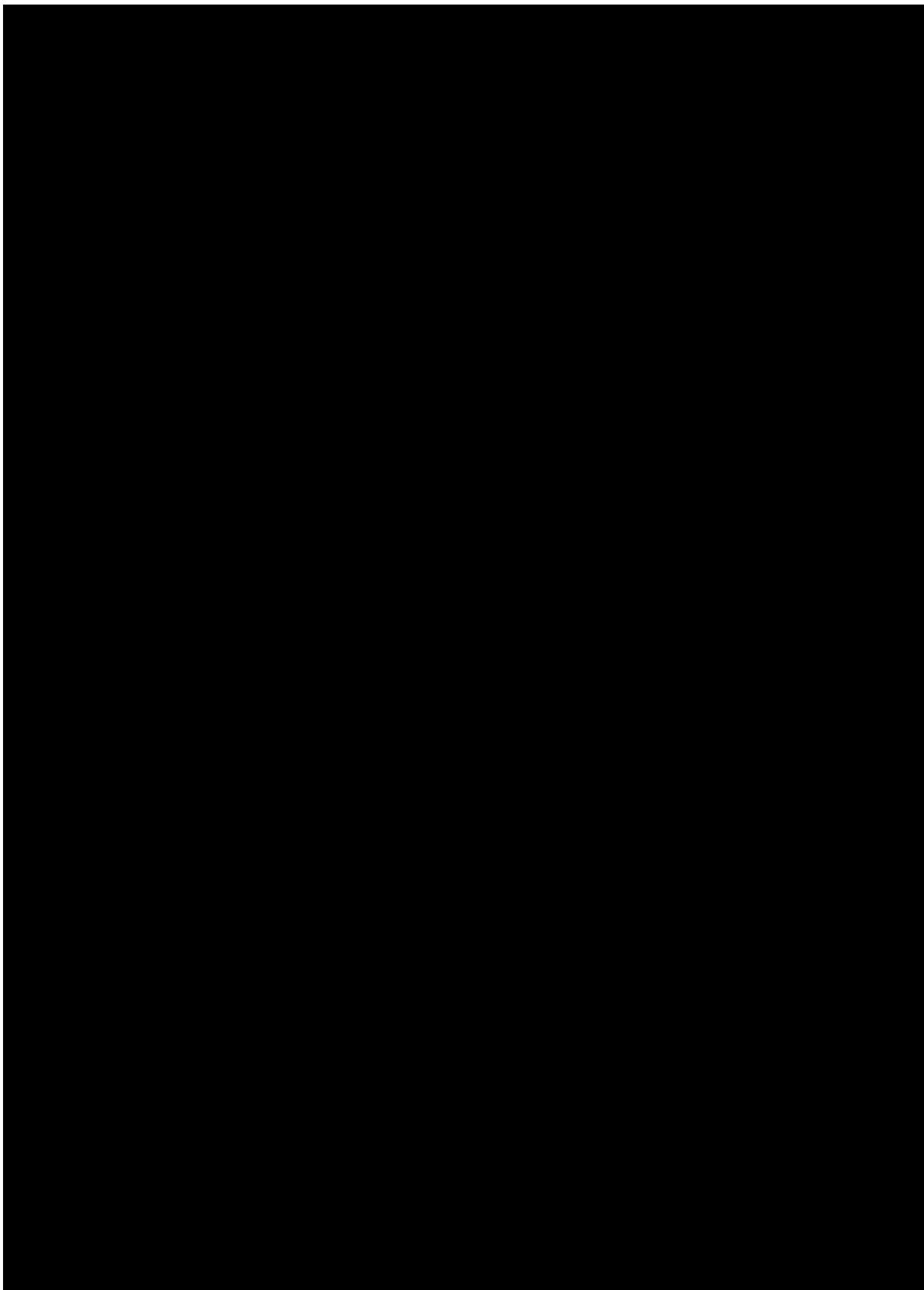
4.2.2. WYNIKI PROBABILISTYCZNEJ ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

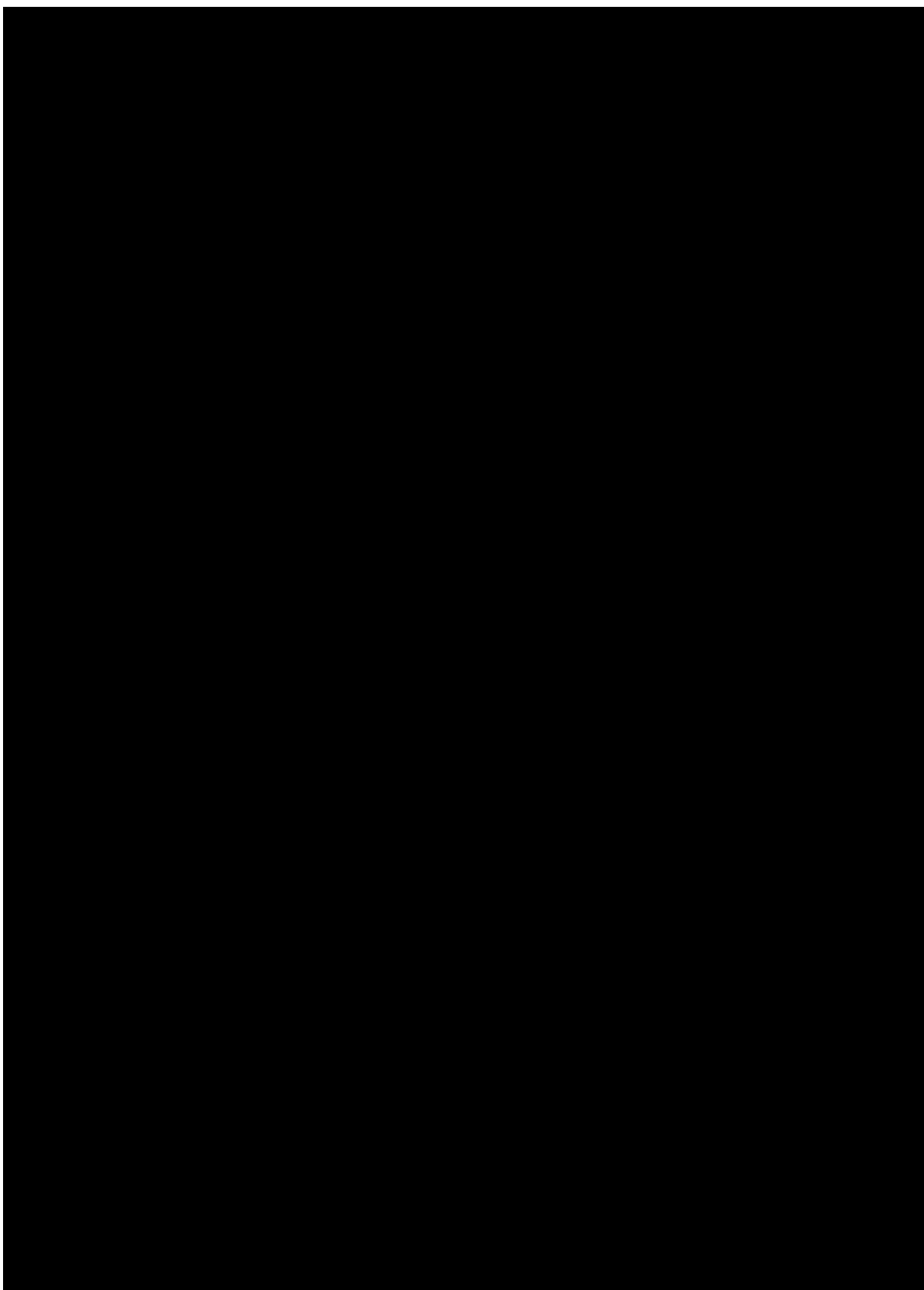
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono w arkuszach „PSA” modeli dołączonych do niniejszego opracowania oraz poniżej.

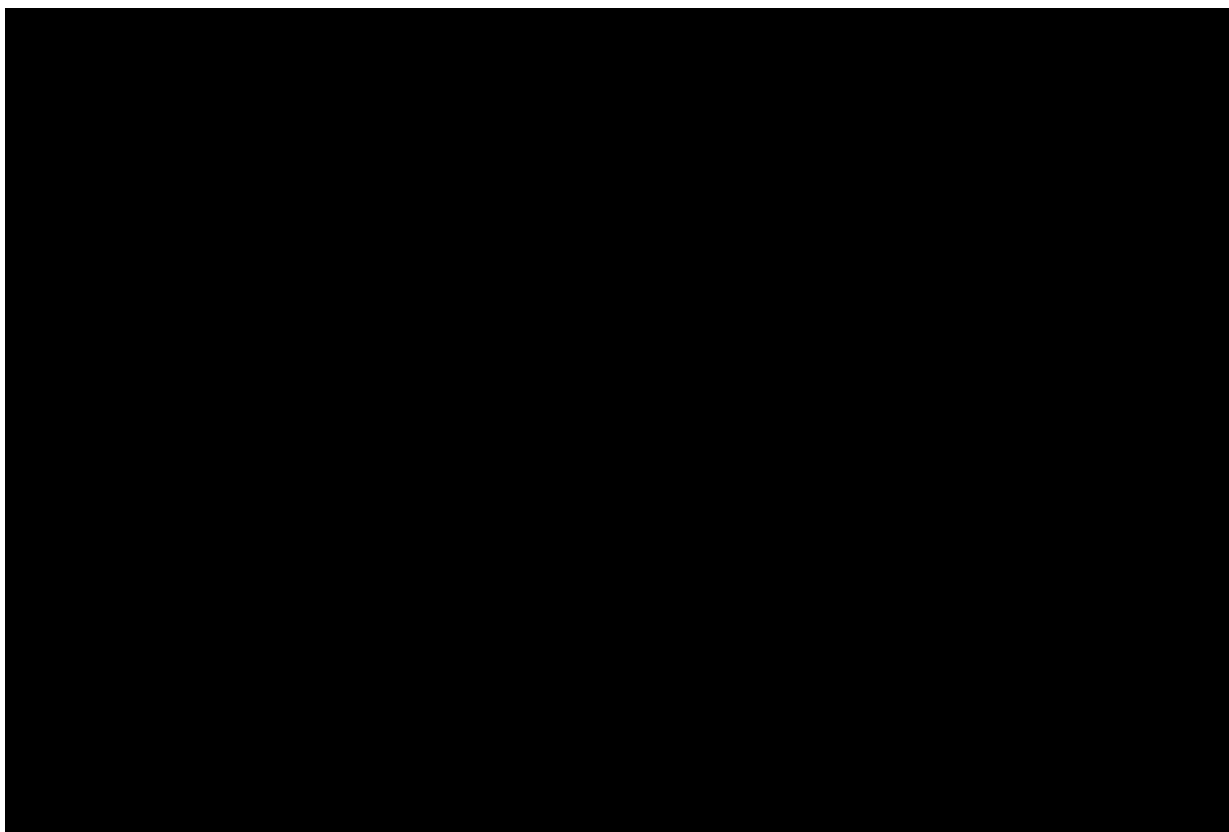




Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza ekonomiczna.



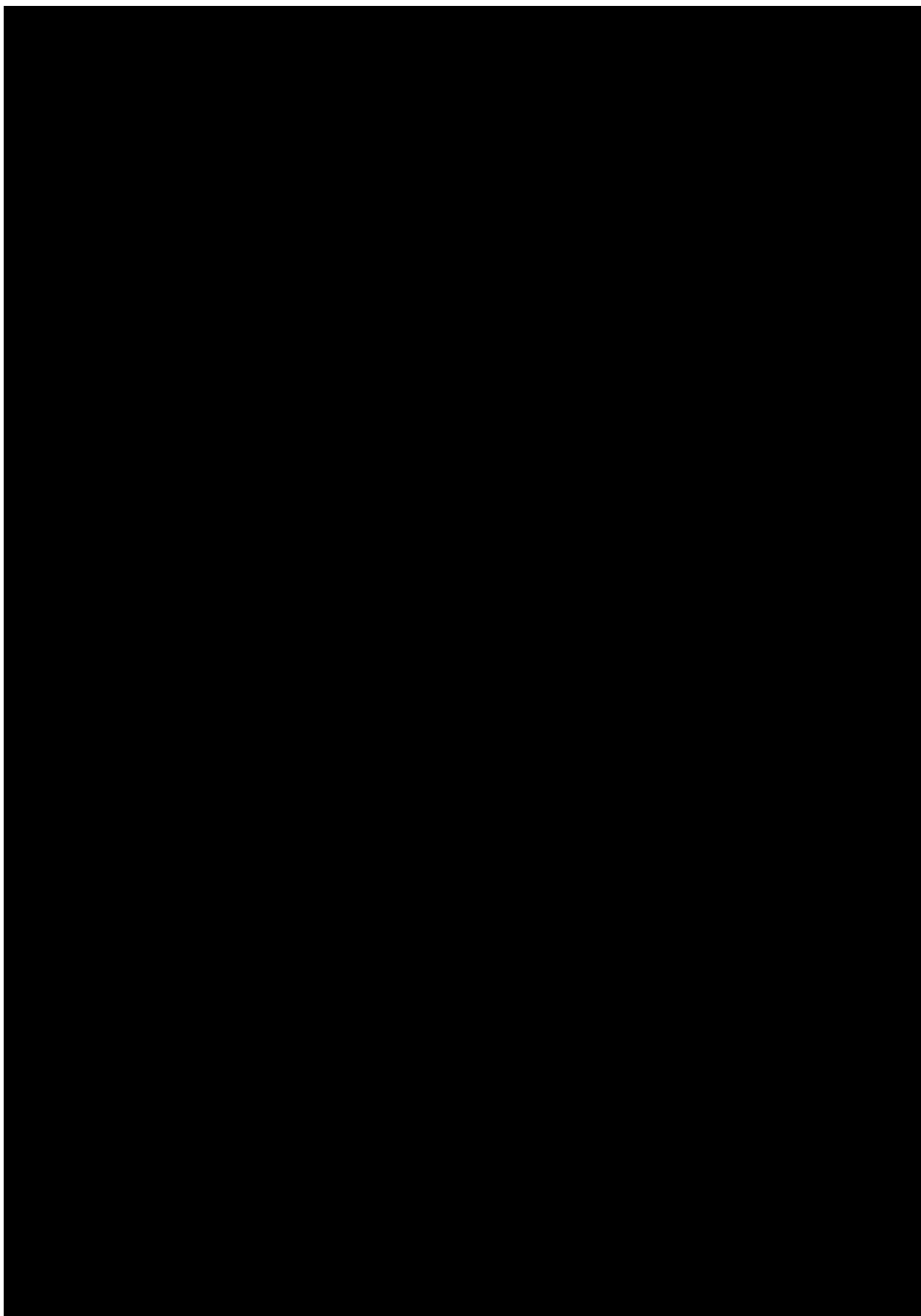




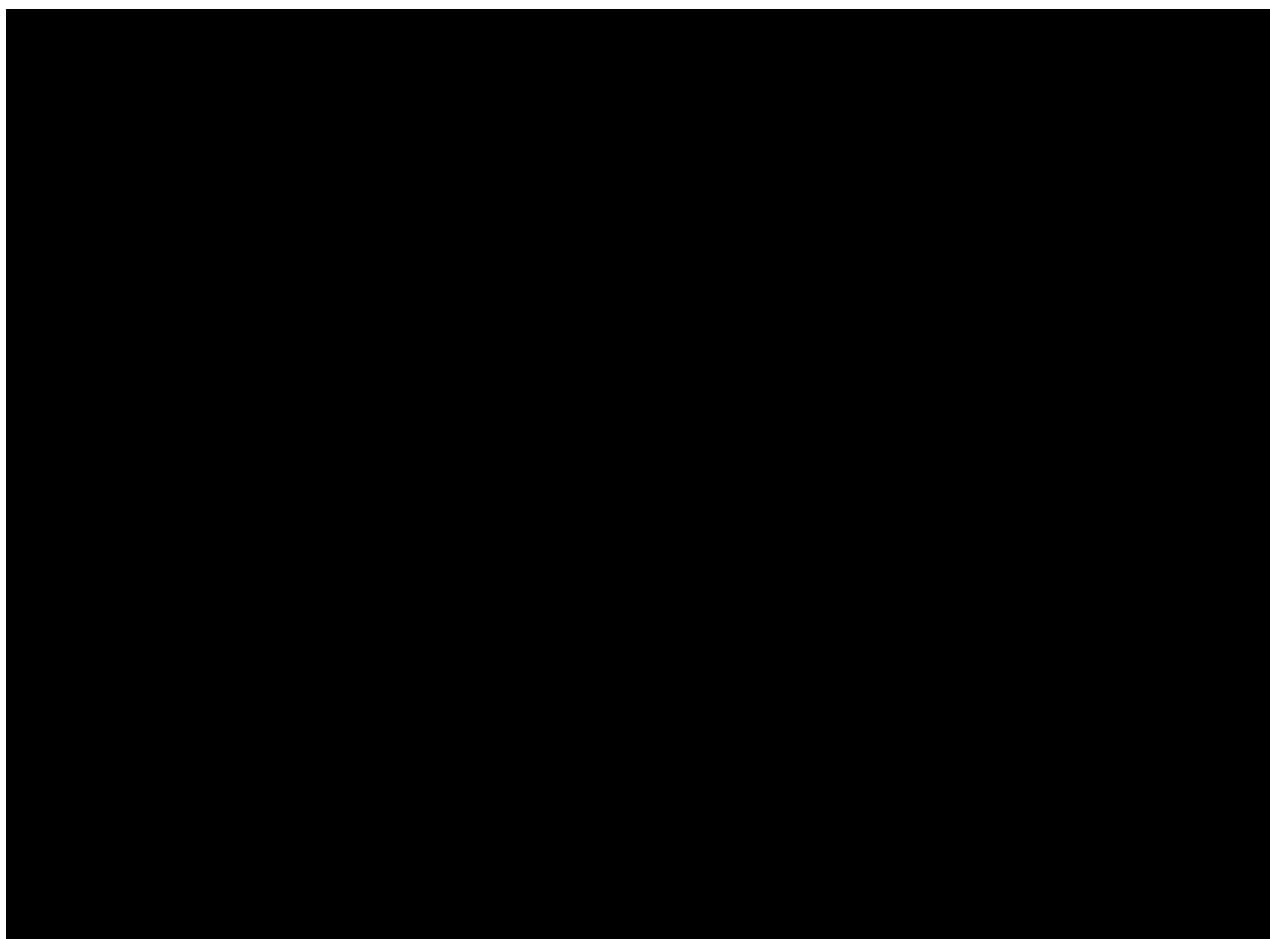
Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej przedstawiono poniżej.

Tabela 33. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej.

A large, solid black rectangular area that completely redacts the content of Table 33, which would have detailed the range of variability for the key economic analysis endpoints.



Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza ekonomiczna.



W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykazano, że prawdopodobieństwo kosztowej-użyteczności wnioskowanej technologii wynosi:



W ramach analizy wrażliwości nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej.

5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano brak dostępności długoterminowych badań klinicznych, które jednoznacznie potwierdziłyby dotychczasowe wyniki dostępnych badań, oraz brak dostępności badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z ponatynibem, nilotynibem i dazatynibem (przewaga kliniczna nad tymi komparatorami obserwowana była w ramach porównań pośrednich [41]).

Metody korelacji dostępnych determinantów skuteczności klinicznej porównywanych opcji terapeutycznych (czas leczenia, MMR lub CCyR) z długoterminowymi efektami klinicznymi (PFS, OS) również stanowią ograniczenie analizy. Niemniej jednak na uwagę zasługuje fakt, iż na podstawie analizy wrażliwości (scenariusze DSA 07 – DSA 10) ustalono, że wyniki wszystkich 4 dostępnych opcji ekstrapolacji związane były z takimi samymi wnioskami i bardzo podobnymi wynikami, w tym praktycznie taką samą ceną progową wnioskowanej technologii medycznej.

Innym ograniczeniem tej analizy było to, że niektóre dane wejściowe modelu były oparte na założeniach, ze względu na brak danych z badań lub odpowiednich publikacji dotyczących warunków polskich, na przykład odsetek wykorzystania poszczególnych opcji leczenia w kolejnych liniach został określony na podstawie danych kanadyjskich.

Ograniczeniem analizy są też informacje na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji. Brakuje informacji na temat kosztów związanych z opieką medyczną pacjentów z analizowanej populacji w Polsce (np. zależnego od odpowiedzi zużycia zasobów medycznych w długoterminowym horyzoncie czasowym).

6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA

6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA

Wykorzystany model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych. Nie zidentyfikowano błędów i nie uzyskano nieoczekiwanych wyników – walidację wewnętrzną przeprowadzono z pozytywnym wynikiem.

6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego (por. rozdział 12.2.) zidentyfikowano 2 publikacje opisujące oceny ekonomiczne asciminibu w leczeniu CML [99], [100].

Obydwa odnalezione źródła informacji stanowiły raporty z oceny modelu Wnioskodawcy przygotowane przez zagraniczne agencje HTA: brytyjską [99] i kanadyjską [100].

Model przygotowany dla warunków brytyjskich uwzględniał tylko dwie opcje ekstrapolacji dostępnych danych klinicznych: opartą na długości leczenia oraz CCyR [99]. Model dla warunków kanadyjskich został rozszerzony o dodatkowe warianty analizy i opierał się na korelacji MMR z OS [100].

Wyniki analiz przeprowadzonych w warunkach brytyjskich świadczyły, że stosowanie asciminibu jest: bardziej skuteczne, ale droższe od bosutynibu, nilotynibu i dazatynibu oraz mniej skuteczne, ale tańsze od ponatynibu [99].

Wyniki te zgodne były z wynikami analiz wrażliwości uwzględniającymi takie same metody ekstrapolacji OS, jak w przypadku modelu przedkładanego NICE [99].

Wyniki analiz przeprowadzonych w Kanadzie wskazywały na dodatkową liczbę QALY po zastosowaniu asciminibu zamiast bosutynibu wynoszącą 0,58 oraz na: dominację asciminibu nad bosutynibem (pierwsza wersja modelu przedłożonego CADTH, zawierające zawyżone koszty kolejnych linii leczenia) oraz ICUR wynoszący 207 406 CAD za dodatkowy QALY względem bosutynibu wg oszacowań analityków CADTH [100].

Przedstawione wyniki wariantu CADTH zbliżone są do wyników niniejszego modelu, który zawiera dodatkowo wszystkie niezbędne poprawki sugerowane dotychczas przez analityków zagranicznych Agencji HTA.

Nieznacznie niższa liczba dodatkowych QALY obserwowana w warunkach polskich względem warunków brytyjskich wynikała ze specyficznych dla danego kraju założeń (np. w adaptowanym modelu przystosowanym do warunków polskich wagi użyteczności osób z populacji generalnej zostały poddane korekcie w miarę starzenia się kohorty w modelu; wykorzystano bazowe prawdopodobieństwo zgonu oparte na danych dotyczących populacji generalnej Polski oraz wysokość stóp dyskontowych w Polsce).

6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

Nie zidentyfikowano dokładnych informacji (dotyczących pacjentów z populacji wskazanej we wniosku) mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich.

7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna finansowania ze środków publicznych produktu Scemblix® w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową po niepowodzeniu leczenia z wykorzystaniem co najmniej 2 inhibitorów kinazy tyrozynowej.

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji oraz dane pochodzące z badań klinicznych sponsorowanych przez Wnioskodawcę (dane dostępne autorom modelu centralnego). Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5.

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii jest bardziej skuteczne, [REDACTED]
Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziale 4.

Dostępne dowody naukowe wskazują na poprawę wyników zdrowotnych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w wyniku leczenia asciminibem w miejsce komparatorów [41]. Dostępne są bezpośrednie dowody naukowe potwierdzające przewagę kliniczną wnioskowanej technologii nad bosutynibem oraz [REDACTED]

[REDACTED] O skali korzyści klinicznych wynikających z zastosowania asciminibu w miejsce bosutynibu może świadczyć skala przedłużenia średniego czasu leczenia określona w modelowaniu na podstawie dostępnych danych klinicznych (dodatkowe [REDACTED]

Refundacja wnioskowanej technologii zapewni dostępność asciminibu wśród pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, co przy uwzględnieniu wyższej skuteczności klinicznej tej opcji terapeutycznej (co najmniej względem bosutynibu [41]), przełoży się na ogólną poprawę wyników zdrowotnych wśród tych chorych.

Efektywność kliniczna asciminibu została doceniona przez brytyjską agencję NICE, która pozytywnie zaopiniowała stosowanie tego leku w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej z dodatnim chromosomem

Philadelphia bez mutacji T315I, po zastosowaniu 2 lub więcej inhibitorów kinazy tyrozynowej u osób dorosłych, a ocenę wnioskowanej interwencji przeprowadzono jeszcze przed oficjalnym dopuszczeniem do obrotu na terenie Unii Europejskiej [99]. Biorąc pod uwagę udokumentowaną skuteczność kliniczną, refundacja asciminibu pozwoli zwiększyć gamę skutecznych i bezpiecznych opcji terapeutycznych dostępnych dla pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, w trzeciej oraz dalszych liniach terapii, tj. w grupie chorych, którzy nie odpowiadają lub nie wykazują tolerancji na aktualnie dostępne opcje terapeutyczne.

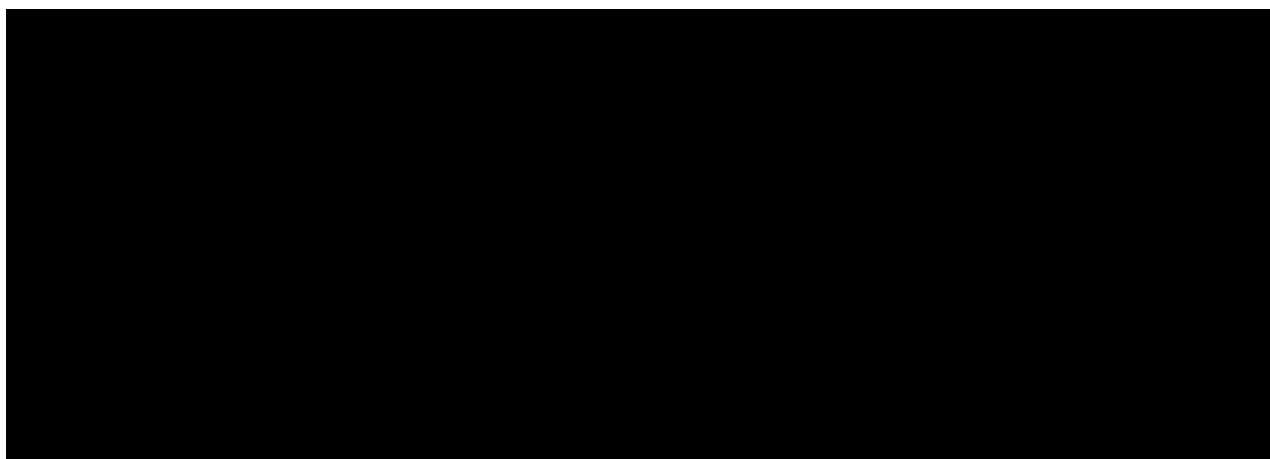
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej jest związane z poprawą wyników zdrowotnych, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Na uwagę zasługuje fakt, iż przedstawione powyżej wyniki analizy odzwierciedlają konserwatywne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego. W ramach analizy podstawowej uwzględniono opcję korelacji efektów klinicznych porównywanych interwencji z długoterminowymi wynikami zdrowotnymi zapewniającą [REDACTED]

Na podstawie analizy wrażliwości ustalono, że wyniki wszystkich 4 opcji korelacji dostępnych determinantów skuteczności klinicznej porównywanych opcji terapeutycznych [REDACTED]

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMIT, wersja 3.0, sierpień 2016. www.aotm.gov.pl (dostęp: marzec 2023).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2021 r. poz. 74.).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel OZY and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. Pharmacoeconomics. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. Population Biology: Concepts and Models. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] 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.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. Pharmacoeconomics. 2013, 31:663-675.
- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. Pharmacoeconomics. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.

- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 23 sierpnia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2016 poz. 1536.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm.
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: marzec 2023).
- [34] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. Methods Research Report. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2022 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018–2020.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2023 r.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: marzec 2023).
- [39] Katalog leków Pharmindex, <http://pharmindex.pl> (ostatnia aktualizacja: marzec 2023).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, marzec 2023 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, marzec 2023 roku.
- [42] Komunikat DGL z 05-07-2018. Wielkość kwoty refundacji i ilość 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, narastająco od stycznia do grudnia 2017 r.; www.nfz.gov.pl.
- [43] Komunikat DGL z 23-03-2017. Wielkość kwoty refundacji i ilość 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, narastająco od stycznia do grudnia 2016 r.; www.nfz.gov.pl (dane z komunikatu DGL z 14 cze 2017 dotyczą 2015 roku).
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: marzec 2023).
- [45] Holko P. Search Embase.com for economic evaluations: translation of published OVID and PubMed query (Neyt M and Chalon PX. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:1087-90). Jan 2014. DOI: 10.13140/RG.2.2.36545.66407.
- [46] GUS. Trwanie życia w 2021 r.. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2021-roku,2,16.html>
- [47] 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.
- [48] NFZ. Statystyki. 2022. <https://statystyki.nfz.gov.pl/>
- [49] Komunikat DGL z 25-06-2019. Wielkość kwoty refundacji i ilość 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, narastająco od stycznia do grudnia 2018 r.; www.nfz.gov.pl.
- [50] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for the treatment of recurrent ovarian cancer: A Multiple Technology Appraisal. *Health Technol Assess* 2015;19(7).
- [51] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics*. 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [52] Glick H, Doshi J. Evaluating sampling uncertainty in cost-effectiveness analysis: statistical considerations in economic evaluations. ISPOR 16th Annual International Meeting, May 2011. <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/documents/3.ispor.uncertainty.052211.pdf>

- [53] Holko P. VBA function to estimate Fieller's method confidence intervals for incremental cost-effectiveness ratios (ICER) and confidence intervals for incremental net monetary benefit (INMB). 11/2016, Language: VBA Excel, DOI: 10.13140/RG.2.2.27988.40323
- [54] Stata Programs: Sampling Uncertainty for Cost-Effectiveness (Revised 07/21/15). <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/stat-cicer.htm> (ostatnia aktualizacja: wrzesień 2022).
- [55] Cortes J, Lang F. Third-line therapy for chronic myeloid leukemia: current status and future directions. *J Hematol Oncol*. 2021 Mar 18;14(1):44. doi: 10.1186/s13045-021-01055-9. PMID: 33736651; PMCID: PMC7976694.
- [56] Réa D, Mauro MJ, Boquimpani C, Minami Y, Lomaia E, Voloshin S, Turkina A, Kim DW, Apperley JF, Abdo A, Fogliatto LM, Kim DDH, le Coutre P, Saussele S, Annunziata M, Hughes TP, Chaudhri N, Sasaki K, García-Gutiérrez V, Cortes JE, Aimone P, Allepuz A, Quenet S, Bédoucha V, Hochhaus A. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood*. 2021 Nov 25;138(21):2031-2041. doi: 10.1182/blood.2020009984. PMID: 34407542.
- [57] Charakterystyka produktu leczniczego Scemblix. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/scemblix-epar-product-information_pl.pdf
- [58] Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre PD, Paquette R, Chuah C, Nicolini FE, Apperley JF, Khoury HJ, Talpaz M, DeAngelo DJ, Abruzzese E, Rea D, Baccarani M, Müller MC, Gambacorti-Passerini C, Lustgarten S, Rivera VM, Haluska FG, Guilhot F, Deininger MW, Hochhaus A, Hughes TP, Shah NP, Kantarjian HM. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*. 2018 Jul 26;132(4):393-404. doi: 10.1182/blood-2016-09-739086. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29567798; PMCID: PMC6071555.
- [59] Giles FJ, Abruzzese E, Rosti G, Kim DW, Bhatia R, Bosly A, Goldberg S, Kam GL, Jagasia M, Mendrek W, Fischer T, Facon T, Dünzinger U, Marin D, Mueller MC, Shou Y, Gallagher NJ, Larson RA, Mahon FX, Baccarani M, Cortes J, Kantarjian HM. Nilotinib is active in chronic and accelerated phase chronic myeloid leukemia following failure of imatinib and dasatinib therapy. *Leukemia*. 2010 Jul;24(7):1299-301. doi: 10.1038/leu.2010.110. Epub 2010 Jun 3. PMID: 20520639; PMCID: PMC3078756.
- [60] Ibrahim AR, Paliompeis C, Bua M, Milojkovic D, Szydło R, Khorashad JS, Foroni L, Reid A, de Lavallade H, Rezvani K, Dazzi F, Apperley JF, Goldman JM, Marin D. Efficacy of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) as third-line therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase who have failed 2 prior lines of TKI therapy. *Blood*. 2010 Dec 16;116(25):5497-500. doi: 10.1182/blood-2010-06-291922. Epub 2010 Sep 10. PMID: 20833982; PMCID: PMC6143154.
- [61] Russo Rossi A, Breccia M, Abruzzese E, Castagnetti F, Luciano L, Gozzini A, Annunziata M, Martino B, Stagno F, Cavazzini F, Tiribelli M, Visani G, Pregno P, Musto P, Fava C, Sgherza N, Albano F, Rosti G, Alimena G, Specchia G. Outcome of 82 chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or dasatinib after failure of two prior tyrosine kinase inhibitors. *Haematologica*. 2013 Mar;98(3):399-403. doi: 10.3324/haematol.2012.064337. Epub 2012 Jul 16. PMID: 22801965; PMCID: PMC3659922.
- [62] Tan J, Xue M, Pan J, Cen J, Qi X, Liu P, Zhao X, Wu P, Wang Q, Liu D, Liu Y, Chen S, Wang Z. Responses to Dasatinib as a Second- and Third-Line Tyrosine Kinase Inhibitor in Chronic Phase Chronic Myeloid Leukaemia Patients. *Acta Haematol*. 2019;142(2):79-86. doi: 10.1159/000495335. Epub 2019 May 16. PMID: 31096222.
- [63] Katalog radioterapii (1d). Załącznik nr 1d do zarządzenia nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [64] Katalog ASDK. Załącznik nr 1b do zarządzenia nr 182/2019/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [65] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (5a). Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [66] Katalog grup (1a). Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 55/2022/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [67] Katalog świadczeń do sumowania (1c). Załącznik nr 3 do zarządzenia nr 55/2022/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [68] Katalog świadczeń odrębnych (1b). Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 55/2022/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [69] Katalog świadczeń wspomagających (chemioterapia). Załącznik nr 2 do Zarządzenia Nr 44/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2022 roku. www.nfz.gov.pl
- [70] Katalog świadczeń podstawowych (chemioterapia). Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 44/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2022 roku. www.nfz.gov.pl
- [71] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 43/2022/DGL Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [72] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 43/2022/DGL Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [73] Katalog produktów do rozliczenia świadczeń udzielanych w OAiT (1ts). Załącznik nr ts do zarządzenia nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [74] Jabbour E, Cortes J, Santos FP, Jones D, O'Brien S, Rondon G, Popat U, Giralt S, Kebriaei P, Jones RB, Kantarjian H, Champlin R, de Lima M. Results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia patients who failed tyrosine kinase inhibitors after developing BCR-ABL1 kinase domain mutations. *Blood*. 2011 Mar 31;117(13):3641-7. doi: 10.1182/blood-2010-08-302679. Epub 2010 Dec 14. PMID: 21156844; PMCID: PMC4186643.

- [75] Smith A, Howell D, Crouch S, Painter D, Blase J, Wang HI, Hewison A, Bagguley T, Appleton S, Kinsey S, Burton C, Patmore R, Roman E. Cohort Profile: The Haematological Malignancy Research Network (HMRN): a UK population-based patient cohort. *Int J Epidemiol*. 2018 Jun 1;47(3):700-700g. doi: 10.1093/ije/dyy044. PMID: 29618056; PMCID: PMC6005016.
- [76] Signorovitch JE, Wu EQ, Yu AP, Gerrits CM, Kantor E, Bao Y, Gupta SR, Mulani PM. Comparative effectiveness without head-to-head trials: a method for matching-adjusted indirect comparisons applied to psoriasis treatment with adalimumab or etanercept. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(10):935-45. doi: 10.2165/11538370-000000000-00000. PMID: 20831302.
- [77] NICE. Committee Papers - Bosutinib for previously treated chronic myeloid leukaemia. [Online]. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta401/documents/committee-papers>.
- [78] NICE. Ponatinib for treating chronic myeloid leukaemia and acute lymphoblastic leukaemia. [Online]. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta451/documents/committee-papers>
- [79] Uchwała Nr 12/2022/IV z dnia 01-07-2022 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za I kwartał 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-122022iv,6601.html>
- [80] Ibrahim AR, Paliompeis C, Bua M, Milojkovic D, Szydło R, Khorashad JS, Foroni L, Reid A, de Lavallade H, Rezvani K, Dazzi F, Apperley JF, Goldman JM, Marin D. Efficacy of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) as third-line therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase who have failed 2 prior lines of TKI therapy. *Blood*. 2010 Dec 16;116(25):5497-500. doi: 10.1182/blood-2010-06-291922. Epub 2010 Sep 10. PMID: 20833982; PMCID: PMC6143154.
- [81] Uchwała Nr 19/2022/IV z dnia 20-09-2022 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-192022iv,6608.html>
- [82] Raport refundacyjny z dnia 02-09-2022. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8256.html>.
- [83] Uchwała Nr 3/2022/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 marca 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r. www.nfz.gov.pl.
- [84] Komunikat NFZ z 8 czerwca 2022 roku. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-grudzień 2021 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8218.html>.
- [85] Komunikat DGL z 01-03-2023. Wielkość kwoty refundacji i ilość 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, narastająco od stycznia do grudnia 2022 r.; www.nfz.gov.pl
- [86] Komunikat DGL z dnia 01-03-2023. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2022 r. www.nfz.gov.pl
- [87] Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2012 Feb 1;12:9. doi: 10.1186/1471-2288-12-9. PMID: 22297116; PMCID: PMC3313891.
- [88] Szabo SM, Levy AR, Davis C, Holyoake TL, Cortes J. A multinational study of health state preference values associated with chronic myelogenous leukemia. *Value Health*. 2010 Jan-Feb;13(1):103-11. doi: 10.1111/j.1524-4733.2009.00573.x. Epub 2009 Jul 29. PMID: 19659707.
- [89] Xie F, Pullenayegum E, Gaebel K, Bansback N, Bryan S, Ohinmaa A, Poissant L, Johnson JA; Canadian EQ-5D-5L Valuation Study Group. A Time Trade-off-derived Value Set of the EQ-5D-5L for Canada. *Med Care*. 2016 Jan;54(1):98-105. doi: 10.1097/MLR.000000000000447. PMID: 26492214; PMCID: PMC4674140.
- [90] Dyrektywa 2004/27/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniająca dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. *Dz.U. L 136 z 30.4.2004*, str. 34–57.
- [91] EMA. Data exclusivity, market protection and paediatric rewards. Workshop for Micro, Small and Medium Sized Enterprises EMA. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf
- [92] US\$67 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 20/01/2014. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/US-67-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020>.
- [93] IMS. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. March 2016. https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf.
- [94] NICE. Dasatinib, nilotinib and standard-dose imatinib for the first line treatment of chronic myeloid leukaemia (incl part review of TA70), [Online]. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta426/documents/committee-papers-2>
- [95] DeFilipp Z, Ancheta R, Liu Y, Hu ZH, Gale RP, Snyder D, Schouten HC, Kalaycio M, Hildebrandt GC, Ustun C, Daly A, Ganguly S, Inamoto Y, Litzow M, Szer J, Savoie ML, Hossain N, Kharfan-Dabaja MA, Hamadani M, Reshef R, Bajel A, Schultz KR, Gadalla S, Gerds A, Liesveld J, Juckett MB, Kamble R, Hashmi S, Abdel-Aziz H, Solh M, Bacher U, Lazarus H,

- Olsson R, Cahn JY, Grunwald MR, Savani BN, Yared J, Rowe JM, Cerny J, Chaudhri NA, Aljurf M, Beitinjaneh A, Seo S, Nishihori T, Hsu JW, Ramanathan M, Alyea E, Popat U, Sobecks R, Saber W. Maintenance Tyrosine Kinase Inhibitors Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Chronic Myelogenous Leukemia: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020 Mar;26(3):472-479. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.10.017. Epub 2019 Oct 25. PMID: 31669399; PMCID: PMC7358778.
- [96] Foulon S, Cony Makhoul P et al. Health state utility and quality of life measures in patients with chronic myeloid leukemia in France. *Qual Life Res.* 2021 Jul;30(7):2021-2032. doi: 10.1007/s11136-021-02794-5. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33651280.
- [97] Guest JF, Gray EJ, Szczudlo T, Magestro M. Utility values for specific chronic myeloid leukemia chronic phase health states from the general public in the United Kingdom. *Leuk Lymphoma.* 2014 Aug;55(8):1870-5. doi: 10.3109/10428194.2013.854886. Epub 2014 Jan 24. PMID: 24313831.
- [98] Guest JF, Naik N, Sladkevicius E, Coombs J, Gray EJ. Utility values for chronic myelogenous leukemia chronic phase health states from the general public in the United Kingdom. *Leuk Lymphoma.* 2012 May;53(5):928-33. doi: 10.3109/10428194.2011.631155. Epub 2011 Dec 5. PMID: 21988666.
- [99] NICE. Committee Papers - Asciminib for treating chronic myeloid leukaemia after 2 or more tyrosine kinase inhibitors. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta813/documents/committee-papers>
- [100] CADTH. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0275%20Scemblix%20-%20CADTH%20Final%20Rec.pdf>
- [101] Uchwała Nr 3/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. www.nfz.gov.pl.
- [102] Uchwała Nr 22/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 września 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2019 r. www.nfz.gov.pl
- [103] Uchwała Nr 21/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 września 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2018 r. www.nfz.gov.pl
- [104] Uchwała Nr 5/2021/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r. www.nfz.gov.pl
- [105] Komunikat NFZ z 2 marca 2021 roku. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-grudzień 2020 r. <https://zdrowedane.nfz.gov.pl/course/view.php?id=142>.
- [106] Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. www.nfz.gov.pl.
- [107] Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. www.nfz.gov.pl.
- [108] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, marzec 2023 roku.

10. SPIS TABEL

| | |
|---|-----|
| Tabela 1. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji wpływające na wyniki modeli analizy ekonomicznej.. | 17 |
| Tabela 2. Podstawowe badania stanowiące źródło danych na temat skuteczności porównywanych interwencji..... | 18 |
| Tabela 3. Parametry modeli TTD: asciminib vs bosutynib..... | 30 |
| Tabela 4. Parametry modeli TTD: asciminib vs ponatynib..... | 32 |
| Tabela 5. Parametry modeli TTD: asciminib vs nilotynib..... | 35 |
| Tabela 6. Parametry modeli TTD: asciminib vs dazatynib..... | 38 |
| Tabela 7. Wskaźniki MMR wykorzystane w analizie..... | 42 |
| Tabela 8. Wskaźniki odpowiedzi cytogenetycznej wykorzystane w analizie..... | 43 |
| Tabela 9. Roczne ryzyko zgonu osób z populacji generalnej Polski [46]..... | 44 |
| Tabela 10. Parametry modeli przeżycia całkowitego i przeżycia bez nawrotu po allo-SCT..... | 51 |
| Tabela 11. Ryzyko zdarzeń niepożądanych w trakcie stosowania asciminibu i bosutynibu na podstawie badania ASCEMBL [56]. | 52 |
| Tabela 12. Ryzyko zdarzeń niepożądanych w trakcie stosowania ponatynibu, nilotynibu i dazatynibu..... | 52 |
| Tabela 13. Wagi użyteczności w badaniu ASCEMBL..... | 55 |
| Tabela 14. Podstawowe wyniki modeli mieszanych..... | 55 |
| Tabela 15. Wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia pacjenta [77], [78], [94]..... | 56 |
| Tabela 16. Warianty oceny wag użyteczności..... | 57 |
| Tabela 17. Zależne od wieku wagi użyteczności osób z populacji polskiej [47]..... | 58 |
| Tabela 18. Wycena produktów rozliczeniowych dla świadczeń uwzględnionych w opracowaniu..... | 61 |
| Tabela 19. Uwzględnione koszty jednostkowe leków, w PLN..... | 62 |
| Tabela 20. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Scemblix® 40/20 mg, 60 tabletek..... | 63 |
| Tabela 21. Ocena kosztu komparatorów [37], [81], [82]..... | 65 |
| Tabela 22. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych..... | 65 |
| Tabela 23. Ocena średniej długości pobytu i średniego kosztu pobytu pacjenta z przewlekłą białaczką szpikową w szpitalu. ... | 67 |
| Tabela 24. Średnie, 3-miesięczne zużycie zasobów medycznych w przeliczeniu na jednego pacjenta..... | 68 |
| Tabela 25. Koszty jednostkowe świadczeń uwzględnionych w ramach standardowej opieki medycznej..... | 69 |
| Tabela 26. Koszt standardowej opieki z perspektywy płatnika publicznego..... | 69 |
| Tabela 27. Ocena kosztu allo-SCT..... | 70 |
| Tabela 28. Odsetek wykorzystania poszczególnych leków w kolejnych liniach leczenia..... | 70 |
| Tabela 29. Scenariusze analizy wrażliwości..... | 71 |
| Tabela 30. Parametry i założenia analizy podstawowej..... | 75 |
| Tabela 31. Wyniki analizy kosztów-użyteczności..... | 80 |
| Tabela 32. Podsumowanie wyników analizy podstawowej..... | 82 |
| Tabela 33. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej..... | 98 |
| Tabela 34. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data ostatniego przeszukania: 13.10.2022)..... | 117 |
| Tabela 35. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE..... | 122 |
| Tabela 36. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 13.10.2022)..... | 123 |
| Tabela 37. Ankieta wykorzystana przy ocenie opinii ekspertów klinicznych z Polski..... | 127 |
| Tabela 38. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Część 1..... | 130 |
| Tabela 39. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Część 2..... | 134 |

Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza ekonomiczna.



| | |
|--|-----|
| Tabela 40. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Część 3. | 140 |
| Tabela 41. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Część 4. | 144 |
| Tabela 42. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT. | 149 |

11. SPIS RYSUNKÓW

| | |
|---|----|
| Rysunek 1. Struktura modelu. AP: <i>Accelerated Phase</i> ; BP: <i>Blast Crisis Phase</i> ; CP: <i>Chronic Phase</i> ; PD: <i>Progressed Disease</i> (AP lub BP)..... | 24 |
| Rysunek 2. Krzywe Kaplan-Meier dla TTD z badania ASCEMBL: asciminib vs bosutynib. | 26 |
| Rysunek 3. Modele TTD dla asciminibu. | 27 |
| Rysunek 4. Modele TTD dla bosutynibu..... | 28 |
| Rysunek 5. AIC i BIC dla TTD w grupie asciminibu..... | 29 |
| Rysunek 6. AIC i BIC dla TTD w grupie bosutynibu. | 29 |
| Rysunek 7. Ekstrapolacja TTD asciminibu i bosutynibu uwzględniona w analizie podstawowej..... | 30 |
| Rysunek 8. Modele TTD dla asciminibu (vs ponatynib). | 31 |
| Rysunek 9. AIC i BIC dla modeli TTD asciminibu (vs ponatynib). | 32 |
| Rysunek 10. Ekstrapolacja TTD asciminibu i ponatynibu uwzględniona w analizie podstawowej..... | 33 |
| Rysunek 11. Modele TTD dla asciminibu (vs nilotynib). | 34 |
| Rysunek 12. AIC i BIC dla modeli TTD asciminibu (vs nilotynib)..... | 35 |
| Rysunek 13. Ekstrapolacja TTD asciminibu i nilotynibu uwzględniona w analizie podstawowej..... | 36 |
| Rysunek 14. Modele TTD dla asciminibu (vs dazatynib)..... | 37 |
| Rysunek 15. AIC i BIC dla modeli TTD asciminibu (vs dazatynib). | 38 |
| Rysunek 16. Ekstrapolacja TTD asciminibu i dazatynibu uwzględniona w analizie podstawowej..... | 39 |
| Rysunek 17. Przeżycie całkowite zależne od MMR w 6. miesiącu..... | 41 |
| Rysunek 18. Przeżycie całkowite zależne od MMR w 12. miesiącu..... | 41 |
| Rysunek 19. PFS zależne od statusu odpowiedzi cytogenetycznej. | 43 |
| Rysunek 20. Modele przeżycia bez nawrotu choroby po allo-SCT: faza przewlekła. | 47 |
| Rysunek 21. AIC i BIC dla modeli przeżycia bez nawrotu choroby po allo-SCT: faza przewlekła. | 48 |
| Rysunek 22. Modele OS po allo-SCT: faza przewlekła. | 48 |
| Rysunek 23. AIC i BIC dla modeli OS po allo-SCT: faza przewlekła. | 49 |
| Rysunek 24. Modele przeżycia bez nawrotu choroby po allo-SCT: faza progresywna. | 49 |
| Rysunek 25. AIC i BIC dla modeli przeżycia bez nawrotu choroby po allo-SCT: faza progresywna. | 50 |
| Rysunek 26. Modele OS po allo-SCT: faza progresywna. | 50 |
| Rysunek 27. AIC i BIC dla modeli OS po allo-SCT: faza progresywna. | 51 |
| Rysunek 28. Diagram tornado. Asciminib vs bosutynib, wariant z RSS..... | 85 |
| Rysunek 29. Diagram tornado. Asciminib vs bosutynib, wariant bez RSS. | 86 |
| Rysunek 30. Diagram tornado. Asciminib vs ponatynib, wariant z RSS. | 87 |
| Rysunek 31. Diagram tornado. Asciminib vs ponatynib, wariant bez RSS..... | 88 |
| Rysunek 32. Diagram tornado. Asciminib vs nilotynib, wariant z RSS. | 89 |
| Rysunek 33. Diagram tornado. Asciminib vs nilotynib, wariant bez RSS..... | 90 |
| Rysunek 34. Diagram tornado. Asciminib vs dazatynib, wariant z RSS..... | 91 |
| Rysunek 35. Diagram tornado. Asciminib vs dazatynib, wariant bez RSS. | 92 |
| Rysunek 36. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Asciminib vs bosutynib, z RSS. | 94 |
| Rysunek 37. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Asciminib vs bosutynib, bez RSS..... | 95 |
| Rysunek 38. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Asciminib vs ponatynib, z RSS. | 95 |
| Rysunek 39. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Asciminib vs ponatynib, bez RSS..... | 96 |
| Rysunek 40. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Asciminib vs s nilotynib, z RSS..... | 96 |
| Rysunek 41. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Asciminib vs nilotynib, bez RSS..... | 97 |
| Rysunek 42. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Asciminib vs dazatynib, z RSS..... | 97 |

| | |
|--|-----|
| Rysunek 43. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Asciminib vs dazatynib, bez RSS. | 98 |
| Rysunek 44. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany Diagram PRISMA). | 119 |
| Rysunek 45. Diagram selekcji i identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie. | 126 |

12. ANEKS

12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI

Przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia źródeł informacji dotyczących wag użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia i weryfikacji założeń oryginalnego modelu ekonomicznego zaadaptowanego do warunków polskich.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb; zasoby aktualizowane tylko do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/>), ISPOR Scientific Presentation Database (<https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44] oraz zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (Polska Bibliografia Lekarska). Dodatkowo przeszukano portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych (por. rozdział 12.2.).

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat jakości życia pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w stanach klinicznych odpowiadających stanom uwzględnionym w modelach – zaplanowano włączenie źródeł danych raportujących wagi użyteczności stanów klinicznych i zdarzeń klinicznych uwzględnionych w opracowaniu z preferencyjnym wykorzystaniem źródeł dotyczących pacjentów po niepowodzeniu co najmniej 2 terapii TKI.

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- pierwotne źródło informacji na temat wag użyteczności pacjentów z CML po niepowodzeniu co najmniej 2 terapii TKI;
- wtórne opracowania (w tym analizy ekonomiczne) zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych badań pierwotnych, dodatkowe źródła informacji na temat jakości życia zdefiniowanej powyżej, wyniki konwersji metod pośrednich (analizę regresji/mapowanie dowolnego kwestionariusza na wagi użyteczności), syntezę ilościową zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo założenia dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji.

Kryteria wykluczenia z przeglądu:

- pierwotne źródła nie zawierające informacji na temat wag użyteczności (np. badania przeprowadzone kwestionariuszem SF-36, niepodające wyników jego konwersji do wag użyteczności – przy dostępie do badań bezpośrednio raportujących wagi użyteczności, w

- opracowaniu nie przeprowadzono konwersji zagregowanych wyników takich kwestionariuszy oceny jakości życia do wag użyteczności, ze względu na ograniczenia dostępnych metod);
- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji, newralgicznych założeń/wniosków dotyczących oceny jakości życia lub syntezy ilościowej (w przypadku włączenie do niniejszego przeglądu wszystkich źródeł pierwotnych uwzględnionych w odnalezionym wtórnym opracowaniu);
 - analizy ekonomiczne bez konwersji wyników metod pośrednich i własnych założeń autorów analiz w zakresie oceny jakości życia (w przypadku identyfikacji źródeł pierwotnych);
 - niestandardowe oceny jakości życia;
 - wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia;
 - nieadekwatna populacja (inna niż CML po niepowodzeniu 2+ TKI).

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób dla poszczególnych wyrażen składających się na zapytanie. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie chorobę (lub interwencję), punkty końcowe i metodę oceny jakości życia.

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim oraz polskim w przypadku bazy *Polska Bibliografia Lekarska*).

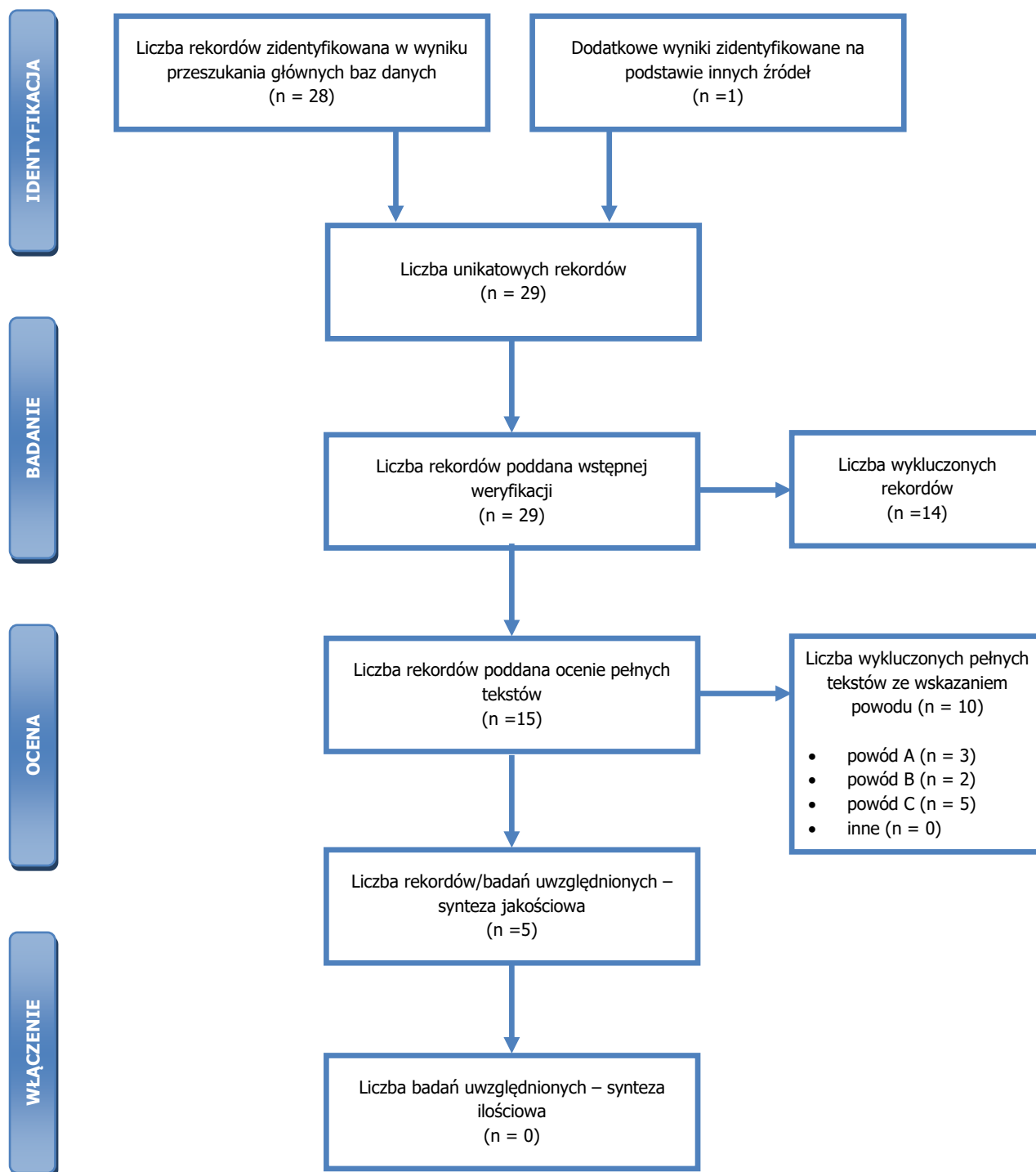
Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 34. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data ostatniego przeszukania: 13.10.2022).

| | Kwerendy | Wynik |
|---|---|---|
| | | MEDLINE (PubMed) |
| #1 | Populacja "Leukemia, Myeloid, Chronic-Phase"[Mesh] OR (chronic[tiab] AND leukemia[tiab] AND (myelogenous[tiab] OR myeloid[tiab])) | 26 017 |
| #2 | Interwencja asciminib OR scemblix | 90 |
| #3 | Punkty końcowe qaly OR quality OR (quality adjusted life) OR (quality AND (life OR wellbeing)) OR (health gain) OR disutility OR hrqol OR ((state OR health OR health state) AND (utility OR utilities)) | 2 641 316 |
| #4 | Metoda pomiaru hui OR (standard gamble) OR (linear AND (analog* OR visual) AND scale) OR vas OR (euro qol) OR (euro qual) OR eq-5d OR eq5d or (eq 5d) OR euroqol OR euroqual OR sf36 OR (sf 36) OR (short form 36) OR (shortform 36) OR sf 6d OR (short from 6d) OR tto OR (time AND (trade off OR tradeoff)) OR (person AND (trade off OR tradeoff)) | 161 877 |
| #5 | Wynik przeszukania (#1 OR #2) AND #3 AND #4 | 28 |
| Suma rekordów | | 28 |
| Liczba unikatowych rekordów: | | 28 |
| Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie: a) przeglądu <i>Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> [44], NIHR Health Technology Assessment programme (https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/), ISPOR Scientific Presentation Database (https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search) oraz Cochrane Library dla składowych wyrażeń z zapytania #1; b) w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA i/ albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu*; c) przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska 1991-2022, 1979 – 1990 i prePBL): JAKOŚĆ ŻYCIA | | 1: dostarczone z modelem wyniki badania rejestracyjnego |
| Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali: | | 29 |
| Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia: | | 29 |
| Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia): | | 15 |
| sumarycznie**: | | 10 |

| | | Kwerendy | | Wynik | |
|--|---|----------|--|------------------|---|
| | | | | MEDLINE (PubMed) | |
| Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów: | wtórne opracowanie (np. analizy ekonomiczne) nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu (powód A): | | | 3 | DOI: 10.1080/17474086.2022.2125376, 10.1016/j.jval.2020.04.1825, 10.1007/s40258-019-00489-0, |
| | z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B): | | | 2 | DOI: 10.1007/s11899-021-00656-y, 10.1007/s00432-017-2353-2, |
| | z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C): | | | 5 | DOI: 10.1007/s00432-019-02894-3, 10.1185/03007995.2016.1174108, 10.1038/bmt.2013.232, 10.1182/blood-2011-04-347575, 10.1200/JCO.2003.12.154 |
| | inne: | | | 0 | DOI: |
| Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu: | | | | 5 | dostarczone z modelem wyniki badania rejestracyjnego; Szabo 2010 [88] Foulon 2021 [96] Guest 2014 [97] Guest 2012 [98] |

* przedstawiono wyniki po eliminacji na etapie streszczeń; ** tekst mógł zostać odrzucony z kilku powodów (podano najważniejszy).



Rysunek 44. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany Diagram PRISMA).

12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

Mając na uwadze ograniczenia modelu, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (dostęp przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb; zasoby aktualizowane do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/>), ISPOR Scientific Presentation Database (<https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44], *Pharmacoeconomics Open* (link.springer.com/journal/41669), *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology* (www.pharmacoeconomics.ru), *Journal of Health Policy & Outcomes Research* (www.jhpor.com), *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*, *The Open Pharmacoeconomics & Health Economics Journal*, Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL; *Polska Bibliografia Lekarska*), portal AOTMiT oraz portale internetowe zagranicznych agencji oceny technologii medycznych, w tym m.in.: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania, *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy, *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja, *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE), Belgia, *National Center for Pharmacoeconomics* (NCPE), Irlandia, *State Institute for Drug Control* (SUKL), Czechy.

W opracowaniu uwzględniono publikacje dotyczące oceny (farmako-)ekonomicznej stosowania asciminibu w leczeniu CML (por. rozdział 2.3.).

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej, zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [2]) zastosowania asciminibu w leczeniu CML;
- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów, jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań;
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z innej populacji od wnioskowanej (CML po niepowodzeniu 2+ TKI);
- analizy ekonomiczne niezawierające wnioskowanej interwencji (brak asciminibu);
- inne badania niespełniające kryteriów analizy ekonomicznej.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie interwencję oraz punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) i typ badania (zgodna z definicją Drummond i wsp. [2] analiza ekonomiczna).

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim lub polskim w przypadku GBL).

W opracowaniu wykorzystano filtr dla analiz ekonomicznych opracowany przez analityków tworzących *National Health Service Economic Evaluation Database* (NHS EED) i uważany za jeden z najbardziej czułych tego typu narzędzi.

W opracowaniu uwzględniono opublikowane tłumaczenie filtra NHS EED (zaprojektowanego do przeszukiwania baz OVIDSP) na kwerendę PubMed [51] oraz własne tłumaczenie na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez www.embase.com).

W trakcie przeszukania CRD uwzględniono tylko zasoby NHS EED (wykorzystujące filtr uwzględniony w opracowaniu przy przeszukaniu OVIDSP) oraz zasoby bazy HTA. Pominięto tym samym bazę DARE, tj. *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, ze względu na charakter rekordów w niej uwzględnionych – przeglądy systematyczne.

Przy przeszukaniu portalu embase.com nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

Zestawienie kwerend wykorzystanego filtra NHS EED przedstawiono poniżej. Na uwagę zasługuje, że ze względu na obecność wyrażeń Emtree w miejsce Mesh w bazie EMBASE, w opracowaniu wykorzystano sugerowane przez pliki pomocy i przeglądarkę Emtree tłumaczenia wyrażeń Mesh (przeprowadzono przeszukanie o nieznacznie niższej dokładności i praktycznie takiej samej czułości jak przy uwzględnieniu wyrażeń Mesh oceniając na podstawie analiz ekonomicznych dostępnych tylko z baz MEDLINE poprzez embase.com).

Tabela 35. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.

| Nr | OVIDSP (oryginalna kwerenda) [51] | Nr | PubMed [51] | Nr | EMBASE.COM [45] |
|----|---|----|--|----|--|
| 1 | economics/ | 1 | "Economics"[Mesh:NoExp] | 1 | 'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj |
| 2 | exp "costs and cost analysis"/ | 2 | "Costs and Cost Analysis"[Mesh] | | |
| 3 | economics, dental/ | 3 | "Economics, Dental"[Mesh:NoExp] | | |
| 4 | Exp "economics, hospital"/ | 4 | "Economics, Hospital"[Mesh] | | |
| 5 | economics, medical/ | 5 | "Economics, Medical"[Mesh:NoExp] | | |
| 6 | economics, nursing/ | 6 | "Economics, Nursing"[Mesh] | | |
| 7 | economics, pharmaceutical/ | 7 | "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] | | |
| 8 | (economic\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic\$).ti,ab. | 8 | economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab] | 2 | (economic\$ OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic\$):ab,ti |
| 9 | (expenditure\$ not energy).ti,ab. | 9 | expenditure*[tiab] NOT energy[tiab] | 3 | expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti |
| 10 | value for money.ti,ab. | 10 | value for money[tiab] | 4 | 'value for money':ab,ti |
| 11 | budget\$.ti,ab. | 11 | budget*[tiab] | 5 | budget\$:ab,ti |
| 12 | or/1–11 | 12 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 | 6 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 |
| 13 | ((energy or oxygen) adj cost).ti,ab. | 13 | energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab] | 7 | ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti |
| 14 | (metabolic adj cost).ti,ab. | 14 | metabolic cost[tiab] | 8 | (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti |
| 15 | ((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab. | 15 | energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab] | 9 | ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti |
| 16 | or/13–15 | 16 | #13 OR #14 OR #15 | 10 | #7 OR #8 OR #9 |
| 17 | 12 not 16 | 17 | #12 NOT #16 | 11 | #6 NOT #10 |
| 18 | letter.pt. | 18 | letter[pt] | 12 | letter:it |
| 19 | editorial.pt. | 19 | editorial[pt] | 13 | editorial:it |
| 20 | historical article.pt. | 20 | historical article[pt] | 14 | 'historical article':it |
| 21 | or/18–20 | 21 | #18 OR #19 OR #20 | 15 | #12 OR #13 OR #14 |
| 22 | 17 not 21 | 22 | #17 NOT #21 | 16 | #11 NOT #15 |
| 23 | Animals/ | 23 | animals[mesh:noexp] | 17 | 'animal'/de |

| Nr | OVIDSP (oryginalna kwerenda) [51] | Nr | PubMed [51] | Nr | EMBASE.COM [45] |
|----------------|-----------------------------------|----------------|---|----------------|--|
| 24 | Humans/ | 24 | humans[mesh] | 18 | 'human'/exp |
| 25 | 23 not (23 and 24) | 25 | #23 NOT (#23 AND #24) | 19 | #17 NOT (#17 AND #18) |
| 26 | 22 not 25 | 26 | #22 NOT #25 | 20 | #16 NOT #19 |
| Łącznie | - | Łącznie | <i>((((((((((((((((budget*[tiab] OR value for money[tiab] OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp] OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh]))) OR "Economics"[Mesh:NoExp])))) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]))) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt] OR editorial[pt] OR letter[pt]))) NOT ((animals[mesh:noexp] NOT ((humans[mesh] AND animals[mesh:noexp]))))</i> | Łącznie | <i>'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</i> |

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

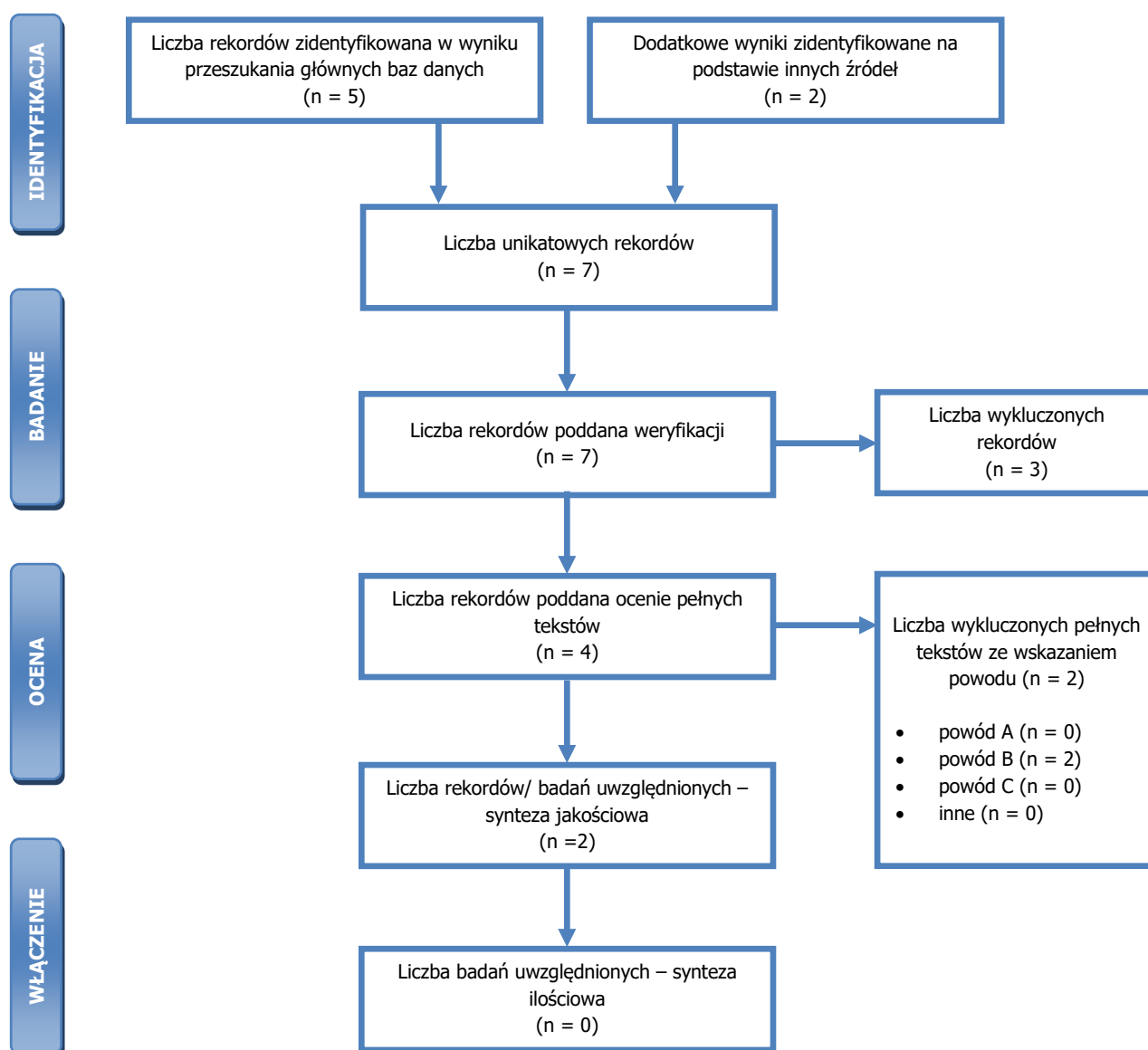
Tabela 36. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 13.10.2022).

| Nr | Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania) | Wynik zapytania – liczba rekordów | | |
|----|---|--|------------------|------------|
| | | CRD | MEDLINE (PubMed) | Embase.com |
| #1 | Interwencja <i>asciminib OR scemblix</i> | 0 | 90 | 308 |
| #2 | Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED | Nie dotyczy (CRD wykorzystuje filtr NHS EED) | 1 030 199 | 1 411 115 |

| Nr | Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania) | Wynik zapytania – liczba rekordów | | |
|----|--|-----------------------------------|------------------|------------|
| | | CRD | MEDLINE (PubMed) | Embase.com |
| | <p>PubMed: (((((((((((((((budget*[tiab] OR value for money[tiab] OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp] OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh]))) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]))) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt]) OR editorial[pt]) OR letter[pt])) NOT ((animals[mesh:noexp] NOT (humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp]))</p> <p>EMBASE: 'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</p> | | | |
| #3 | <p>Podsumowanie CRD: #1 IN NHSEED, HTA PubMed: #1 AND #2 EMBASE (z pominięciem rekordów tylko z bazy MEDLINE): #1 AND #2 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim</p> | 0 | 1 | 4 |
| | Suma rekordów | | 5 | |
| | Liczba unikatowych rekordów: | | 5 | |
| | Dodatkowe źródła informacji*: | | 2 | |
| | Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali: | | 7 | |

| Nr | Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania) | Wynik zapytania – liczba rekordów | | |
|---|--|-----------------------------------|--|------------|
| | | CRD | MEDLINE (PubMed) | Embase.com |
| | Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia: | | 7 | |
| | Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia): | | 4 | |
| Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów: | sumarycznie: | | 2 | |
| | • z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A): | | 0 DOI: | |
| | • z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/ albo opracowania wtórnego niewnoszącego dodatkowych informacji (powód B): | | 2 DOI: 10.1016/S2352-3026(22)00246-0, 10.1200/PO.20.00270 | |
| | • z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C): | | 0 DOI: | |
| | • inne: | | 0 DOI: | |
| | Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu: | | 2 NICE [99] CADTH [100] | |

* na podstawie bibliografii doniesień włączonych do analizy pełnych tekstów, przeszukania ogólnodostępnych przeglądarek internetowych (tylko dla wyrażania dotyczącego interwencji – przedstawiono wyniki po weryfikacji w oparciu o streszczenia lub pełne teksty), czy wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/ albo wyniki analiz ekonomicznych, *Cochrane Library* (sprawdzenie czy dostęp przez CRD pozwolił zidentyfikować wszystkie raporty HTA) czy *NIHR Health Technology Assessment programme* (identyfikacja najnowszych raportów potencjalnie nieuwzględnionych w CRD).



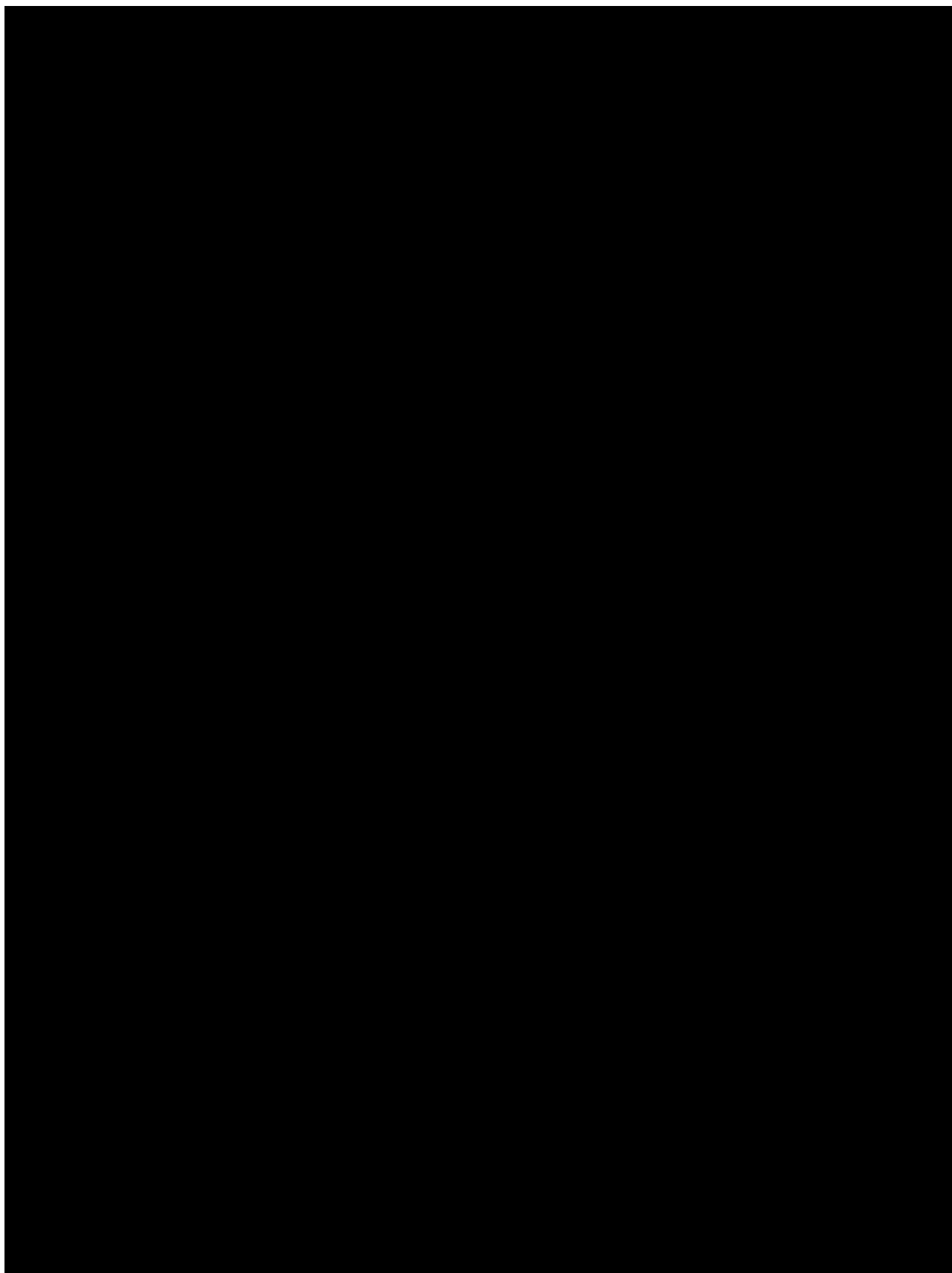
Rysunek 45. Diagram selekcji i identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 2 źródła opisujące oceny ekonomiczne [99], [100].

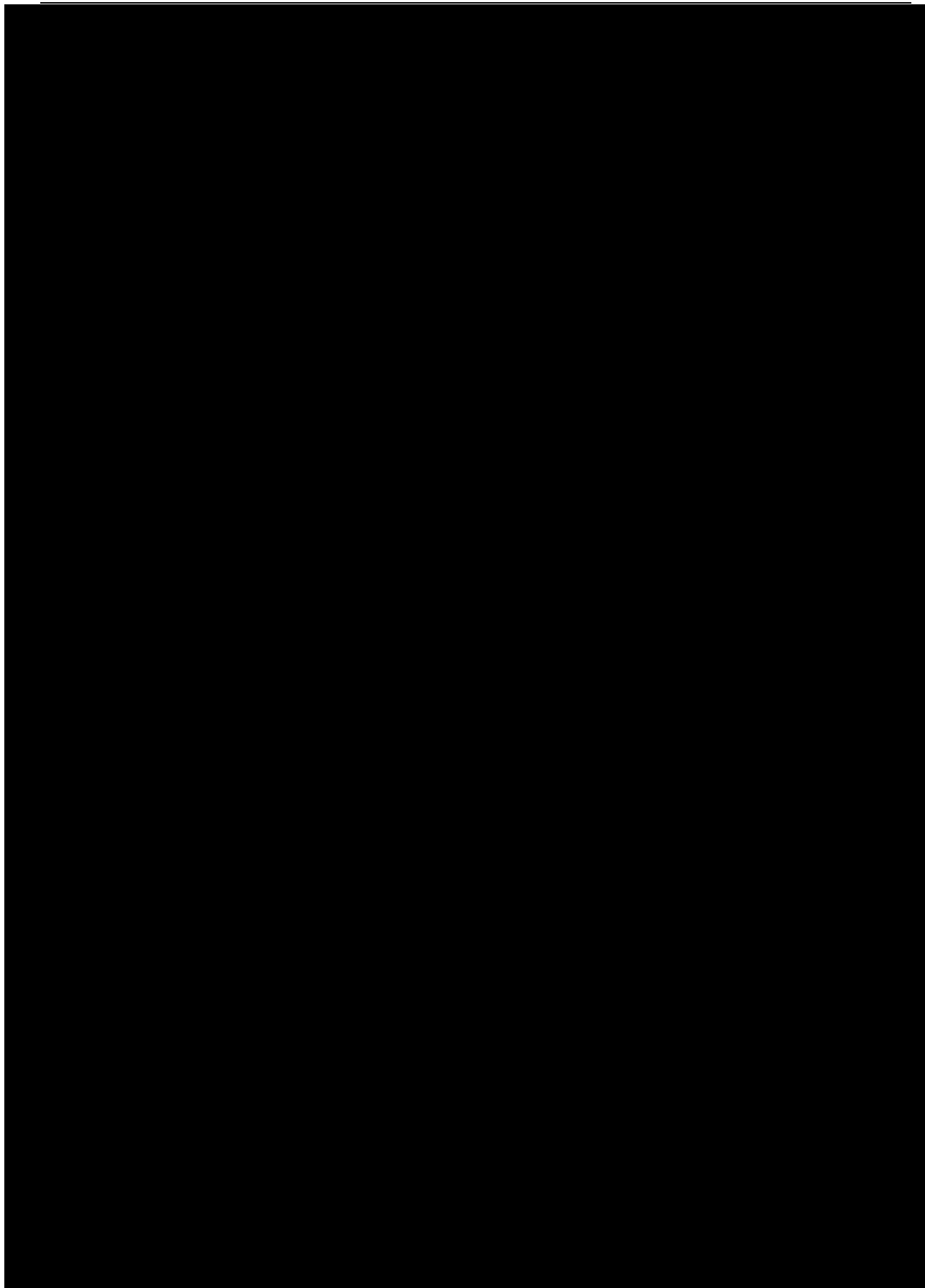
12.3. OPINIE EKSPERTÓW

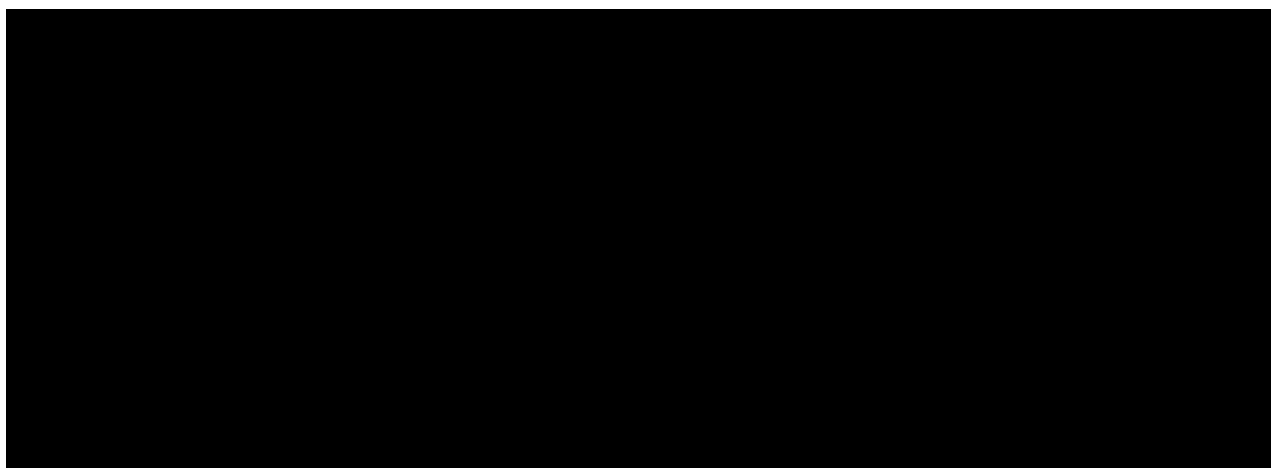
W procesie identyfikacji opinii ekspertów klinicznych z Polski wykorzystano dwa etapy: indywidualny etap wypełniania ankiet oraz grupowe konsultacje mające na celu osiągnięcie konsensusu w sprawie liczebności populacji docelowej dla wnioskowanej technologii.

Ankiętę przesłaną w pierwszym etapie przedstawiono poniżej.



Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza ekonomiczna.

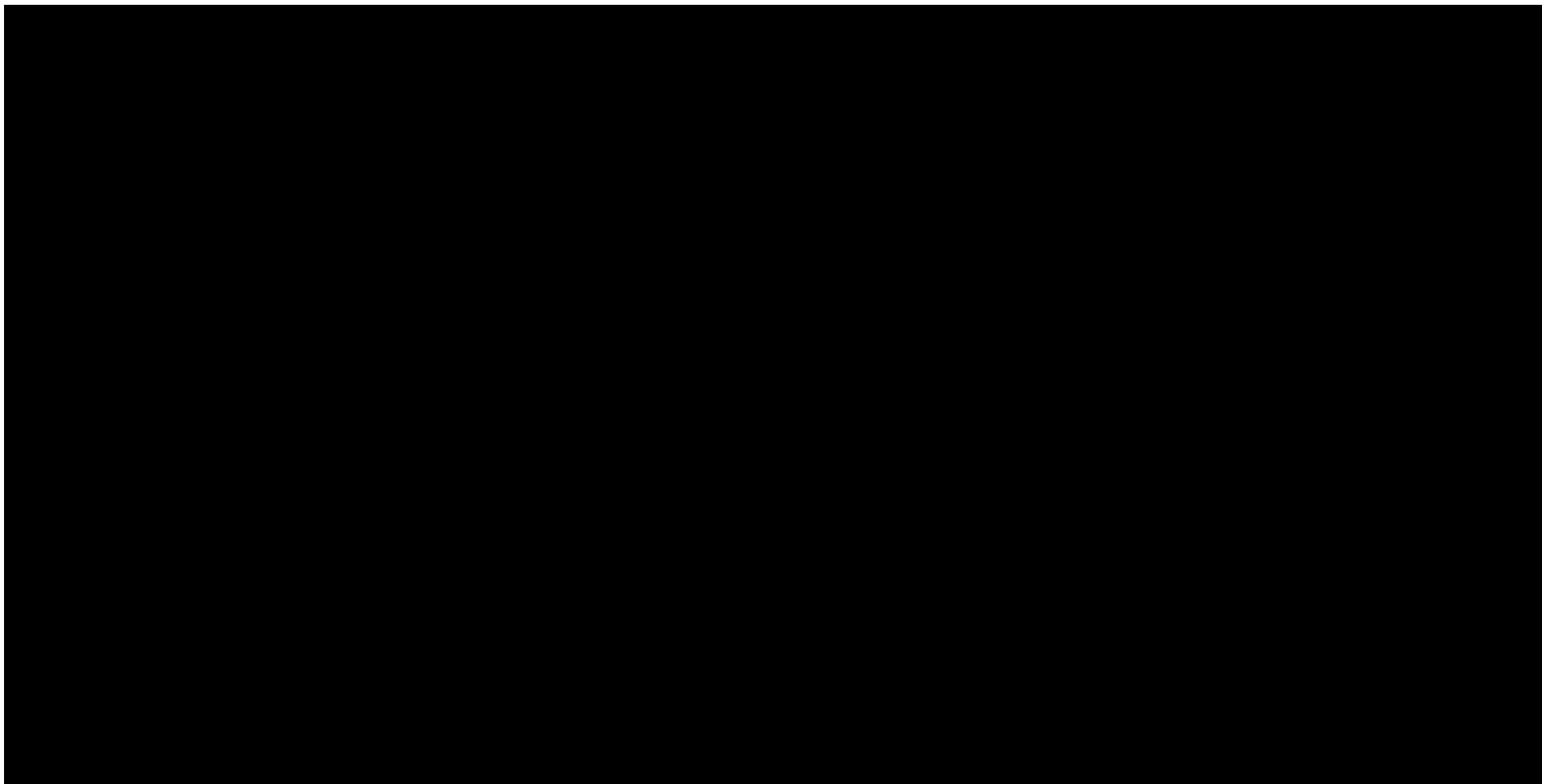


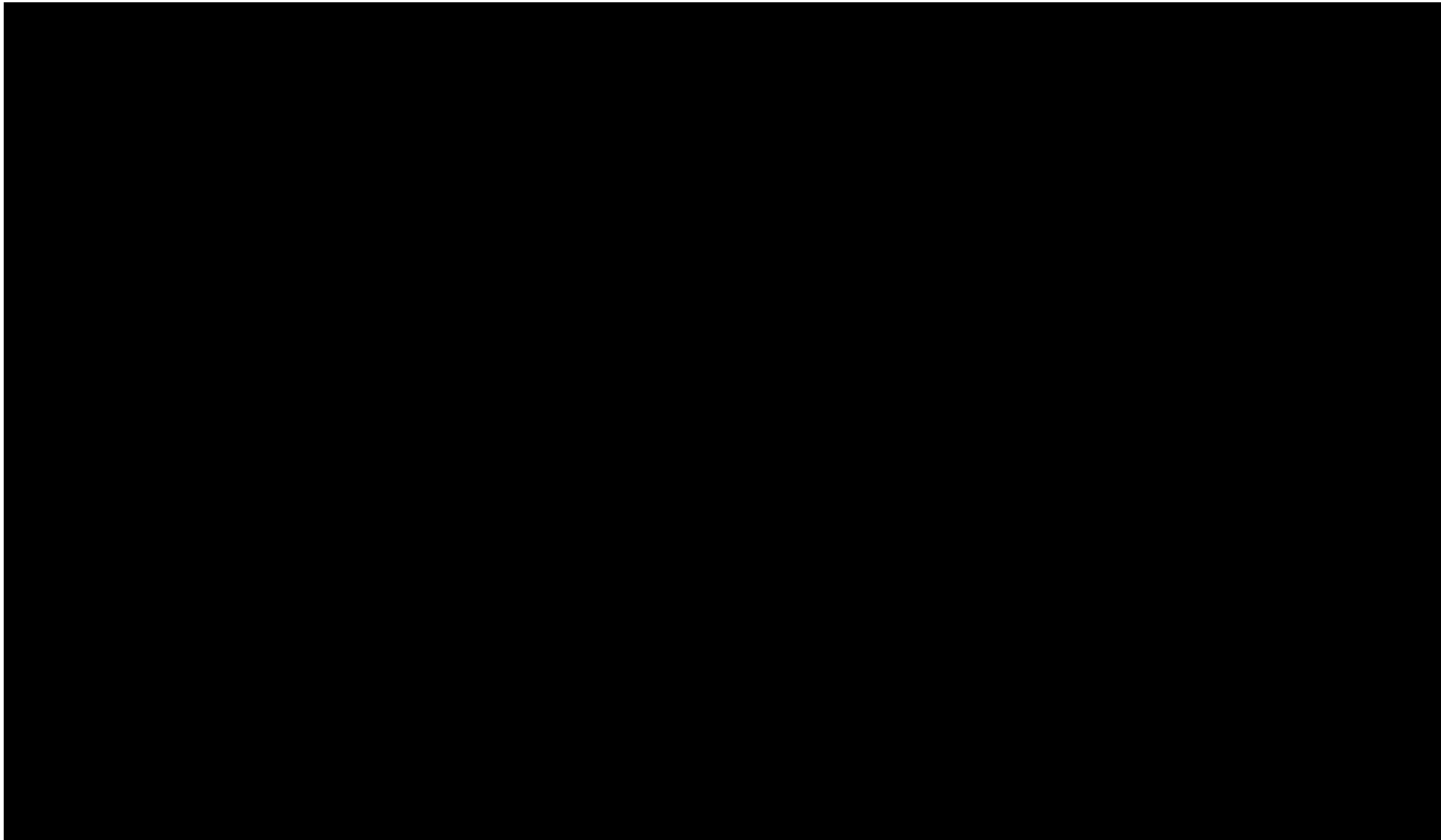


Wyniki ankiet zamieszczono w części zasadniczej niniejszego raportu, raportu z analizy wpływu na budżet [108] oraz w modelu (arkusz „BIA_calculations”).

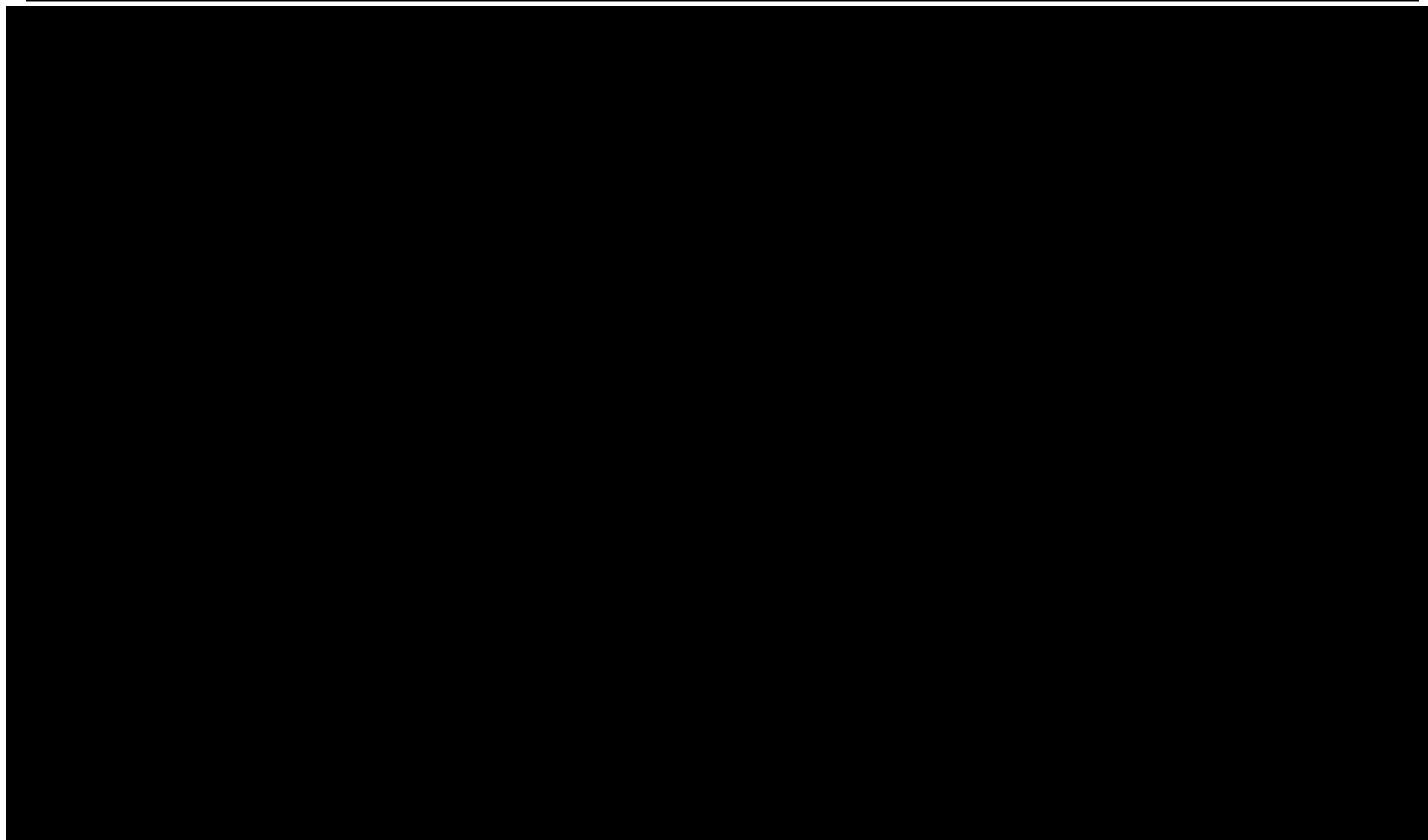
Informacje na temat respondentów ankiet oraz uczestników spotkania przedstawiono w modelu (arkusz „BIA_calculations”).

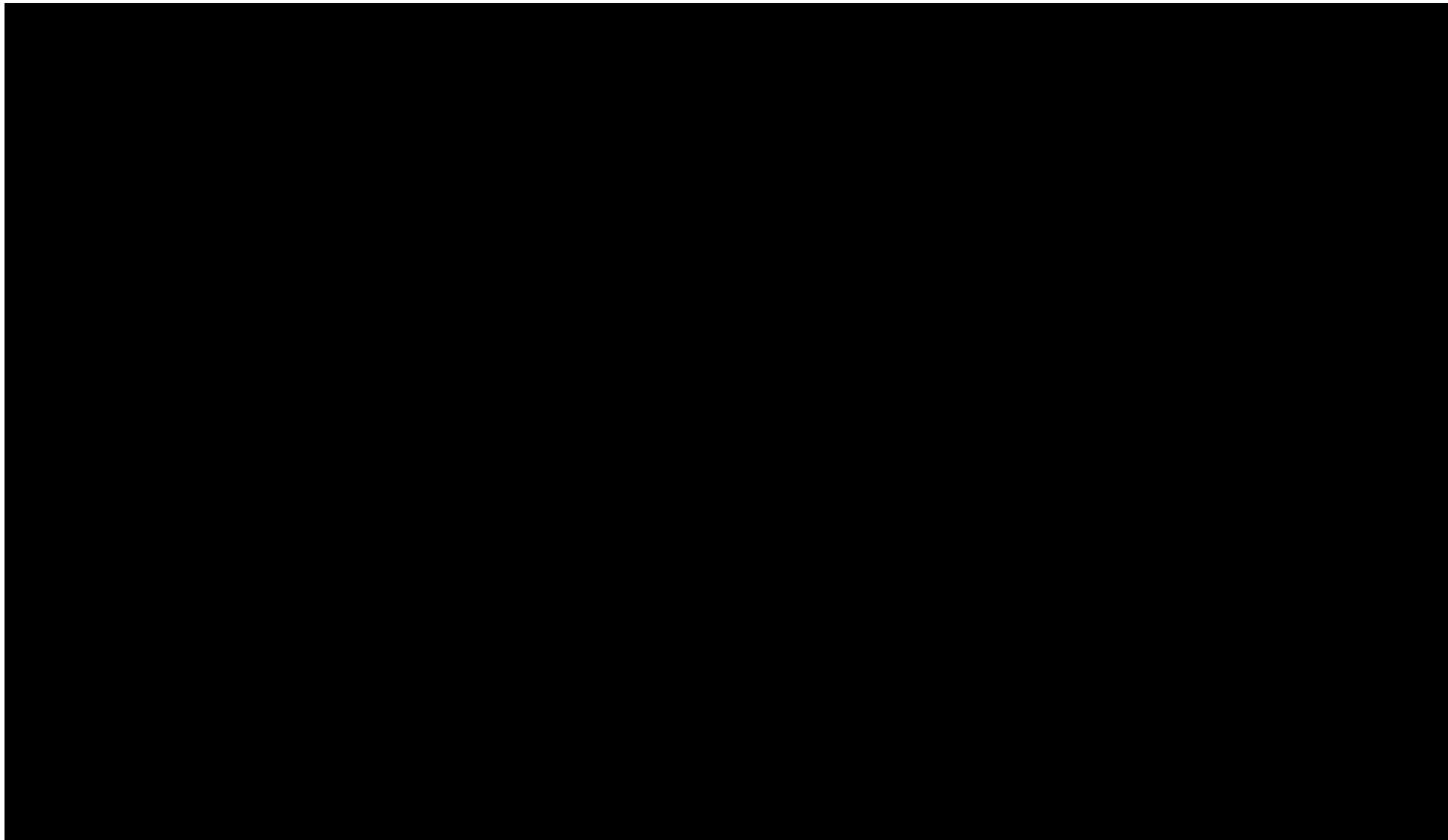
12.4. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI



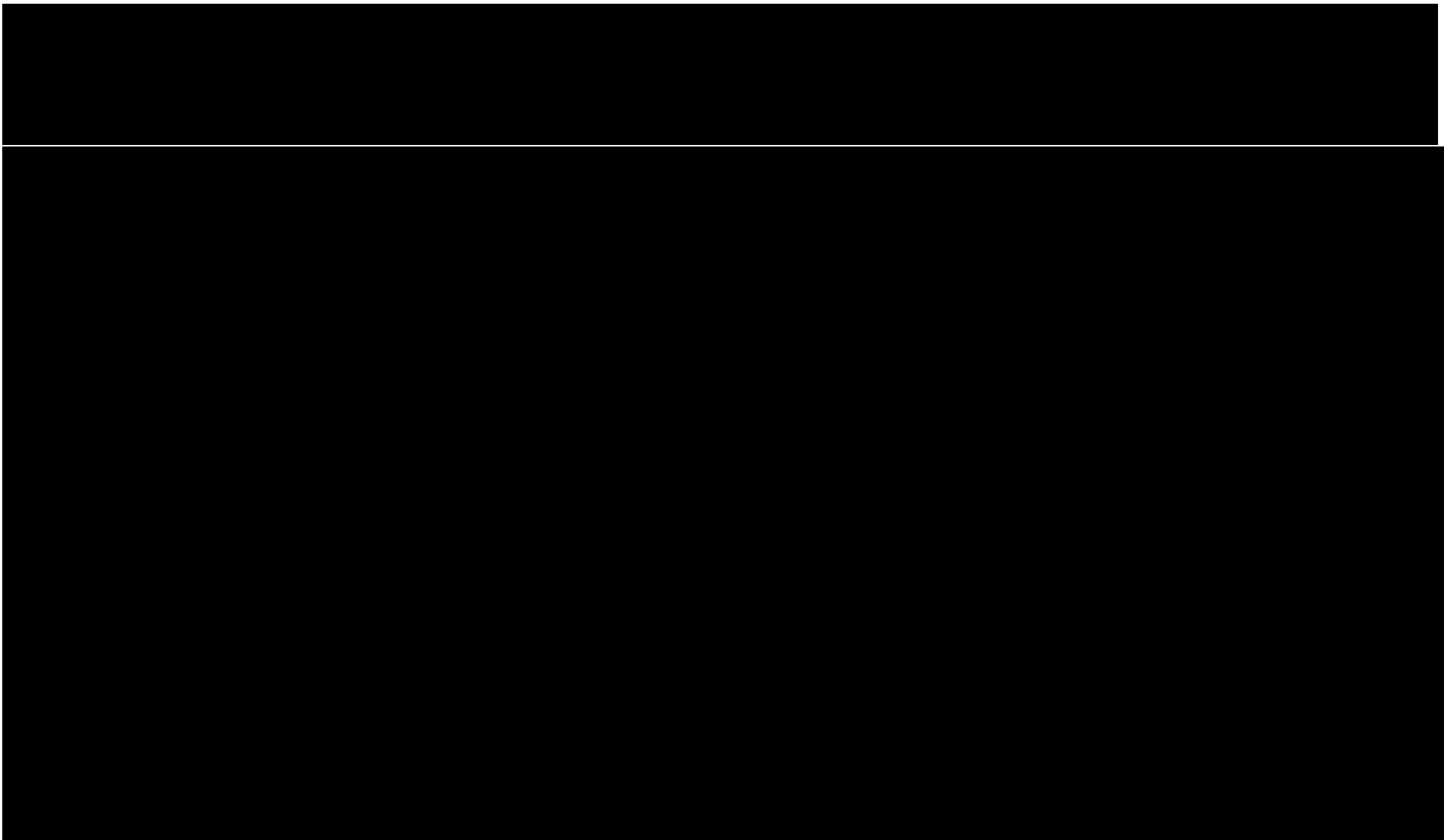


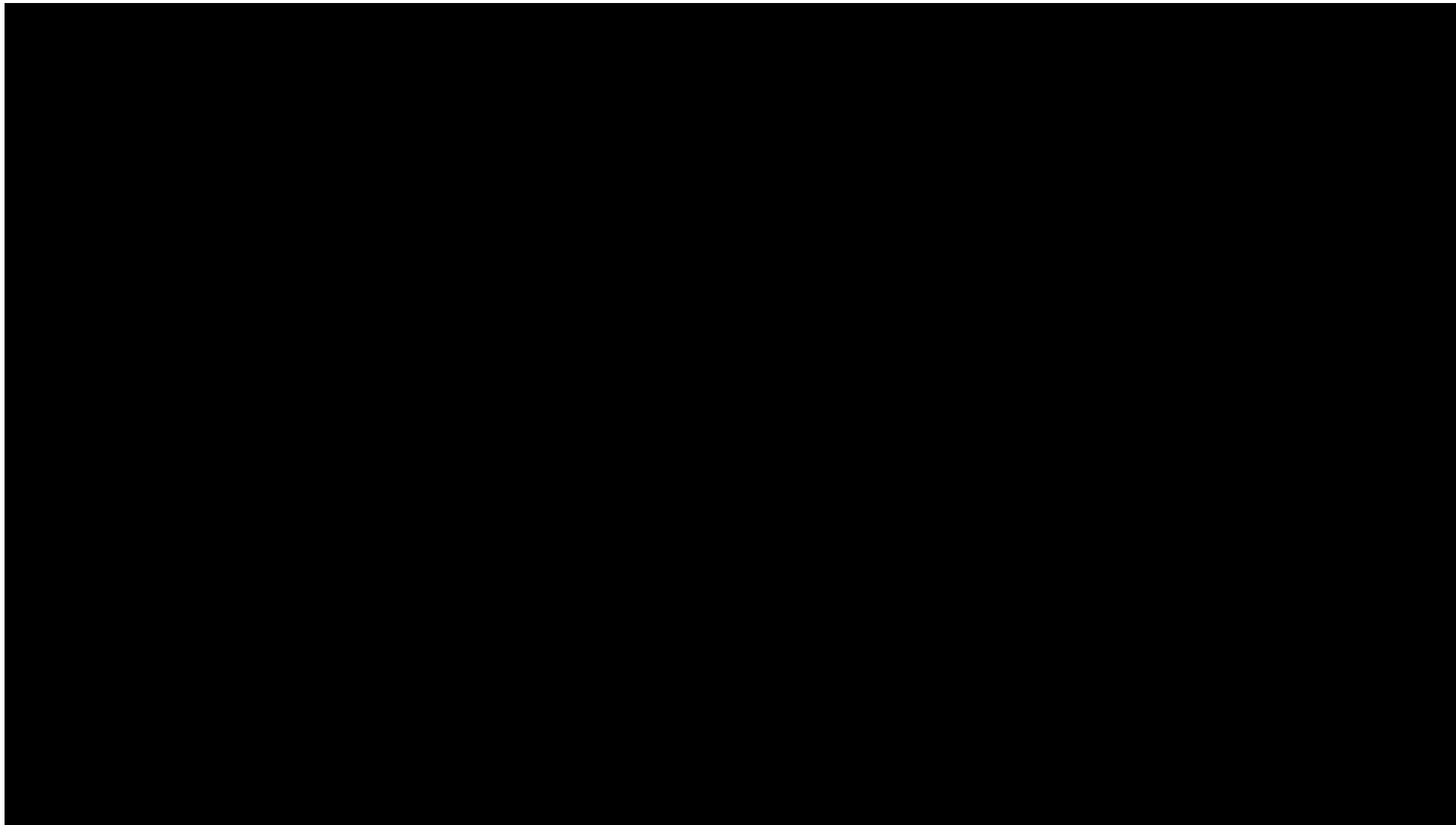
Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza ekonomiczna.



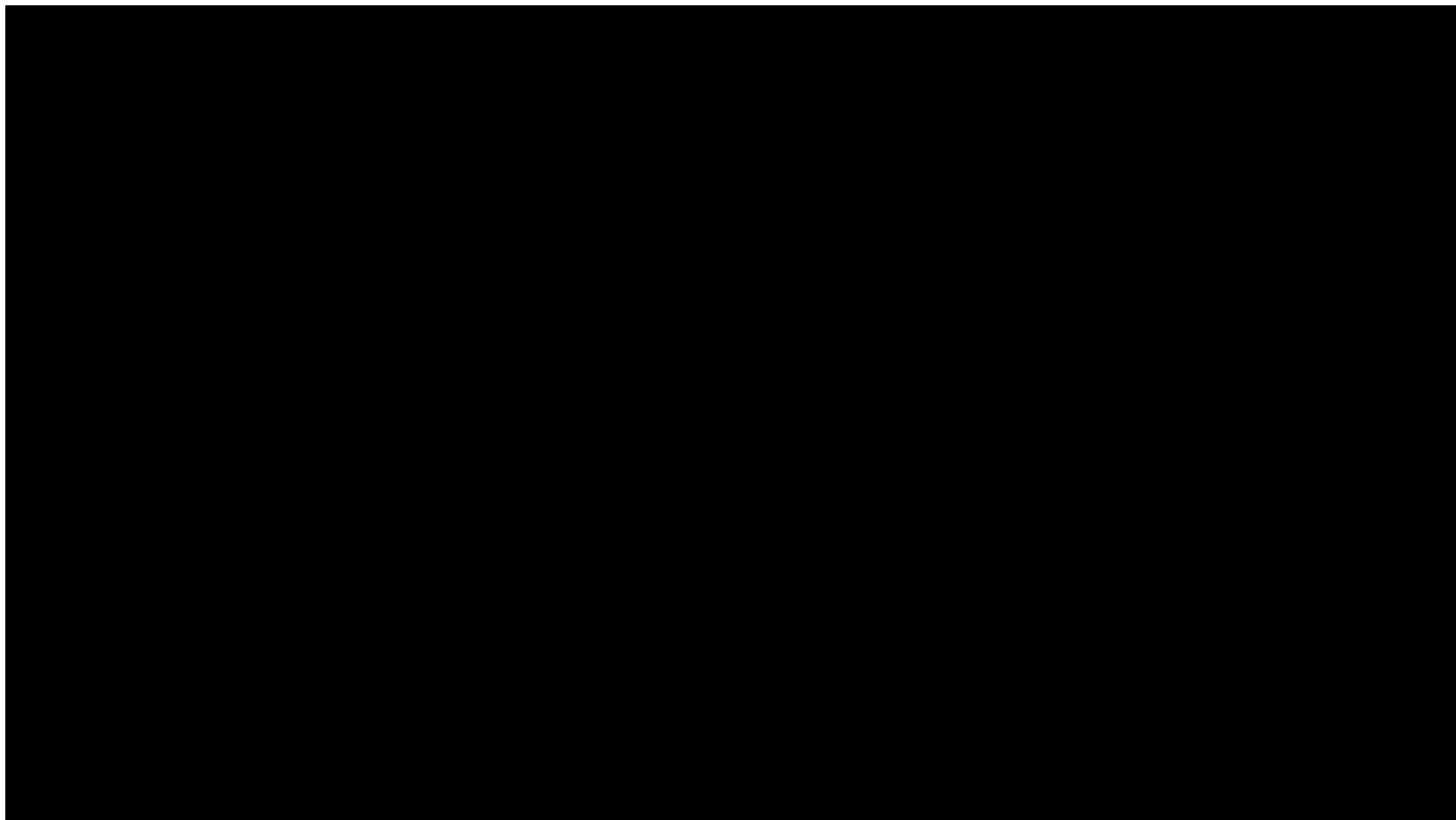


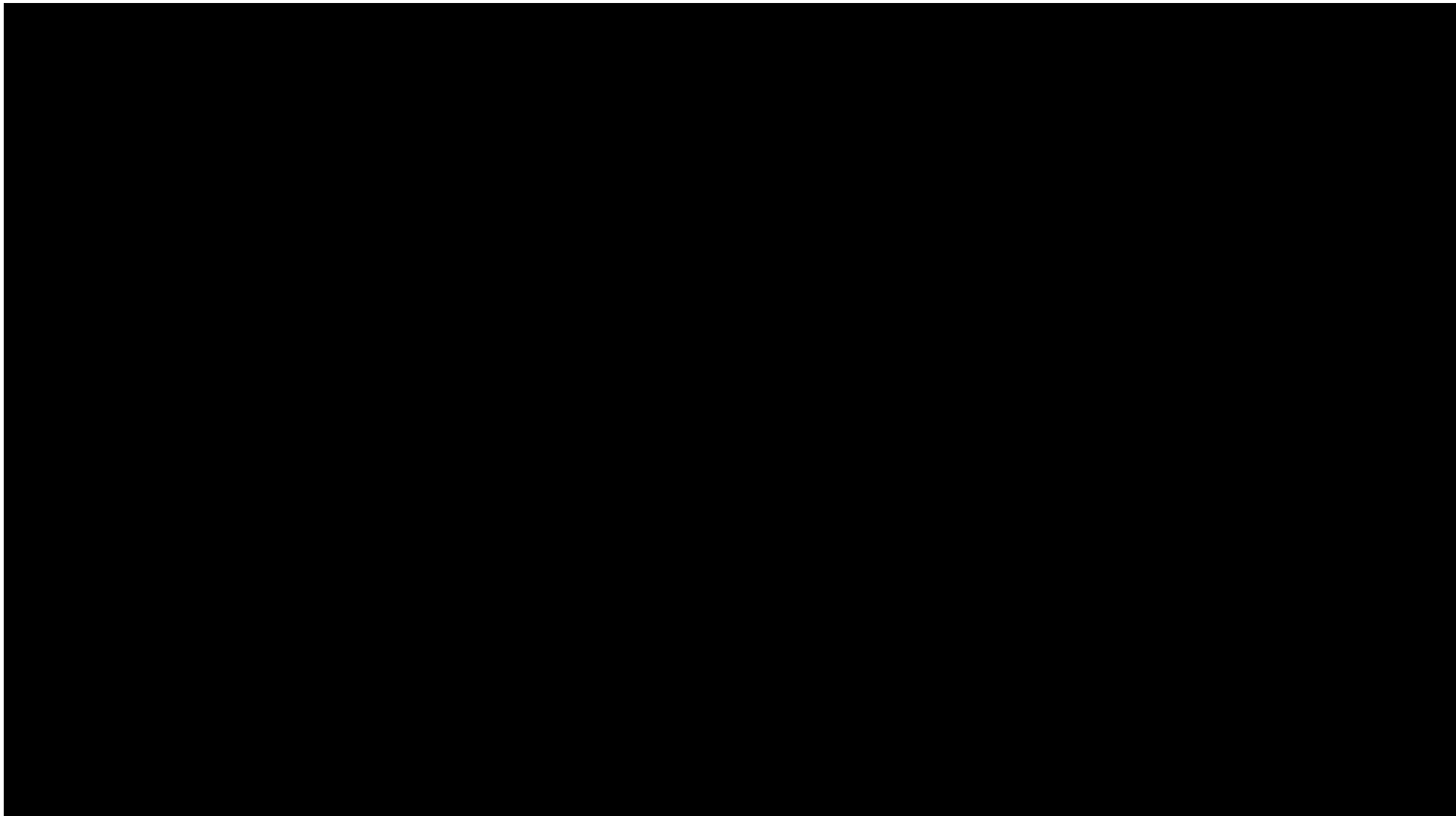
Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza ekonomiczna.



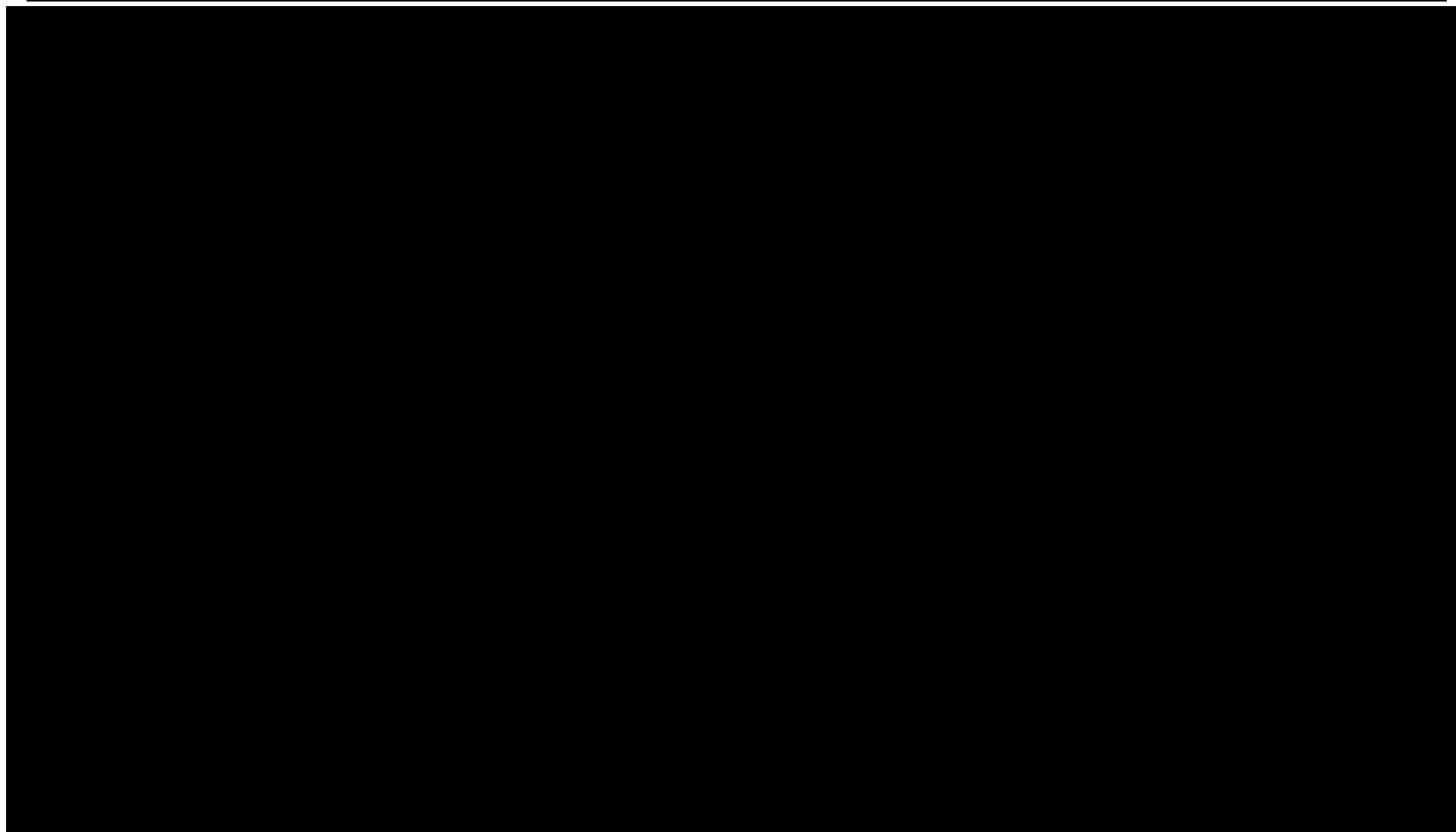


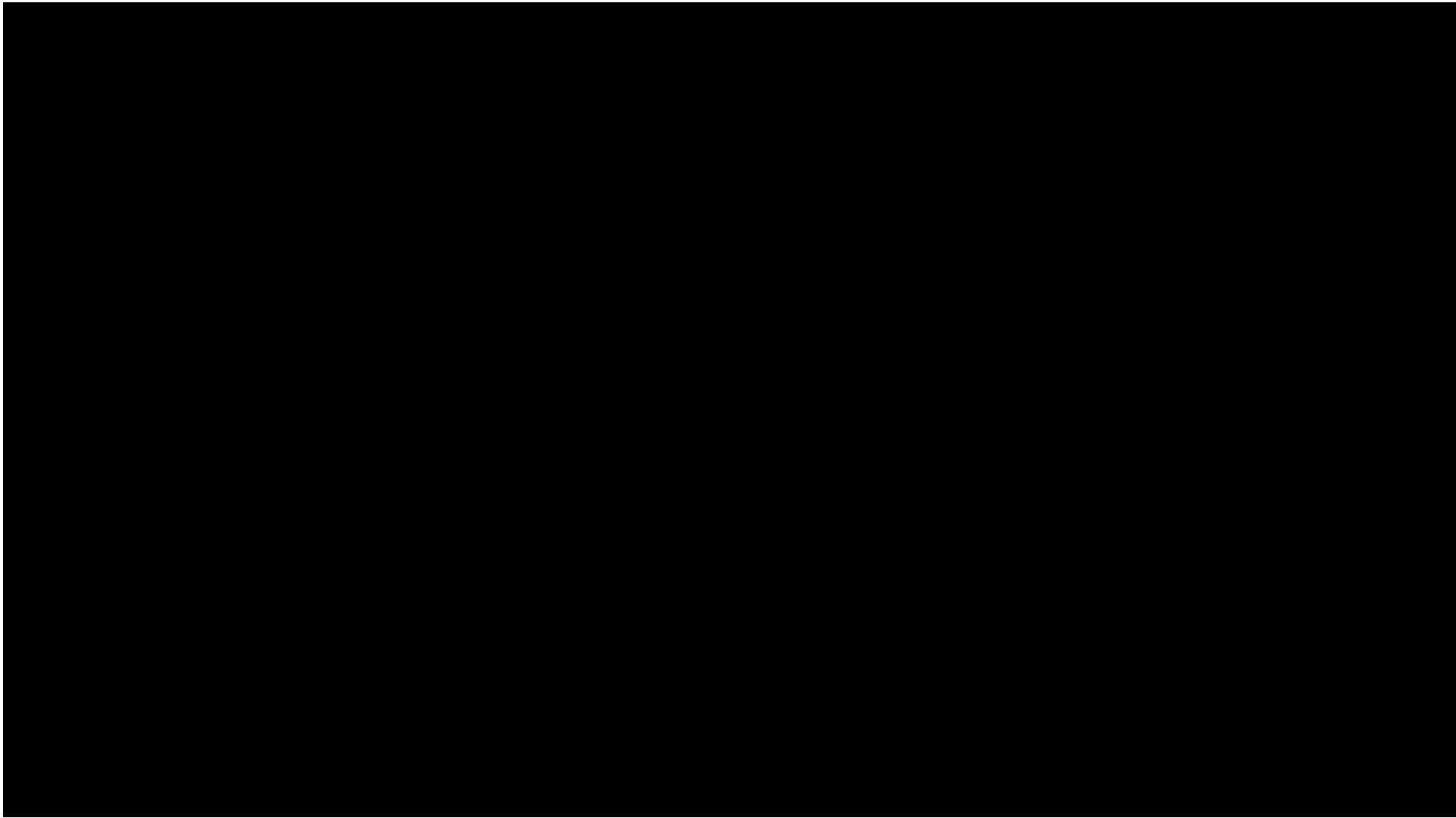
Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza ekonomiczna.



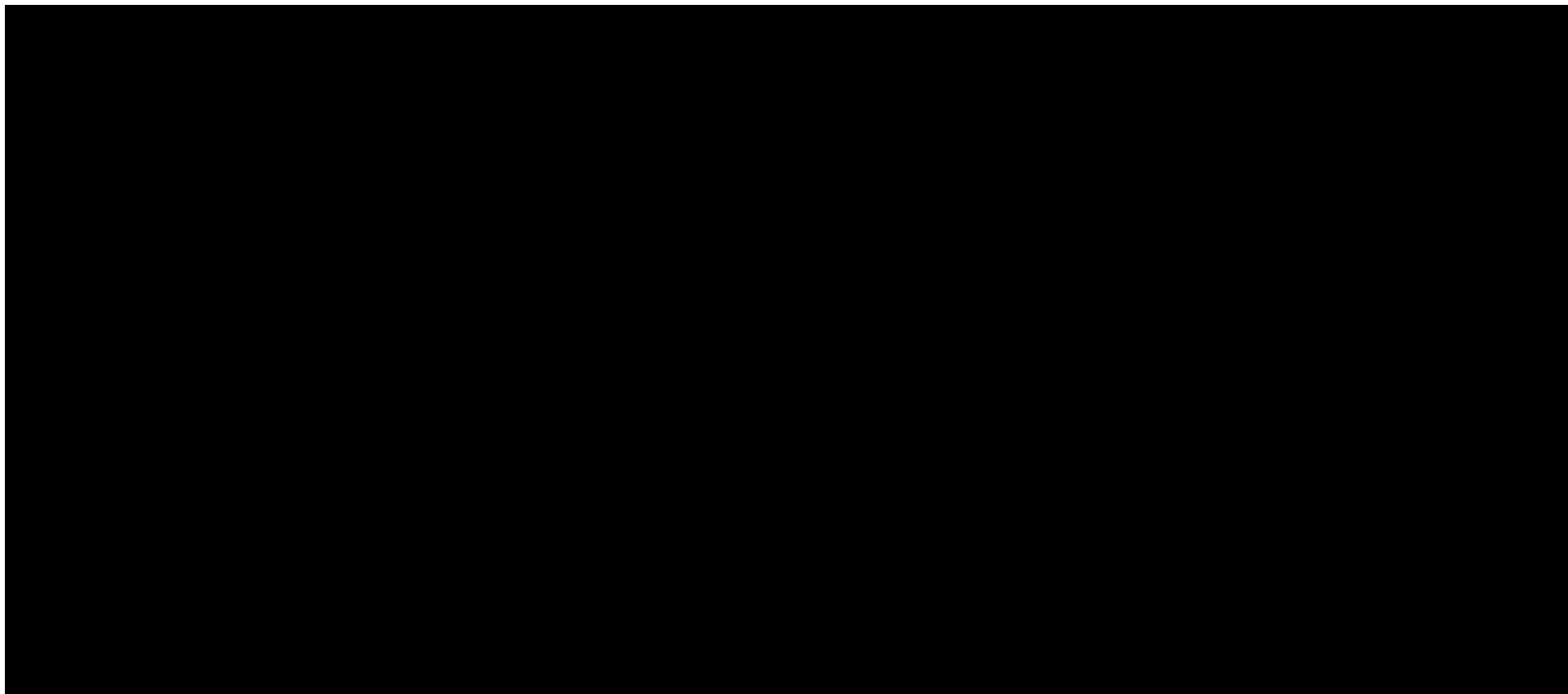
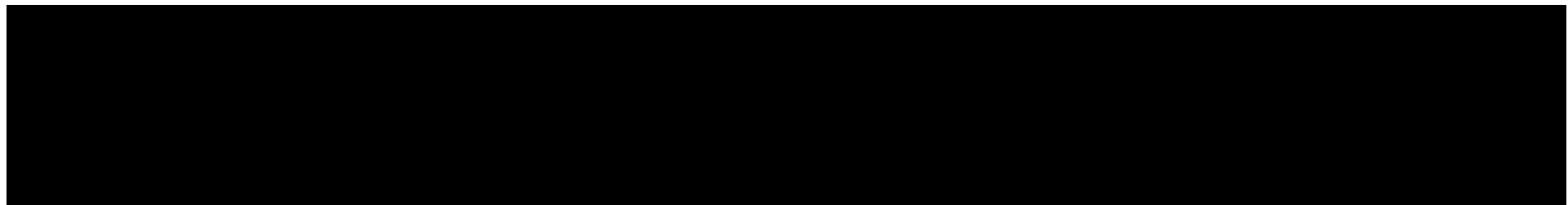


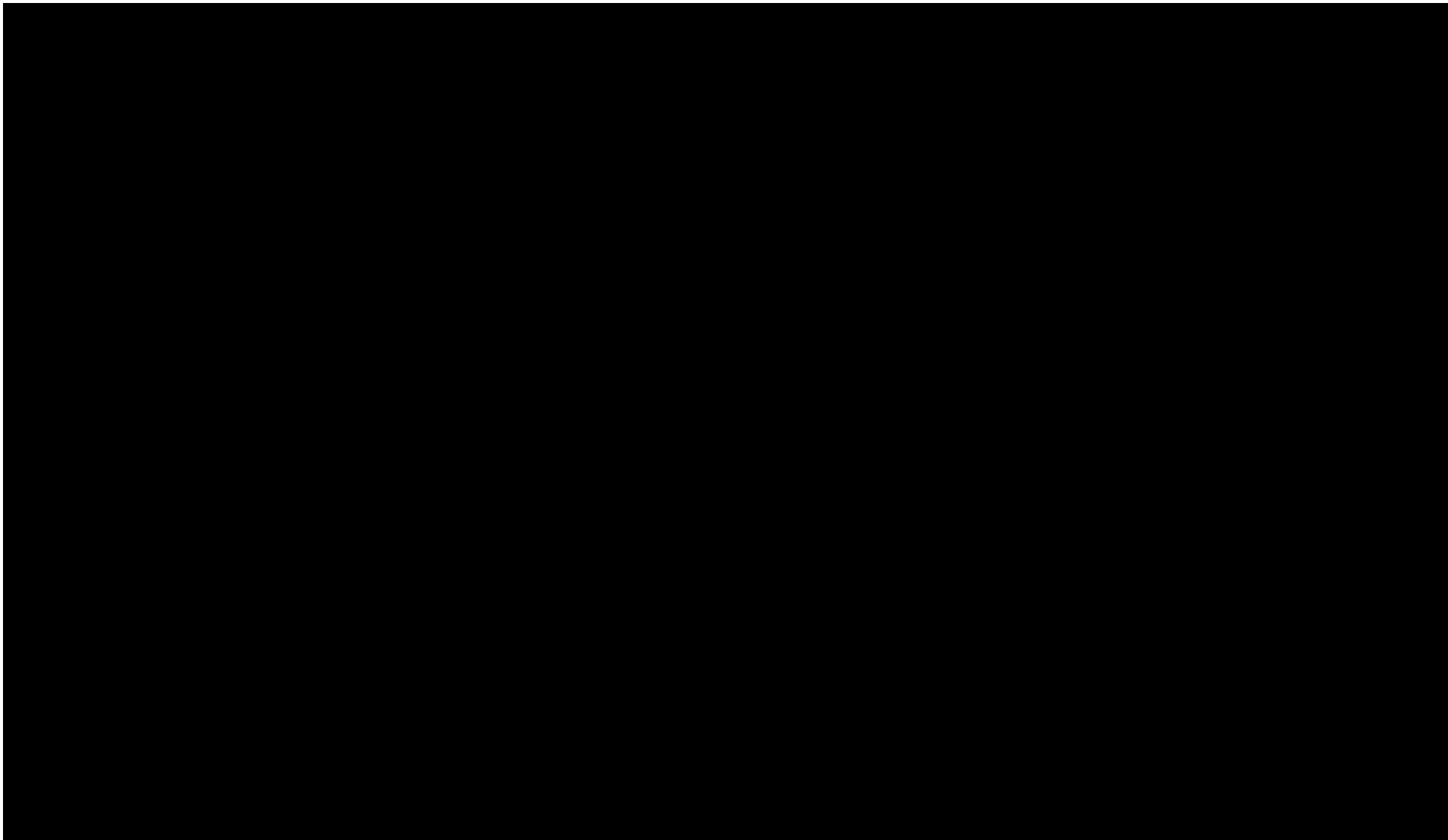
Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza ekonomiczna.



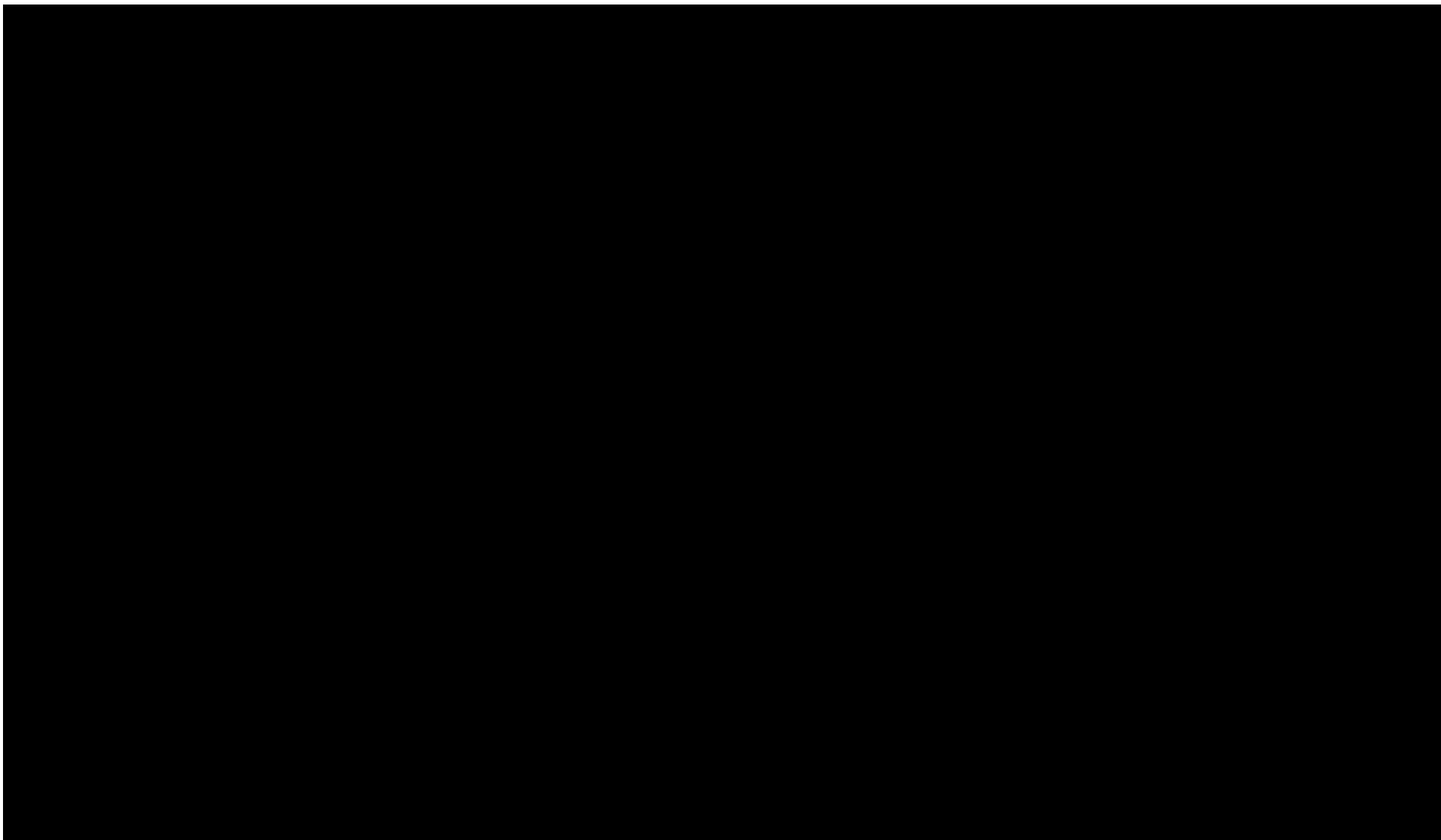


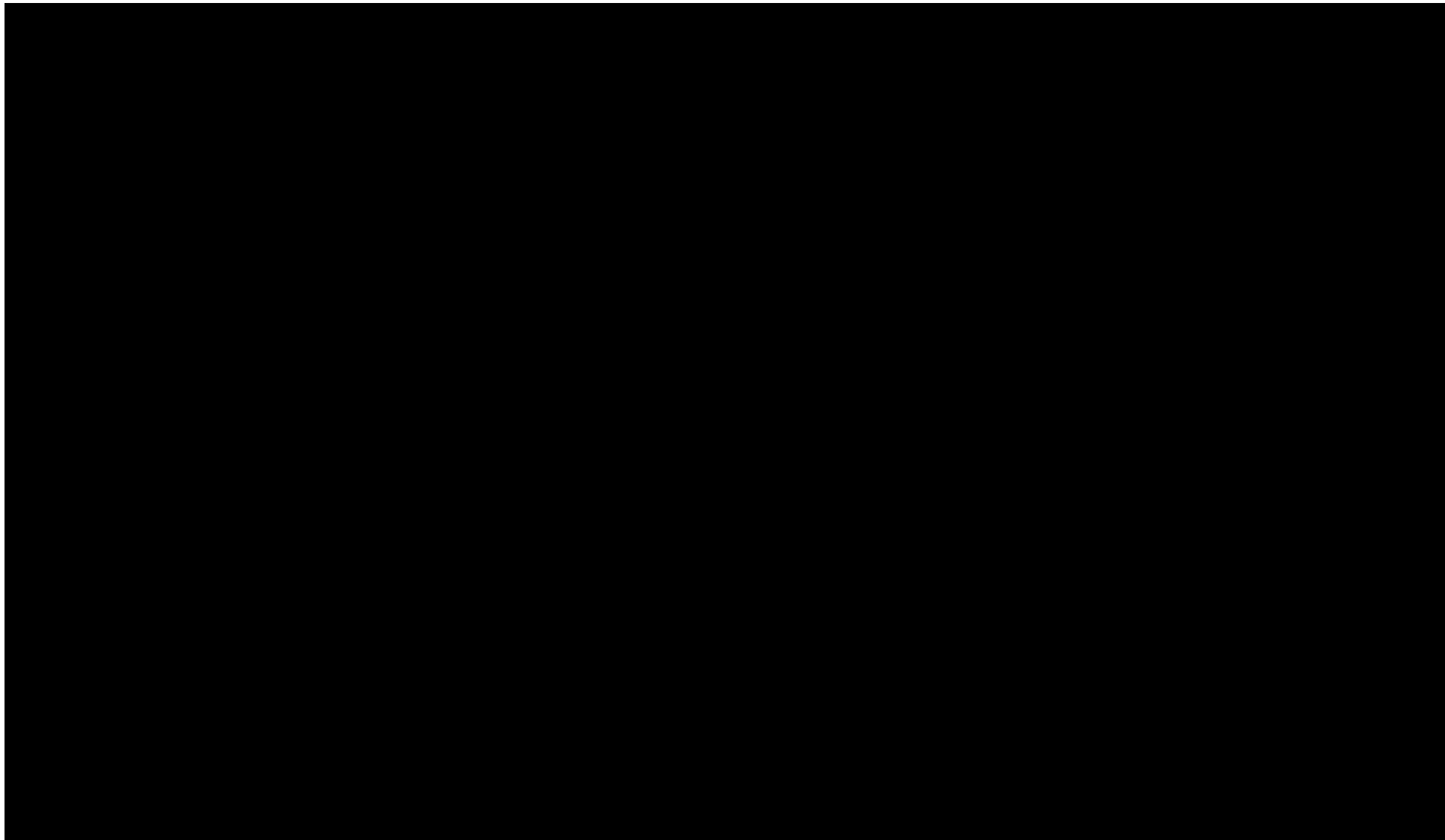
Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza ekonomiczna.



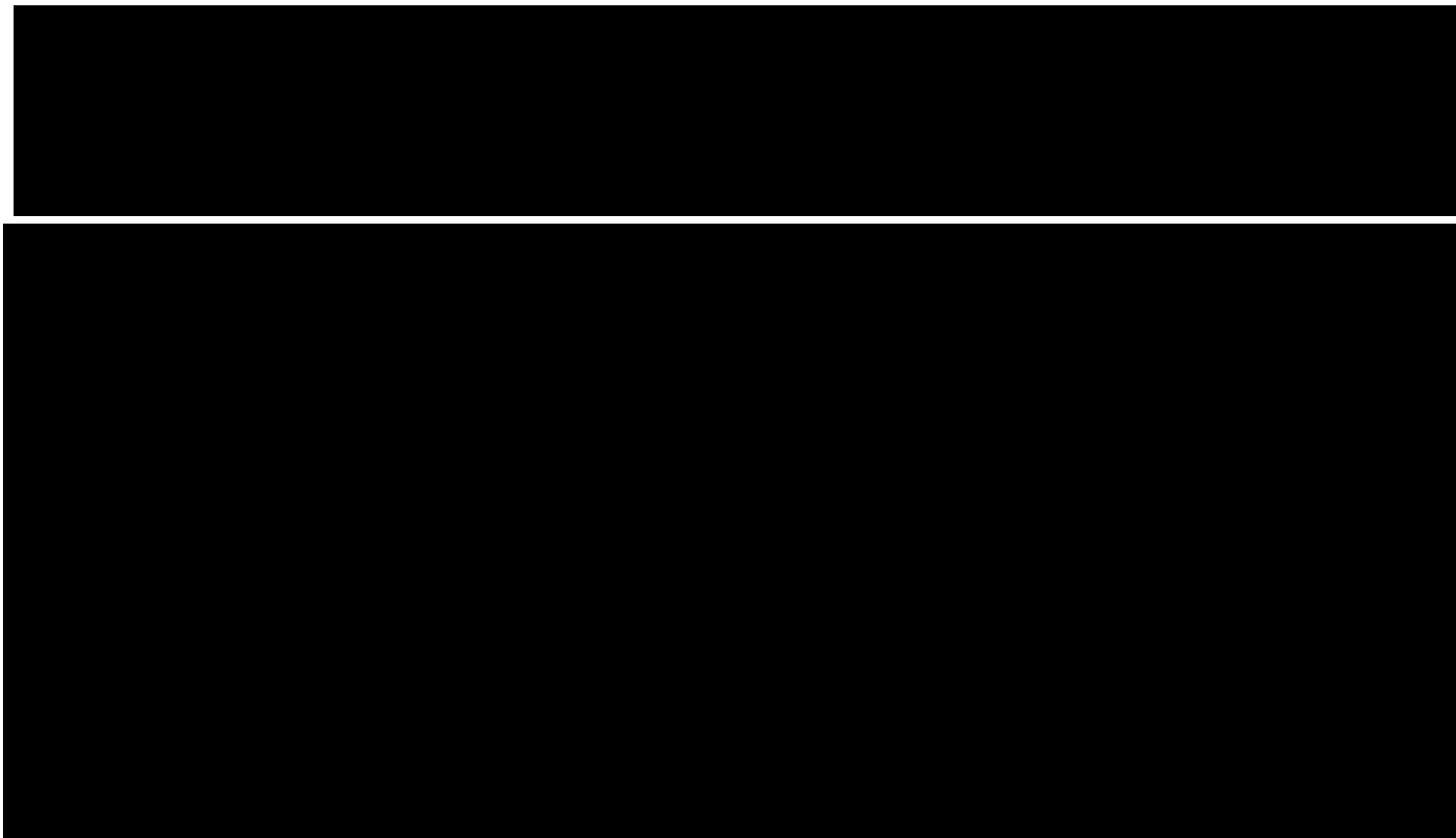


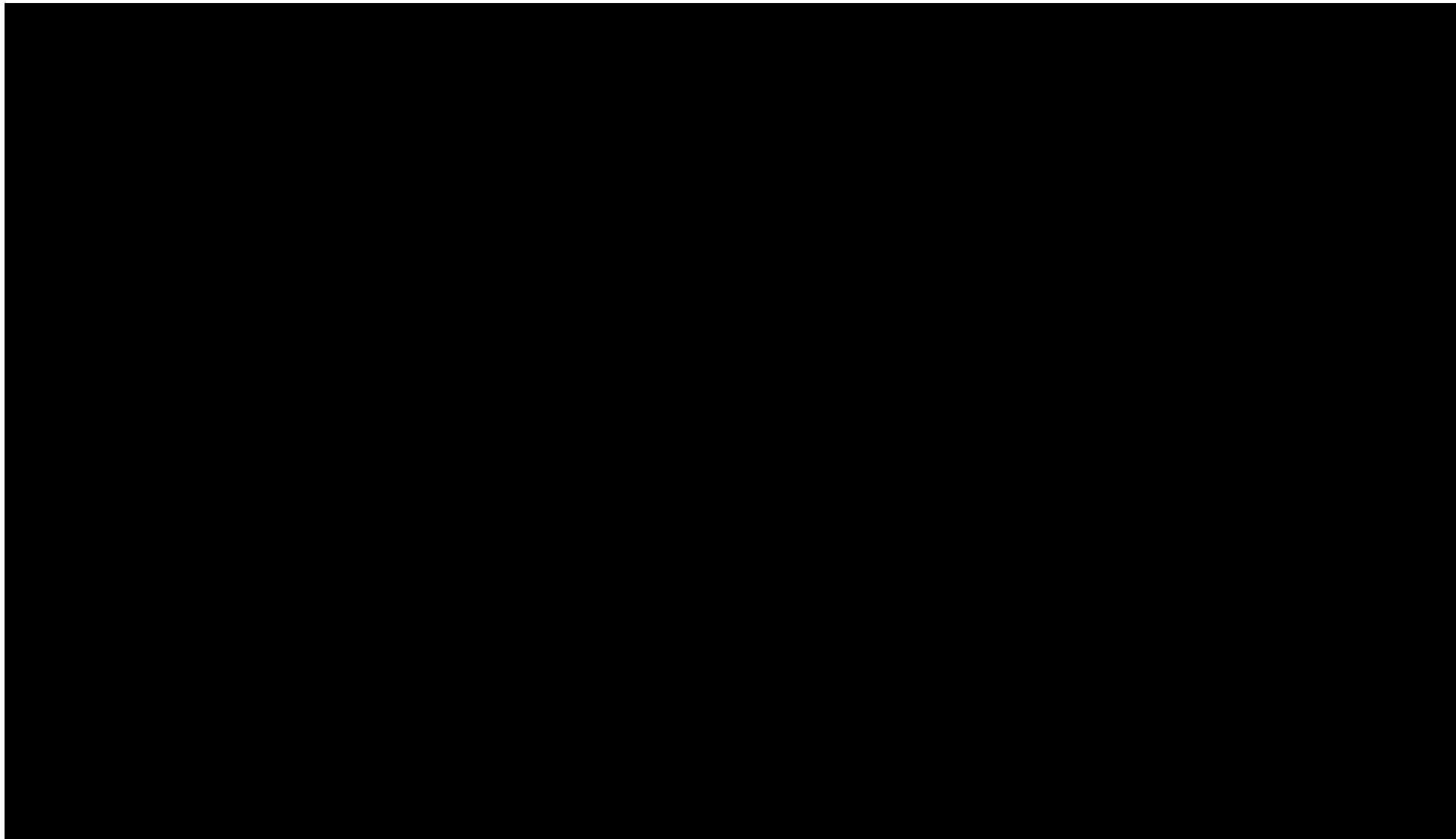
Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza ekonomiczna.



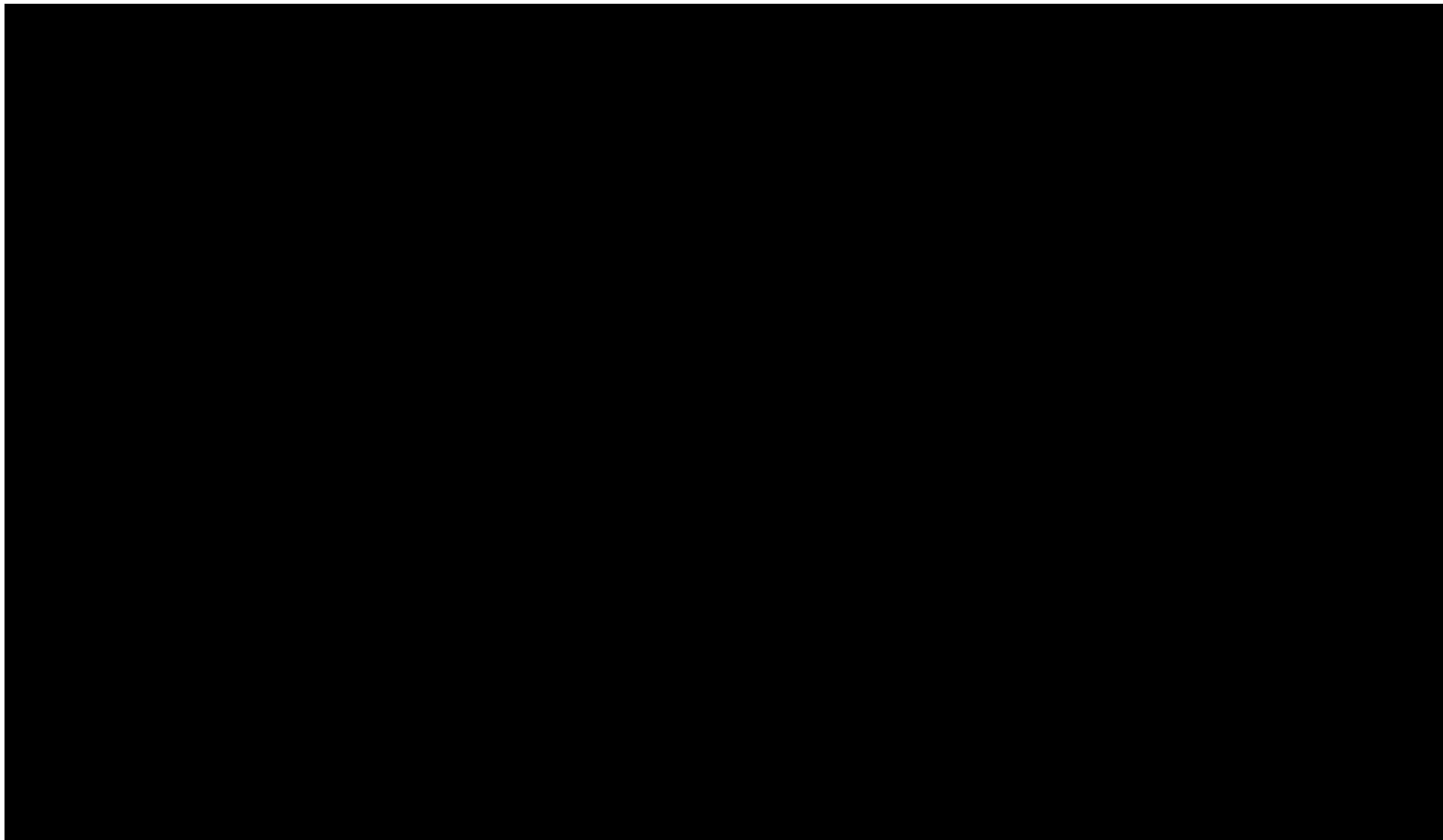


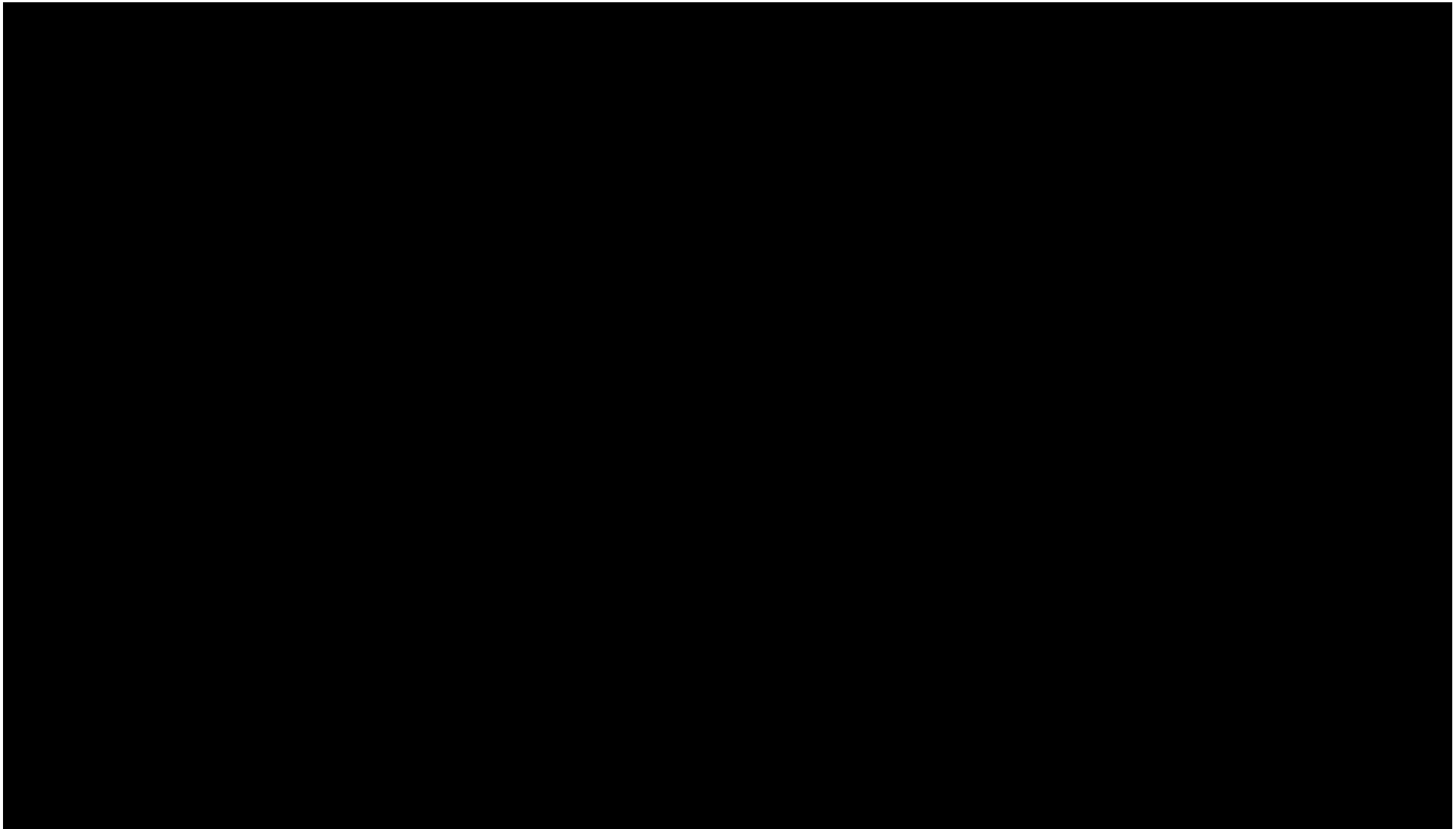
Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza ekonomiczna.



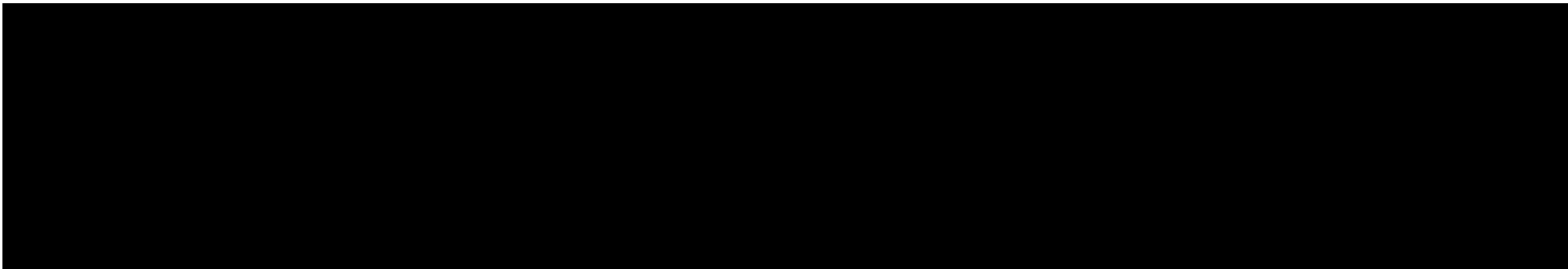


Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza ekonomiczna.





Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza ekonomiczna.



12.5. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 42. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.

| Nr ^a | Pytanie | Odpowiedź | Odwołanie ^b | Uwagi |
|---|--|-----------|--------------------------|--|
| Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań | | | | |
| § 2. | Czy informacje zawarte w analizie ekonomicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku? | TAK | Rozdziały: 2. i 3. | Marzec 2023 |
| | Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku? | TAK | Rozdziały 2.1. i 3.6. | Obwieszczenie Ministra Zdrowia od 1 wrz 2022 |
| | Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku? | TAK | Rozdziały 2.4. i 3.5. | Aktualny przegląd (ref. [41]) |
| | Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku? | TAK | Rozdziały 12.1, 12.2 | Ostatnie aktualizacje 24 sierpnia 2022 |
| § 5. ust 1. | Czy analiza ekonomiczna zawiera: | | | |
| pkt 1 | • analizę podstawową? | TAK | Rozdział 4.1. | - |
| pkt 2 | • analizę wrażliwości? | TAK | Rozdział 4.2. | - |
| pkt 3 | • przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku? | TAK | Rozdziały 6.2. i 12.2. | - |
| § 5. ust 2. | Czy analiza podstawowa zawiera: | | | |
| pkt 1 lit a | • zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii? | TAK | Tabela 31- Tabela 32. | Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3. |
| pkt 1 lit b | • zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania | TAK | Tabela 31- Tabela 32. | Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3. |

| Nr ^a | Pytanie | Odpowiedź | Odwołanie ^b | Uwagi |
|--------------------|---|-----------|--|-------|
| | wyników zdrowotnych każdej z technologii? | | | |
| pkt 2 | <ul style="list-style-type: none"> oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią? | TAK | Tabela 31- Tabela 32.; Por. rozdziały 2.4. i 3.4. | - |
| pkt 3 | <ul style="list-style-type: none"> oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią- w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2? | TAK | Tabela 31- Tabela 32.Por. rozdziały 2.4. i 3.4. | - |
| pkt 4 | <ul style="list-style-type: none"> oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu- koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy? | TAK | Tabela 31- Tabela 32.Por. rozdziały 2.4. i 3.4. | - |
| pkt 5 | <ul style="list-style-type: none"> zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3? | TAK | Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 30. | - |
| pkt 6 | <ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3? | TAK | Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 30. | - |
| pkt 7 | <ul style="list-style-type: none"> dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii? | TAK | Mowa o nim m.in. w rozdziale 3.5. | - |
| § 5. ust 3. | <ul style="list-style-type: none"> W przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem | TAK | Tabela 31- Tabela 32.Por. rozdziały 2.4. i 3.4. | - |

| Nr ^a | Pytanie | Odpowiedź | Odwołanie ^b | Uwagi |
|--------------------|--|-----------|--|--|
| | stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3? | | | |
| § 5. ust 4. | <ul style="list-style-type: none"> przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3? | TAK | Tabela 31- Tabela 32.; Por. rozdziału 2.4. i 3.4. | - |
| § 5. ust 5. | Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2-4 oraz ust. 6, przedstawiono w następujących wariantach: | | | |
| pkt 1 | <ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? | TAK | Rozdział 4.1. | - |
| pkt 2 | <ul style="list-style-type: none"> bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? | TAK | Rozdział 4.1. | - |
| § 5. ust 6. | Czy rozważano zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (obecność randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu)? | TAK | Rozdział 3.4. | - |
| pkt 1 | <ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby, jako liczba lat życia? | TAK | Rozdział 3.4. | Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3. |
| pkt 2 | <ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby -jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych? | TAK | Rozdział 3.4. | Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3. |
| pkt 3 | <ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której | TAK | Rozdział 3.4. | Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3. |

| Nr ^a | Pytanie | Odpowiedź | Odwołanie ^b | Uwagi |
|--------------------|---|-----------|---|-------|
| | współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2? | | | |
| § 5. ust 7. | Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4 przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych? | TAK | Rozdział 3.8. | - |
| § 5. ust 8. | Czy jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby? | TAK | Rozdział 12.1.; sposób wykorzystania w rozdziale 3.5. | - |
| § 5. ust 9. | Czy analiza wrażliwości zawiera: | | | |
| pkt 1 | <ul style="list-style-type: none"> określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5? | TAK | Rozdziały 2. i 3. | - |
| pkt 2 | <ul style="list-style-type: none"> uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1? | TAK | Rozdział 3.9. | - |
| | <ul style="list-style-type: none"> brak parametrów z zakresem zmienności ustalonym arbitralnie? | TAK | Rozdział 3.9. | - |
| pkt 3 | <ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1 (zestawienie kosztów-konsekwencji, koszty całkowite z obydwu perspektyw ekonomicznych, wyniki zdrowotne w grupie), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? | TAK | Rozdział 4.2. | - |
| | <ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 2 (ICER jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? | TAK | Rozdział 4.2. | - |
| | <ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 3 (ICUR jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? | TAK | Rozdział 4.2. | - |

| Nr ^a | Pytanie | Odpowiedź | Odwołanie ^b | Uwagi |
|-------------------------|--|-----------|--------------------------|-------|
| | <ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 4 (ceny zbytu netto przy których ICUR lub ostatecznie ICER = próg), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? | TAK | Rozdział 4.2. | - |
| § 5. ust 10. | Czy analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach: | | | |
| pkt 1 | <ul style="list-style-type: none"> z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych? | TAK | Rozdział 3.2. | - |
| pkt 2 | <ul style="list-style-type: none"> z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy? | TAK | Rozdział 3.2. | - |
| § 5. ust 10. | Czy analizę podstawową przeprowadzono w dwóch ww. wariantach? | TAK | Rozdział 4.1. | - |
| § 5. ust 10. | Czy analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch ww. wariantach? | TAK | Rozdział 4.2. | - |
| § 5. ust 5. | Czy analizę podstawową przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu? | TAK | Rozdział 4.1. | - |
| § 5. ust 5. | Czy analizę wrażliwości przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu? | TAK | Rozdział 4.2. | - |
| § 5. ust 11. | Czy oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 dokonywano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej? | TAK | Rozdział 3.3. | - |
| | Czy przyjęto horyzont czasowy umożliwiający odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami? | TAK | Rozdział 3.3. | - |
| § 5. ust 11. | Czy do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, zastosowano przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4, tj. czy przedstawiono: | | | |
| § 4 ust. 3 pkt 3 | <ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)? | TAK | Tabela 35., Tabela 36 | - |
| § 4 ust. 3 pkt 3 | <ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)? | TAK | Tabela 34. | - |
| § 4 ust. 3 pkt 4 | <ul style="list-style-type: none"> opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień | TAK | Rysunek 45. | - |

| Nr ^a | Pytanie | Odpowiedź | Odwołanie ^b | Uwagi |
|-------------------------|--|-----------|------------------------|---|
| | naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)?? | | | |
| § 4 ust. 3 pkt 4 | <ul style="list-style-type: none"> opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)? | TAK | Rysunek 44. | - |
| § 5. ust 11. | Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby? | TAK | Rozdział 12.1. | - |
| | Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych? | TAK | Rozdział 12.2. | - |
| | Czy przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników? | TAK | Rozdział 12.1. | - |
| | Czy przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników? | TAK | Rozdział 12.2. | - |
| § 3. pkt 7 i 9 | Czy w analizie uwzględnione są procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur? | TAK | Rozdział 2.2. | Szczegóły w Analizie problemu decyzyjnego |
| § 3. pkt 7 i 9 | Czy w analizie uwzględnione są refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur? | TAK | Rozdział 2.2. | - |

| Nr ^a | Pytanie | Odpowiedź | Odwołanie ^b | Uwagi |
|--|--|-----------|-------------------------------|-------|
| § 8. | Czy analiza zawiera: | | | |
| pkt 1 | <ul style="list-style-type: none"> dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji? | TAK | Rozdział 9. | |
| pkt 2 | <ul style="list-style-type: none"> wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii? | TAK | Rozdziały 2.-3.; 12.3. | - |
| Część II. Ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator) | | | | |
| AWA | Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)? | TAK | Rozdział 2. | - |
| AWA | Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji? | TAK | Rozdział 2.2. | - |
| AWA | Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentek? | TAK | Rozdział 2.3. | - |
| AWA | Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | Rozdział 2.3. | - |
| AWA | Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | Rozdział 2.2. | - |
| AWA | Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem? | TAK | Rozdział 2.2. | - |
| AWA | Czy przyjęto właściwą technikę analityczną? | TAK | Rozdziały 2.4. i 3.4. | - |
| AWA | Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego? | TAK | Rozdział 3.2. | - |
| AWA | Czy skuteczność wnioskowanej technologii w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny? | TAK | Rozdziały 2.4., 3.4., 3.5. | - |
| AWA | Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy? | TAK | Rozdział 3.3. | - |
| AWA | Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy? | TAK | Rozdział 3.3. | - |
| AWA | Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych? | TAK | Rozdział 3.8. | - |
| AWA | Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów? | TAK | Rozdział 3.6. | - |
| AWA | Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony? | TAK | Rozdział 12.1. | - |
| AWA | Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia? | TAK | Rozdział 3.5., 12.1 | - |

| Nr ^a | Pytanie | Odpowiedź | Odwołanie ^b | Uwagi |
|---|---|-------------|---------------------------------------|----------------------------|
| AWA | Czy przeprowadzono analizy wrażliwości? | TAK | Rozdział 3.8. | - |
| AWA | Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej? | TAK | - | Nie stwierdzono |
| Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTMiT (wypełnia audytor/koordynator) | | | | |
| 4. W.AOTM | Czy przeprowadzono systematyczny przegląd literatury pod kątem zidentyfikowania wcześniejszych analiz poświęconych ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu (co najmniej MEDLINE przez PubMed oraz Biblioteka Cochrane)? | TAK | Rozdział 12.2. | - |
| 4. W.AOTM | Czy dołączono uzasadnienie ceny w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej we wskazaniu ultrazadkiem lub rzadkim? | Nie dotyczy | Rozdział 4.3. | Brak opublikowania wymogów |
| 4.1. W.AOTM | Czy przedstawiono ogólną strategię analityczną analizy ekonomicznej zgodnie z rozdziałem 4.1. Wytycznych AOTM (uwzględniona analiza kliniczna, obecność modelowania, wykorzystanie modelu decyzyjnego)? | TAK | Rozdział 3.1. | - |
| 4.1. W.AOTM | Czy w przypadku dostosowania istniejącej analizy uwzględniono lokalne, polskie dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów, czy dostosowano do warunków polskich strukturę i parametry modelu dotyczące przebiegu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego? | TAK | Rozdział 3.1. | - |
| 4.1. W.AOTM | Czy model obliczeniowy jest edytowalny pod względem danych wejściowych? | TAK | - | - |
| 4.2. W.AOTM | Czy uwzględniono perspektywę społeczną wraz z komentarzem uzasadniającym jej przyjęcie lub przedstawiono komentarz uzasadniający brak perspektywy społecznej z związanych z nią kategorii kosztów? | TAK | Rozdział 3.2. | - |
| 4.3., 4.5., 4.6. W.AOTM | Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji przedstawiono wyniki w horyzoncie obserwacji tych badań klinicznych? | TAK | Opisane w rozdziale 3.2., 3.5. i 3.8. | - |
| 4.4. W.AOTM | Czy przedstawiono szczegółowe uzasadnienie przyjętej techniki analitycznej (w zakresie odniesienia do: wyników badań eksperymentalnych i/albo opracowań wtórnych, badań odnoszących się do efektywności praktycznej, opublikowanych analiz ekonomicznych, wymagań formalnych Ministra Zdrowia)? | TAK | Rozdziały 2.4. i 3.4. | - |
| 4.4., 4.5., 4.6. W.AOTM | Czy uzasadniono przyjęte punkty końcowe dotyczące wyników zdrowotnych analizy ekonomicznej (lata życia, QALY, liczba zdarzeń, czas wolny od zdarzenia itd.)? | TAK | Rozdziały 2.4. i 3.4. | - |

| Nr ^a | Pytanie | Odpowiedź | Odwołanie ^b | Uwagi |
|--------------------------|---|-----------|--|-------|
| 4.4. W.AOTM | Czy uzasadniono dobór parametrów użyteczności wraz z opisem metodologii ich uzyskania, opisem ich ograniczeń i wskazaniem źródła z którego pochodzą? | TAK | Rozdział 3.5., 12.1 | - |
| 4.4.1. W.AOTM | Czy zastosowano jedną metodę pomiaru użyteczności do oceny wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w analizie? | TAK | Rozdział 3.5., 12.1 | - |
| 4.4.4. W.AOTM | Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono wartości średnie wraz z miarą rozrzutu dla: konsekwencji/wyników zdrowotnych, składowych kosztów (w podziale na kategorie kosztowe)? | TAK | Rozdziały 2.4. i 3.4. | - |
| 4.4.4. W.AOTM | Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono konsekwencje zdrowotne w postaci QALY/LY oraz wartość współczynnika CUR/CER? | TAK | Rozdziały 2.4. i 3.4. | - |
| 4.5. W.AOTM | Czy przedstawiono uzasadnienie konieczności przeprowadzonego modelowania (np. zgodnie z sytuacjami opisanymi w rozdziale 4.5. Wytycznych)? | TAK | Rozdział 3.5. | - |
| 4.5. W.AOTM | Czy przedstawiono: strukturę modelu wraz z opisem i uzasadnieniem wyboru stanów zdrowotnych oraz wyniki oceny konwergencji modelowanego przebiegu leczenia z praktyką kliniczną? | TAK | Rozdział 3.5. | - |
| 4.5. W.AOTM | Czy założenia modelu przetestowano w ramach analizy wrażliwości? | TAK | Rozdział 3.5. i 3.8. | - |
| 4.5. W.AOTM | Czy model opracowano przy użyciu powszechnie dostępnych narzędzi umożliwiających jego weryfikację? | TAK | Rozdział 3.5. | - |
| 4.5. W.AOTM | Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z uwzględnieniem scenariuszy: optymistycznego oraz pesymistycznego (np. dla założeń związanych z ekstrapolacją)? | TAK | Rozdziały 3.5 | - |
| 4.5. W.AOTM | Czy w sytuacji wykorzystania modelu Markowa przedstawiono i uzasadniono wybór długości cyklu? | TAK | Rozdział 3.5. | - |
| 4.5. W.AOTM | Czy modelowanie przeprowadzono zgodnie z dobrą praktyką i wytycznymi krytycznej oceny modeli (zgodnie z tabelą 2. Wytycznych AOTM)? | TAK | Rozdziały 2.1. – 2.4. i 3.1. – 3.9. | - |
| 4.5. W.AOTM | Czy zamieszczono stwierdzenie na temat przeprowadzenia walidacji wewnętrznej? | TAK | Rozdział 6.1. | - |
| 4.5. W.AOTM | Czy przeprowadzono walidację zewnętrzną wyników modelowania (np. porównanie wyników modelowania z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań, czy wynikami badań uwzględnionych w modelowaniu)? | TAK | Rozdział 6.3. | - |
| 4.6. W.AOTM | Czy uzasadniono wybór badań klinicznych których wyniki uwzględniono w analizie i czy oceniono dostępność badań odnoszących się do efektywności praktycznej (badań postmarketingowych, | TAK | Rozdział 2.4. | - |

| Nr ^a | Pytanie | Odpowiedź | Odwołanie ^b | Uwagi |
|---|---|-----------|------------------------------|-------|
| | badań IV fazy, badań obserwacyjnych, okresu przedłużonej fazy otwartej badań eksperymentalnych, analiz rejestrów)? | | | |
| 4.6. W.AOTM | Czy oddzielnie przedstawiono i oceniono wiarygodność danych o efektywności praktycznej (w tym danych od płatnika) i eksperymentalnej (jeżeli są dostępne)? Czy przeanalizowano wpływ źródła danych na wynik analizy? | TAK | Rozdziały 2.4. i 3.1. – 3.9. | - |
| 4.5., 4.6., 4.12. W.AOTM | Czy uzasadniono wybór punktów końcowych uwzględnionych badań klinicznych (pierwszorzędowe punkty końcowe vs. drugorzędowe; istotne klinicznie vs. surogaty; związane z: kosztem, przeżyciem, jakością życia, itp.)? | TAK | Rozdziały 2.4. | - |
| 4.12. W.AOTM | Czy jeżeli zaobserwowano rozbieżności we wnioskowaniu pomiędzy analizą kliniczną a analizą ekonomiczną (m.in. w zakresie różnego wnioskowania z badań dotyczących efektywności eksperymentalnej i badań odnoszących się do efektywności praktycznej) przedstawiono szczegółowe uzasadnienie obserwowanych różnic (uzasadnienie w oparciu o dowody naukowe lub o spójny wywód logiczny)? | TAK | Rozdział 2.4. | - |
| 4.7. W.AOTM | Czy przedstawiono opis: procesu identyfikacji zasobów medycznych uwzględnionych w opracowaniu, procesu identyfikacji kosztu przypisanego zasobom, źródła informacji na temat tego kosztu oraz metody stosowanej przy ocenie kosztów (koszty ogólne/ mikrokoszty, zaplanowane badanie/ analiza rejestru/ analiza raportowanych kosztów z uwzględnieniem CPI itp.)? | TAK | Rozdziały 3.6. | - |
| 4.7.2. W.AOTM | Czy utratę produktywności szacowano metodą kosztów frykcyjnych w przypadku uwzględnienia kosztów pośrednich? | TAK | Rozdziały 3.2.; 3.6. | - |
| 4.7.2. W.AOTM | Czy koszt jednostkowy utraty produktywności związanej z płatną pracą określono w oparciu o wartość PKB na jednego pracującego mieszkańca i z uwzględnieniem korekty ze względu na krańcową produktywność? | TAK | Rozdziały 3.2.; 3.6. | - |
| 4.8. W.AOTM | Czy w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych? | TAK | Rozdział 3.7. | - |
| 4.9. W.AOTM | Czy dane wraz z miarami rozrzutu przedstawiono w formie tabelarycznej, wraz z podaniem źródła danych? | TAK | Rozdział 4.2.2. | - |
| 4.9. W.AOTM | Czy w analizie probabilistycznej zdefiniowano i uzasadniono rozkład zmiennych wejściowych? | TAK | Rozdział 3.8. | - |
| 4.9. W.AOTM | Czy przedstawiono opis i uzasadniono metody gromadzenia i analizy danych? Czy formularze użyte do gromadzenia | TAK | Rozdział 12.3. | - |

| Nr ^a | Pytanie | Odpowiedź | Odwołanie ^b | Uwagi |
|-----------------------|--|-----------|------------------------|-------|
| | danych dołączono do raportu jako załączniki? | | | |
| 4.11.1. W.AOTM | Czy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości i oceniono zakres niepewności uzyskanych wyników modelowania (np. zgodnie z 4.11.1. Wytycznych)? | TAK | Rozdział 4.2.2. | - |
| 4.11. W.AOTM | Czy jeżeli przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości uzasadniono dobór i przedstawiono rozkłady zmiennych przypisane parametrom niepewnym? | TAK | Rozdział 3.8. | - |
| 4.11.1. W.AOTM | Czy wyniki AW przedstawiono w postaci tabelarycznej i ewentualnie graficznej (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności, krzywa akceptowalności, wykres tornado, <i>cost disutility plane</i>)? | TAK | Rozdział 4.2. | - |
| 4.11.2. W.AOTM | Czy w ramach PSA określono średnią i przedziały ufności wyników (np. 95%) lub przedstawiono je w inny sposób, np. za pomocą krzywej akceptowalności lub inkrementalnego zysku netto (ang. <i>net monetary benefit</i> , NMB)? | TAK | Rozdział 4.2. | - |
| 4.11.2. W.AOTM | Czy wybór metod oceny niepewności wyników został opisany i uzasadniony? | TAK | Rozdziały 3.8.; 4.2. | - |
| 4.11.1. W.AOTM | Czy w analizie wrażliwości: zidentyfikowano niepewne parametry, określono i uzasadniono zakres ich zmienności, obliczono główne wyniki analizy (wyniki zdrowotne oraz różnicę pomiędzy nimi, koszty całkowite oraz różnicę pomiędzy nimi, ICER/ICUR, CER/CUR)? | TAK | Rozdziały 3.8.; 4.2. | - |
| 4.12. W.AOTM | Czy ograniczenia i dyskusja są od siebie oddzielone? | TAK | Rozdziały 5., 7. | - |
| 4.12.1. W.AOTM | Czy w ramach ograniczeń omówiono cechy samej analizy i dostępnych danych wejściowych oraz źródła niepewności tych danych, a także właściwości zakresu analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego? Czy odniesiono się do kwestii, czy analizę ekonomiczną wykonano na bazie danych o efektywności klinicznej, które osiągnęły istotność statystyczną? | TAK | Rozdział 5. | - |
| 4.13. W.AOTM | Czy przedstawiono i przedyskutowano ograniczenia przeprowadzonej analizy? | TAK | Rozdział 5. | - |

^a fragment tekstu Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] do którego odnoszą się wskazane pytania; AWA – pytania zaczerpnięte z analiz weryfikacyjnych AOTMiT; W.AOTM – dodatkowe pytania zgodności analizy z Wytycznymi AOTMiT z 2016 roku;

^b numer rozdziału, tabeli, wykresu, strony umożliwiający identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia.