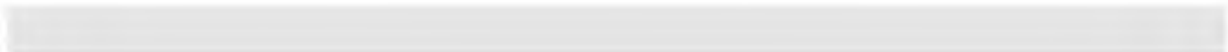


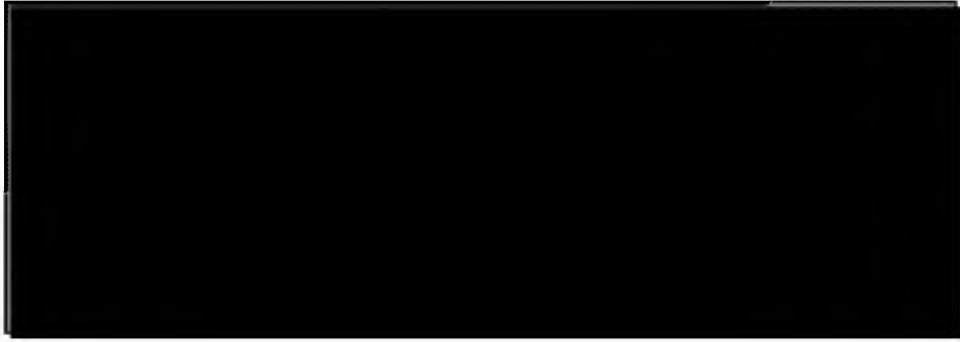
Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

**Analiza ekonomiczna
dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej**



Kraków, październik 2012





Ekspertyzę opracowano na zlecenie firmy

Sanofi-Aventis Sp. z o.o.
ul. Bonifraterska 17
00-203 Warszawa

Adres korespondencyjny

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

Wkład pracy

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

Konflikt interesów

Opracowanie finansowane przez Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]

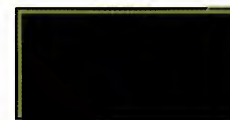


Spis treści

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania	5
Kluczowe informacje z analizy ekonomicznej.....	8
Streszczenie	11
1. Cel analizy ekonomicznej.....	19
2. Problem decyzyjny	20
2.1. Wnioskowany sposób refundacji.....	21
2.2. Charakterystyka i liczebność analizowanej populacji	22
2.3. Wnioskowana technologia	24
2.4. Komparatory	28
2.5. Uwzględnione efekty zdrowotne i wybór źródeł danych klinicznych uwzględnionych w analizie ekonomicznej.....	31
3. Metody	33
3.1. Strategia analityczna	33
3.2. Perspektywa ekonomiczna	34
3.3. Horyzont czasowy analizy	34
3.4. Technika analityczna i punkty końcowe analizy ekonomicznej.....	35
3.5. Modelowanie	40
3.6. Ocena wyników zdrowotnych	54
3.7. Ocena kosztów	69
3.8. Dyskontowanie	91
3.9. Metody analizy wrażliwości	92
3.10. Wykaz założeń i parametrów uwzględnionych w analizie ekonomicznej	93
4. Wyniki analizy ekonomicznej.....	117
4.1. Wyniki analizy podstawowej	117
4.2. Wyniki analizy wrażliwości	126
5. Ograniczenia niniejszej analizy.....	134
6. Walidacja wyników niniejszego opracowania	138
6.1. Walidacja wewnętrzna.....	138
6.2. Walidacja konwergencji	138
6.3. Walidacja zewnętrzna.....	143
7. Dyskusja	144
8. Wnioski końcowe	151
9. Bibliografia	152
10. Aneks.....	158
10.1. Badanie kwestionariuszowe.....	158
10.2. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych	172
10.3. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności.....	175

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra[®] w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

10.4. Opis problemu zdrowotnego	178
10.5. Charakterystyka produktu leczniczego Evoltra [®] [22].....	190
10.6. Substancje czynne uwzględnione w opracowaniu – dane kosztowe oraz sprzedażowe	194
10.7. Szczegółowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości	200
10.8. Szczegółowe wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości	356
Spis tabel	365
Spis rysunków	366

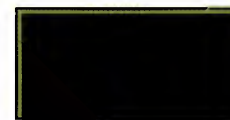


Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania

Akronim	Pełna nazwa
AL	ang. <i>Acute Leukemia</i> ; ostra białaczka
ALL	ang. <i>Acute Lymphoblastic Leukemia</i> ; ostra białaczka limfoblastyczna
AML	ang. <i>Acute Myeloid Leukemia</i> ; ostra białaczka szpikowa
ANC	ang. <i>Absolute Neutrophil Count</i> ; bezwzględna liczba neutrofilii
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
B-ALL	ang. <i>B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia</i> ; ostra białaczka limfoblastyczną B-komórkową
BSC	ang. <i>Best Supportive Care</i> ; najlepsze leczenie wspomagające; najlepsza dostępna terapia paliatywna
CEA	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> ; analiza kosztów-efektywności
CER	ang. <i>Cost-Effectiveness Ratio</i> ; iloraz koszt-efektywność wyrażony jako liczba lat życia
CUR	ang. <i>Cost-Utility Ratio</i> ; iloraz koszt-użyteczność wyrażony jako liczba lat życia skorygowanych o jakość
CNS	ang. <i>Central Nervous System</i> ; centralny/ośrodkowy układ nerwowy
CR	ang. <i>Complete Remission</i> ; całkowita remisja
CRp	ang. <i>Complete Remission without Platelet Recovery</i> ; całkowita remisja bez przywrócenia poziomu płytek krwi
CUA	ang. <i>Cost-Utility Analysis</i> ; analiza kosztów-użyteczności
EBM	ang. <i>Evidence-Based Medicine</i> ; Medycyna Oparta na Dowodach Naukowych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ;

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra[®] w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

Akronim	Pełna nazwa
	Europejska Agencja Leków
FDA	ang. <i>US Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja Żywności i Leków
FUO	ang. <i>Fever of Unknown Origin</i> ; gorączka nieznanego pochodzenia
G-CSF	ang. <i>Granulocyte Colony Stimulating Factor</i> ; czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów
GvHG	ang. <i>Graft-Versus-Host Disease</i> ; Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi
HSCT	ang. <i>Hematopoietic Stem-cell Transplantation</i> ; przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych (hematopoetycznych)
ICCC	ang. <i>International Classification of Childhood Cancer</i> ; Międzynarodowa Klasyfikacja Nowotworów Dziecięcych
ICER	ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> ; inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> ; inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IDA-FLAG	schemat leczenia: idarubicyna, fludarabina, G-CSF, cytarybina
LY	ang. <i>Life Years</i> ; lata życia
LYG	ang. <i>Life Years Gained</i> ; zyskane lata życia
NCI CTC	ang. <i>National Cancer Institute Common Toxicity Criteria</i> ; kryteria toksyczności opublikowane przez amerykański Narodowy Instytut Raka
NIH	ang. <i>National Institute of Health</i> ; Narodowy Instytut Zdrowia
NoR	ang. <i>No Objectively Verifiable Response</i> ; brak obiektywnie weryfikowalnej odpowiedzi



Akronim	Pełna nazwa
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PR	ang. <i>Partial Remission</i> ; częściowa remisja
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; lata życia skorygowane o jakość
QALYG	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years Gained</i> ; zyskane lata życia skorygowane o jakość
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>
T-ALL	ang. <i>T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia</i> ; ostra białaczka limfoblastyczna T-komórkową
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

Kluczowe informacje z analizy ekonomicznej

- ❖ Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w związku z ubieganiem się przez Podmiot odpowiedzialny, firmę Genzyme Europe B.V., o finansowanie farmakoterapii choroby rzadkiej u dzieci i młodzieży produktem sierocym Evoltra® (klofarabina) ze środków publicznych w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii (zgodnie z rekomendacją Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 16 stycznia 2012 r. [63]).

W ślad za definicją chorób rzadkich zalecaną w Unii Europejskiej schorzenie uznaje się w Polsce za chorobę rzadką, jeśli dotyka ona nie więcej niż 5 na 10 000 osób. Rzadkie choroby są poważnym problemem zdrowotnym dla społeczeństwa i mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych.

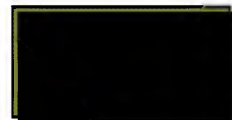
Oceniany produkt leczniczy Evoltra® w dniu 2 lutego 2002 roku został oznaczony jako lek sierocy (ang. orphan medical product), stosowany w populacji dzieci i młodzieży w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (postać nawrotowa, oporna lub po zastosowaniu co najmniej dwóch wcześniejszych cykli terapii). Mając zatem na uwadze charakter schorzenia i niewielką liczbę chorych dotkniętych chorobą, produkt leczniczy Evoltra® można zaklasyfikować jako lek sierocy, mający priorytetowe znaczenie w decyzjach refundacyjnych.

- ❖ Interwencją wnioskowaną jest zastosowanie klofarabiny (Evoltra®, Genzyme Europe B.V.) w terapii skojarzonej (tzw. schemat Locatelli: klofarabina + cyklofosfamid + etopozyd) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych. **Chemioterapia według schematu Locatelli jest najczęściej stosowanym w praktyce klinicznej w Polsce schematem terapeutycznym z użyciem klofarabiny. Schemat Locatelli jest zalecany przez Polskie (PUO 2011) i światowe (NCI 2012) wytyczne praktyki klinicznej, które zalecają stosowanie klofarabiny w terapii skojarzonej w przypadku braku reakcji na leczenie wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży.**

W wariantcie dodatkowym analizy oceniono również zastosowanie klofarabiny w monoterapii, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym - jest to jednak schemat niestosowany w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne przy uwzględnieniu informacji kosztowych obowiązujących w październiku 2012 roku.

- ❖ Dla utrzymania dostępu do nowoczesnej chemioterapii stosowanej w leczeniu choroby rzadkiej u dzieci i młodzieży wnioskowana jest zmiana dotychczasowego sposobu finansowania klofarabiny poprzez umieszczenie jej w Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii. Wnioskowany sposób refundacji jest rekomendowany przez Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 16 stycznia 2012 r.



[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

- ❖ W ramach analizy ekonomicznej wykazano, że przy uwzględnieniu ceny zbytu netto leku Evoltra® na poziomie [REDACTED] w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji oraz przy maksymalnym koszcie uzyskania jednostki dodatkowego efektu zdrowotnego wynoszącym 99 543 zł/QALY:

[REDACTED] stosowanie klofarabiny w terapii skojarzonej z cyklofosfamidem i etopozydem jest bardziej skuteczne klinicznie oraz droższe, ale wysoce kosztowo-efektywne i wysoce kosztowo-użyteczne z obydwu rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych w odniesieniu [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

- w scenariuszu dodatkowym zakładającym stosowanie klofarabiny w monoterapii wykazano iż lek Evoltra® jest:

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

[REDACTED] Ponadto, należy wziąć pod uwagę fakt, iż trzykrotność PKB per capita jest progmem opłacalności rekomendowanym przez WHO w przypadku standardowych ocen opłacalności, nie dotyczących problemu chorób rzadkich.

- ❖ W ramach niniejszej analizy ekonomicznej wykazano zasadność ekonomiczną z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne dla finansowania wnioskowanej technologii lekowej ze środków publicznych w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii; przedstawione wyniki analizy ekonomicznej świadczą, że proponowana cena produktu leczniczego Evoltra® jest adekwatna do uzyskiwanych efektów zdrowotnych, zwłaszcza w odniesieniu do uwzględnionych w opracowaniu refundowanych technologii opcjonalnych.

- ❖ **Lek Evoltra® w 2012 roku uzyskał pozytywne stanowisko Rady Konsultacyjnej oraz rekomendacją Prezesa AOTM odnośnie finansowania w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii.**

Rada Konsultacyjna przy AOTM w stanowisku nr 3/2012 oraz Prezes AOTM w rekomendacji nr 2/2012 z dnia 16 stycznia 2012 roku, zalecają usunięcie świadczenia gwarantowanego „Podanie klofarabiny we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi” z „programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” i finansowanie klofarabiny w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii, jedynie u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.

- ❖ Odnalezione, aktualnie opublikowane rekomendacje finansowe zagranicznych agencji HTA dotyczące klofarabiny są pozytywne. Francuska agencja HAS, szkocka SMC i walijska AWMSG rekomendują stosowanie leku sierocego klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u pacjentów pediatrycznych (≤ 21 lat), z nawrotem lub oporną na

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra[®] w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

leczenie chorobą, po zastosowaniu wcześniejszych linii terapii, u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych pod opieką lekarza specjalizującego się w zakresie hematologii.

Streszczenie

Cel i metody

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej stosowania leku sierociego klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu skojarzonym z chemioterapią (cyklofosfamid + etopozyd) choroby rzadkiej - ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich, przy proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny, firmę Genzyme Europe B.V., cenie zbytu netto ocenianego produktu wynoszącej: [REDACTED] (za prezentację produktu zawierającą jedną folkę z 20 mg klofarabiny; EAN 5909990710997).

Chemioterapia według schematu Locatelli jest najczęściej stosowanym w praktyce klinicznej w Polsce schematem terapeutycznym z użyciem klofarabiny. Schemat Locatelli jest zalecany przez Polskie (PUO 2011) i światowe (NCI 2012) wytyczne praktyki klinicznej, które zalecają stosowanie klofarabiny w terapii skojarzonej w przypadku braku reakcji na leczenie wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży.

W ramach opracowania analizowano również wariant dodatkowy zakładający stosowanie klofarabiny w monoterapii, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem - jest to jednak schemat niestosowany w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce.

W opracowaniu założono, że wnioskowana technologia lekowa będzie finansowana ze środków publicznych jako świadczenie gwarantowane z rodzaju leczenie szpitalne z zakresu chemioterapii, co będzie związane z:

- wpisaniem klofarabiny, produktu leczniczego Evoltra® (EAN 5909990710997) do Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii oraz
- utworzeniem osobnej grupy limitowej dla ww. leku, z limitem finansowania wyznaczanym na poziomie własnej ceny hurtowej brutto.

Wnioskowany sposób refundacji jest rekomendowany przez Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych - rekomendacja nr 2/2012 z dnia 16 stycznia 2012 r. [63]. [REDACTED]

Schemat PICO (ang. *Population, Intervention, Comparison, Outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik) niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania produktu sierociego Evoltra® [22] oraz przy uwzględnieniu wniosku refundacyjnego populacją docelową dla ocenianej interwencji są dzieci i młodzież (w wieku 21 lat lub mniej) z ostrą białaczką limfoblastyczną, z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych (populacja zgodna z zarejestrowanym wskazaniem oraz pozytywnym stanowiskiem Rady Konsultacyjnej przy AOTM i rekomendacją Prezesa AOTM z 2012 roku [22], [63], [64]) (P);
- wnioskowaną technologią jest stosowanie klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu skojarzonym z chemioterapią (cyklofosfamid + etopozyd) - najczęściej stosowany schemat terapeutyczny w warunkach praktyki klinicznej w Polsce lub w monoterapii (wariant dodatkowy analizy), trzeciego rzutu pacjentów z analizowanej populacji (I)

Oceniany produkt leczniczy Evoltra® w dniu 2 lutego 2002 roku został oznaczony jako lek sierocy (ang. *orphan medical product*), stosowany w populacji dzieci i młodzieży w leczeniu ostrych białaczek limfoblastycznych (postać nawrotowa, oporna lub po zastosowaniu co najmniej dwóch wcześniejszych cykli terapii). Mając zatem na uwadze charakter schorzenia i

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

niewielką liczbę chorych dotkniętych chorobą, produkt leczniczy Evoltra® można zaklasyfikować jako lek sierocy, mający priorytetowe znaczenie w decyzjach refundacyjnych.

komparatorami dla wnioskowanej technologii

- do efektów zdrowotnych uwzględnionych w niniejszej analizie należą: czas przeżycia, czas przeżycia po przeszczepie, całkowita remisja (ang. *Complete Remission*, CR), częściowa remisja (ang. *Partial Remission*, PR), całkowita remisja bez uzyskania prawidłowej liczby płytek krwi (ang. *Complete Remission with no Platelet Response*, CRp), prawdopodobieństwo przeprowadzenia przeszczepu komórek krwiotwórczych oraz bezpieczeństwo mierzone ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (O).

W opracowaniu zaadoptowano do warunków polskich model Podmiotu

Ze względu na niską ilość dowodów naukowych, która jest typowa dla leków stosowanych w chorobach rzadkich, niniejsza analiza została przeprowadzona w oparciu o najlepsze dostępne dowody naukowe.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez

Ze względu na to, iż w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań umożliwiających przeprowadzenie wiarygodnego porównania efektywności klinicznej stosowania wnioskowanej technologii w odniesieniu do uwzględnionych w opracowaniu komparatorów, analizę kliniczną przeprowadzono z uwzględnieniem porównania pośredniego bez adiustacji względem wspólnego komparatora (tzw. naiwnego porównania pośredniego) [41].

Mając na uwadze przedstawioną powyżej metodologię analizy klinicznej, a także fakt iż nie zostały zidentyfikowane badania kliniczne wykazujące wyższość wnioskowanej technologii nad komparatorami refundowanymi we wnioskowanym wskazaniu (sytuacja zgodna z opisywaną w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji [54]) w ramach niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono oszacowania o których mowa w § 5. ust 6 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [65], tj.:

- zestawiono wyniki zdrowotne i koszty stosowania porównywanych interwencji w ramach tzw. naiwnego porównania pośredniego,
- przeprowadzono kalkulację ilorazów kosztów-efektywności (CER) i ilorazów kosztów-użyteczności (CUR) dla wnioskowanej technologii oraz technologii opcjonalnych oraz

przeprowadzono kalkulację o której mowa w § 5. ust 6 pkt 3 Rozporządzenia [65] (kalkulację cen zbytu netto produktu leczniczego Evoltra® przy której iloraz kosztów-użyteczności wnioskowanej technologii nie jest wyższy od żadnego z ilorazów kosztów-użyteczności określonych dla refundowanych komparatorów

Dodatkowo, pomimo braku badań bezpośrednio porównujących stosowanie klofarabiny z jakimkolwiek alternatywnym sposobem postępowania w analizowanym wskazaniu, zdecydowano o przeprowadzeniu analizy inkrementalnej (w rozumieniu analizy, której punktem końcowym są inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności: inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia oraz inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość) dla stosowania klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu skojarzonym z chemioterapią (cyklofosfamid + etopozyd) lub monoterapii w porównaniu do w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu).

Powyższe podejście analityczne wiąże się z znacznymi ograniczeniami wpływającymi na zmniejszenie wiarygodności uzyskanych wyników analizy inkrementalnej, wynikającymi przede wszystkim z braku badań klinicznych pozwalających na bezpośrednie lub pośrednie z adiustacją względem wspólnego komparatora porównanie stosowania klofarabiny w odniesieniu do stosowania

Próg kosztowej-efektywności oraz kosztowej-użyteczności ustalono na poziomie 99 543 zł za jednostkę dodatkowego efektu zdrowotnego (rok życia lub rok życia skorygowany o jakość).

Niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

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

W opracowaniu uwzględniono źródła informacji kosztowych obowiązujące w październiku 2012 roku; przy identyfikacji zasobów medycznych zużywanych w trakcie leczenia pacjentów z analizowanej populacji uwzględniono wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 5 ekspertów klinicznych z 4 ośrodków medycznych; w opracowaniu uwzględniono maksymalne ceny i limity finansowania uwzględnionych substancji czynnych, za wyjątkiem

Modelowano długoterminowe konsekwencje kliniczne i kosztowe zastosowania produktu leczniczego Evoltra® w monoterapii lub leczeniu skojarzonym z chemioterapią (cyklofosfamid + etopozyd) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu wśród pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu komórek krwiotwórczych), z uwzględnieniem wyników z badań:

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

[REDACTED]

Ze względu na brak wiarygodnych źródeł informacji, jakość życia pacjentów z analizowanej populacji została określona na podstawie wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 5 ekspertów klinicznych z 4 ośrodków medycznych;

Założenia modelowania oparto na podstawie metodologii opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu decyzyjnego [44], [59], [60], [69].

Wyniki analizy

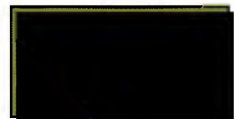
Zestawienie kosztów-konsekwencji świadczy, iż zastosowanie klofarabiny w terapii skojarzonej jak i monoterapii wśród pacjentów z analizowanej populacji wiąże się z wyższym kosztem oraz lepszymi wynikami zdrowotnymi w odniesieniu do wszystkich uwzględnionych w opracowaniu komparatorów.

Zaobserwowano, że zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne bezwzględne współczynniki opłacalności (iloraz kosztów-efektywności oraz iloraz kosztów-użyteczności) dla wnioskowanej technologii lekowej są niższe od bezwzględnych współczynników opłacalności określonych dla refundowanych technologii opcjonalnych

W ramach analizy podstawowej wykazano, że przy uwzględnieniu ceny zbytu netto leku Evoltra® na poziomie [REDACTED], w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji oraz przy maksymalnym koszcie uzyskania jednostki dodatkowego efektu zdrowotnego wynoszącym 99 543 zł:

[REDACTED]

Na podstawie wyników analizy inkrementalnej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Evoltra® w odniesieniu do wykorzystania [REDACTED]



[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block 5]

[Redacted text block 6]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra[®] w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Mając na uwadze charakter rozważanego problemu decyzyjnego dotyczącego stosowania leku sierocego w rzadkiej chorobie i z tego względu uwzględniającego dane kliniczne o niższej wiarygodności, w ramach analizy wrażliwości, testując szerokie zakresy zmienności parametrów niepewnych wynikające z niskiej liczby pacjentów włączanych do badań klinicznych, zaobserwowano stabilność wnioskowania z analizy podstawowej.

Zmiana wnioskowania obserwowana była jedynie w przypadku testowania skrajnych wartości parametrów określających: prawdopodobieństwo odpowiedzi na zastosowane leczenie, prawdopodobieństwo przeprowadzenia przeszczepu komórek krwiotwórczych u pacjentów z poszczególnym typem odpowiedzi na zastosowane leczenie oraz parametrów związanych z dłuższym niż 2 lata od przeszczepu przeżyciem pacjenta z analizowanej populacji.

Zaobserwowano, że wnioskowanie dotyczące oceny opłacalności stosowania klofarabiny w terapii skojarzonej w odniesieniu do wszystkich uwzględnionych w opracowaniu komparatorów jest stabilne i niezależne od wartości testowanych parametrów niepewnych, potwierdzając tym samym wnioski z analizy podstawowej.

W ramach analizy wrażliwości dla analizy ekonomicznej oceniającej stosowanie klofarabiny w monoterapii zaobserwowano wyższą niepewność wnioskowania niż przy ocenie klofarabiny stosowanej w leczeniu skojarzonym z cyklofosfamidem i etopozydem. Uznano, że wnioskowana technologia lekowa uwzględniająca stosowanie leku Evoltra® w monoterapii jest co najmniej tak samo kosztowo-efektywna i kosztowo-użyteczna z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne jak stosowanie [REDACTED].

Ograniczenia modelowania i wnioski

Do ograniczeń przeprowadzonej analizy ekonomicznej zaliczono przede wszystkim:

- związane z charakterem rozważanego problemu zdrowotnego (lek sierocy stosowany w chorobie rzadkiej) ograniczenia badań klinicznych których wyniki uwzględniono w opracowaniu (brak grupy kontrolnej, niska liczba pacjentów włączonych do badań generująca szeroki zakres zmienności uwzględnionych parametrów, brak opublikowanych informacji na temat długości życia pacjentów u których przeprowadzenie przeszczepu komórek krwiotwórczych po zastosowaniu klofarabiny wiązało się z długookresowym wyleczeniem, brak pełnej publikacji wyników badania BIOV-111),
- ograniczenia związane z dostępnością informacji dotyczących jakości życia pacjentów z analizowanej populacji (w opracowaniu uwzględniono wyniki badania kwestionariuszowego).

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie klofarabiny w terapii skojarzonej z cyklofosfamidem i etopozydem jest bardziej skuteczne klinicznie, droższe ale kosztowo-efektywne i kosztowo-użyteczne z obydwu rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych w odniesieniu do wszystkich uwzględnionych w opracowaniu komparatorów, przy uwzględnieniu ceny zbytu netto leku Evoltra® na poziomie [REDACTED], w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji oraz przy maksymalnym koszcie uzyskania jednostki dodatkowego efektu zdrowotnego wynoszącym 99 543 zł.

Warto podkreślić, że stosowanie klofarabiny w niższej dawce w ramach terapii skojarzonej wg schematu Locatelli pozwala uzyskać lepsze odpowiedzi na leczenie niż podawanie klofarabiny w monoterapii, przy dobrym i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa (u 40% pacjentów leczonych schematem Locatelli nie wystąpiły działania niepożądane) [55]. Co więcej, Polskie (PUO 2011) i światowe (NCI 2012) wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie klofarabiny w terapii skojarzonej w przypadku braku reakcji na leczenie wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży [80], [81]. Chemioterapia wg schematu Locatelli jest finansowana ze środków publicznych w terapeutycznym programie zdrowotnym świadczeń chemioterapii niestandardowej (kod programu: 03.0000.087.02).

Przy ocenie zasadności ekonomicznej dla stosowania klofarabiny w monoterapii (wariant dodatkowy analizy) wykazano, że oceniany schemat jest bardziej skuteczny klinicznie, droższy i co najmniej tak samo kosztowo-efektywny i kosztowo-użyteczny z obydwu rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych jak uwzględnione w opracowaniu refundowane technologie opcjonalne [REDACTED].

Za podjęciem decyzji o finansowaniu produktu sierociego Evoltra® ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu w warunkach polskich przemawiają następujące aspekty:

- klofarabina - lek sierocy - jest jedynym dostępnym i stosowanym w warunkach realnej praktyki klinicznej w Polsce preparatem zarejestrowanym do stosowania w leczeniu choroby rzadkiej - ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra[®] w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu) w sytuacji braku alternatywnego leczenia farmakologicznego; badania kliniczne wykazały skuteczność terapii lekiem w analizowanym wskazaniu [1]-[6], [66], [55], w przypadku zastosowania leku wraz z towarzyszącą chemioterapią (schemat wg Locatelli [55]);

- klofarabina umożliwia uzyskanie remisji i następnie przeprowadzenie przeszczepu szpiku kostnego u części pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z nawrotem lub oporną na inne leki [1]-[6], [66], [55];

■ w ramach niniejszego opracowania wykazano, że terapia klofarabiną w terapii skojarzonej z cyklofosfamidem i etopozydem jak i w monoterapii wpływa na wyniki leczenia pacjentów z analizowanej populacji w odniesieniu do stosowania ■
■
■

- wnioskowana technologia lekowa jest kosztowo-efektywna oraz kosztowo-użyteczna zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne w odniesieniu do refundowanych technologii opcjonalnych ■ i niezależnie od schematu jej podawania (monoterapia lub terapia skojarzona),
- odnalezione, aktualnie opublikowane rekomendacje finansowe zagranicznych agencji HTA dla klofarabiny są pozytywne: *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, *Haute Autorité de Santé (HAS)* oraz *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)* rekomendują finansowanie ocenianej interwencji ze środków publicznych [58], [59], [60];
- Rada Konsultacyjna oraz Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomendują podjęcie finansowania klofarabiny w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii w rozważanym wskazaniu, z zastrzeżeniem stosowania klofarabiny u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych [63], [64].

Lek Evoltra[®] w 2012 roku uzyskał pozytywne stanowisko Rady Konsultacyjnej oraz rekomendacją Prezesa AOTM odnośnie finansowania w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii. Rada Konsultacyjna przy AOTM w stanowisku nr 3/2012 oraz Prezes AOTM w rekomendacji nr 2/2012 z dnia 15 stycznia 2012 roku, zalecają usunięcie świadczenia gwarantowanego „Podanie klofarabiny we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi” z „programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” i finansowanie klofarabiny w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii, jedynie u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.



1. Cel analizy ekonomicznej

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej stosowania leku sierociego - klofarabiny (Evoltra®) w terapii skojarzonej z chemioterapią (cyklofosfamidem i etopozydem) wg schematu Locatelli w leczeniu choroby rzadkiej - ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych), przy założeniu finansowania jej stosowania ze środków publicznych w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii w ww. wskazaniu w warunkach polskich.

Chemioterapia według schematu Locatelli jest najczęściej stosowanym w Polsce schematem terapeutycznym z użyciem klofarabiny. Schemat Locatelli jest zalecany przez Polskie (PUO 2011) i światowe (NCI 2012) wytyczne praktyki klinicznej, które zalecają stosowanie klofarabiny w terapii skojarzonej w przypadku braku reakcji na leczenie wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży.

Oceniany produkt leczniczy Evoltra® w dniu 2 lutego 2002 roku został oznaczony jako lek sierocy (ang. *orphan medical product*), stosowany w populacji dzieci i młodzieży w leczeniu ostrych białaczek limfoblastycznych (postać nawrotowa, oporna lub po zastosowaniu co najmniej dwóch wcześniejszych cykli terapii). Mając zatem na uwadze charakter schorzenia i niewielką liczbę chorych dotkniętych chorobą, produkt leczniczy Evoltra® można zaklasyfikować jako lek sierocy, mający priorytetowe znaczenie w decyzjach refundacyjnych.

W ślad za definicją chorób rzadkich zalecaną w Unii Europejskiej schorzenie uznaje się w Polsce za chorobę rzadką, jeśli dotyka ona nie więcej niż 5 na 10 000 osób. Rzadkie choroby są poważnym problemem zdrowotnym dla społeczeństwa i mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych.

W ramach analizy przeprowadzono również ocenę ekonomiczną stosowania klofarabiny w monoterapii zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra[®] w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

2. Problem decyzyjny

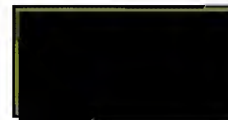
Głównym celem terapeutycznym w przebiegu ostrej białaczki limfoblastycznej jest uzyskanie odpowiedzi na leczenie (remisja choroby), a następnie przeprowadzenie przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych (hematopoetycznych; HSCT), który może zapewnić długotrwałe wyleczenie i skutkiem tego, dłuższe życie. Mimo, iż poczyniono znaczne postępy w leczeniu ostrej białaczki u dzieci, nadal istnieje potrzeba opracowania skutecznej metody terapii pacjentów, u których nie nastąpiła całkowita remisja w odpowiedzi na leczenie lub doszło do wznowy. Jedną z substancji, która znalazła zastosowanie w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej w trzecim cyklu terapii jest klofarabina.

Klofarabina otrzymała status leku sierociego (wydany przez EMA) [29]. Decyzja ta oznacza, że wskazaniem do jej stosowania objęta jest bardzo wąska grupa chorych (wg definicji mniej niż 5 przypadków na 10 tys.). Dodatkowo nie istnieje technologia medyczna, która byłaby alternatywą wśród chorych kwalifikujących się do leczenia klofarabiną ostrej białaczki limfoblastycznej (ang. *Acute Lymphoblastic Leukemia*, ALL); klofarabina wskazana jest do stosowania w populacji chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną niezależnie od jej rodzaju (białaczka T-komórkowa; ang. *T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia*; T-ALL oraz B-komórkowa; ang. *B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia*; B-ALL)

Chorym pozostaje opieka paliatywna, która ma za zadanie jedynie łagodzić objawy choroby. Klofarabina może stanowić istotny przełom terapeutyczny w leczeniu dzieci i młodzieży z ostrą białaczką limfoblastyczną z nawrotem lub oporną na leczenie; terapia klofarabiną zwiększa szansę na przeprowadzenie przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, który może zapewnić wyleczenie i tym samym dłuższe życie.

Zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych sprecyzowano kontekst kliniczny niniejszego etapu oceny technologii medycznych [11]. Schemat PICO (ang. *Population, Intervention, Comparison, Outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik) niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację docelową będą stanowiły dzieci i młodzież z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną, kwalifikujący się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych (P);
- ocenianą interwencją jest stosowanie leku sierociego klofarabiny (Evoltra[®]) w leczeniu skojarzonym z chemioterapią (cyklofosfamid + etopozyd) lub w monoterapii trzeciego rzutu pacjentów z analizowanej populacji (I),



- komparatorami dla wnioskowanej technologii [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- do efektów zdrowotnych uwzględnionych w niniejszej analizie należą: czas przeżycia, czas przeżycia po przeszczepie, całkowita remisja (ang. *Complete Remission*, CR), częściowa remisja (ang. *Partial Remission*, PR), całkowita remisja bez uzyskania prawidłowej liczby płytek krwi (ang. *Complete Remission with no Platelet Response*, CRp), prawdopodobieństwo przeprowadzenia przeszczepu komórek krwiotwórczych oraz bezpieczeństwo mierzone ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (O).

2.1. Wnioskowany sposób refundacji

Dla utrzymania dostępu do nowoczesnej chemioterapii stosowanej w leczeniu choroby rzadkiej u dzieci i młodzieży wnioskowana jest zmiana dotychczasowego sposobu finansowania kłofarabiny poprzez umieszczenie jej w Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii. Wnioskowany sposób refundacji jest rekomendowany przez Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [63].

Obecnie wszystkie substancje czynne stosowane w leczeniu I i II rzutu ostrej białaczki limfoblastycznej (ICD-10: C91.0) finansowane są ze środków publicznych w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych w Rekomendacji nr 2/2012 z dnia 16 stycznia 2012 r. rekomenduje podjęcie finansowania kłofarabiny w analizowanym wskazaniu w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii [63].

Finansowanie stosowania produktu leczniczego Evoltra® ze środków publicznych w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii jest najbardziej zasadną strategią refundacyjną.

Farmakoterapia produktem leczniczym Evoltra® nie będzie finansowana w leczeniu pacjentów niespełniających wskazań rejestracyjnych dla tego produktu, a tylko u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych (zgodnie z Rekomendacją Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 2/2012 z dnia 16 stycznia 2012 r.) [63].

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra[®] w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym w opracowaniu uwzględniono, że tylko jedna prezentacja produktu leczniczego Evoltra[®] zawierająca 1 fiolkę leku w opakowaniu (EAN 5909990710997) będzie podlegać decyzji refundacyjnej.

Zgodnie z art. 14 ust 1 pkt 1 Ustawy o refundacji [54] produkt Evoltra[®], po podjęciu decyzji o zmianie sposobu jego finansowania z terapeutycznego programu zdrowotnego (chemioterapia niestandardowa) na świadczenia gwarantowane z zakresu chemioterapii, pozostanie bezpłatny dla pacjenta, ponieważ ma udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego [41].

W opracowaniu założono, że wnioskowana technologia lekowa będzie finansowana ze środków publicznych jako świadczenie gwarantowane z rodzaju leczenie szpitalne z zakresu chemioterapia, co będzie związane z:

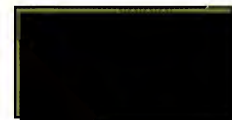
- wpisaniem klofarabiny, produktu leczniczego Evoltra[®] (EAN 5909990710997) do Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii oraz
- utworzeniem osobnej grupy limitowej dla ww. leku, z limitem finansowania wyznaczanym na poziomie własnej ceny hurtowej brutto.

2.2. Charakterystyka i liczebność analizowanej populacji

2.2.1. Charakterystyka analizowanej populacji

Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania produktu sierociego Evoltra[®] [22] oraz przy uwzględnieniu wniosku refundacyjnego populacją docelową dla ocenianej interwencji są dzieci i młodzież (w wieku 21 lat lub mniej) z ostrą białaczką limfoblastyczną, z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych (populacja zgodna z zarejestrowanym wskazaniem oraz pozytywnym stanowiskiem Rady Konsultacyjnej przy AOTM i rekomendacją Prezesa AOTM z 2012 roku [22], [63], [64]).

Populację niniejszej analizy stanowią pacjenci z rzadką chorobą, u których oceniana opcja terapeutyczna jest najbardziej uzasadniona klinicznie i w przypadku których rozszerzenie dostępu do ocenianej technologii medycznej w najwyższym stopniu poprawi wyniki leczenia (o czym świadczą wyniki przeglądu systematycznego [41]).



W ramach przeprowadzonego badania kwestionariuszowego ustalono, że pacjentów kwalifikujących się co roku do leczenia klofarabiną zgodnie z ww. wskazaniem cechuje:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wskazana charakterystyka została wykorzystana w ramach niniejszej analizy ekonomicznej i jest zgodna z charakterystyką pacjentów włączonych do badań klinicznych których wyniki uwzględniono w ramach niniejszej analizy (por. zestawienie przedstawione w przeglądzie systematycznym [41]).

2.2.2. Wielkość analizowanej populacji

Szacuje się, że wielkość wnioskowanej populacji będzie stosunkowo niska – ze względu na częstotliwość występowania schorzenia; z tego względu Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) przyznało produktowi leczniczemu Evoltra® status leku sierocego [29].

Wg Raportu Centrum Onkologii w Polsce na białaczkę limfoblastyczną (C91, wg kodu ICD-10) zapada rocznie około 217 pacjentów w przedziale wiekowym 0-19 lat (dokładnie: 192, 235 i 223 odpowiednio dla lat 2007-2009 [40]). Jednocześnie brak w Raporcie danych szczegółowych dotyczących ostrej białaczki limfoblastycznej (C91.0 wg kodu ICD-10).

Jak podają opracowania grup europejskich i amerykańskich, ostrą białaczkę limfoblastyczną udaje się wyleczyć za pomocą obecnie stosowanych terapii u około 80% chorych [10], [14], [19]. Oznaczałoby to, że około 20% chorych stanowi potencjalną grupę docelową dla zastosowania produktu leczniczego Evoltra®.

Uwzględniając liczbę dzieci i młodzieży zapadających na białaczkę limfatyczną rocznie (między 192 a 235 osób, średnio 217) i odsetek niewyleczonych (około 20%), roczna liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia klofarabiną wahać się może w granicach 38–47 chorych w skali roku (20% z 192 – 20% z 235).

Skalkulowana powyżej, na podstawie Raportu Centrum Onkologii, liczebność populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia klofarabiną (38-47 osób rocznie) zdaje się reprezentować górną granicę szacunków ekspertów, co więcej należy pamiętać, że dane odnośnie zachorowalności, uzyskane z [40], dotyczą białaczki limfoblastycznej (C91, wg kodu ICD-10), a nie ostrej białaczki limfoblastycznej (C91.0 wg kodu ICD-10), będącej tylko jedną z jej odmian.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

Wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 5 ekspertów klinicznych z 4 ośrodków medycznych świadczą, że

2.3. Wnioskowana technologia

2.3.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Wnioskowaną technologią jest stosowanie leku sierocego klofarabiny (produktu leczniczego Evoltra®; EAN 5909990710997) wśród dzieci i młodzieży z rzadką chorobą scharakteryzowanych w rozdziale 2.2. Charakterystyka i liczebność analizowanej populacji.

Polskie (PUO 2011) i światowe (NCI 2012) wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie klofarabiny w terapii skojarzonej (w tzw. schemacie Locatelli: klofarabina + cyklofosfamid + etopozyd) w przypadku braku reakcji na leczenie wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży [80], [81]. Schemat Locatelli obejmuje podawanie: klofarabiny (w dawce 40 mg/m²), cyklofosfamidu (w dawce 400 mg/m²) oraz etopozydu (w dawce 150 mg/m²), przez pięć kolejnych dni we wlewie dożylnym.



Uwzględniony schemat dawkowania jest pozytywnie opiniowany przez Oddziały Narodowego Funduszu Zdrowia i tym samym finansowany ze środków publicznych w terapeutycznym programie zdrowotnym świadczeń chemioterapii niestandardowej (informacje uzyskane od Podmiotu odpowiedzialnego).

Klofarabina może być również stosowana w monoterapii, w wyższej dawce (52 mg/m²) [22].

Nie jest pewne czy w przypadku zakwalifikowania wnioskowanej procedury medycznej jako świadczenia gwarantowanego z rodzaju leczenia szpitalne z zakresu chemioterapii, stosowanie klofarabiny będzie ograniczone wyłącznie do terapii skojarzonej z cyklofosfamidem i etopozydem.

W ramach przeglądu systematycznego [41] odnaleziono badanie kliniczne oceniające stosowanie klofarabiny w skojarzeniu z chemioterapią (cyklofosfamid + etopozyd) [55] oraz badania kliniczne, w



których kłofarabina była podawana w monoterapii: 


W związku z przedstawionymi aspektami w ramach analizy uwzględniono:

- stosowanie kłofarabiny w dawce 40 mg na m² p. c. w skojarzeniu z chemioterapią (cyklofosfamidem i etopozydem) tzw. schemat Locatelli; chemioterapia według schematu Locatelli jest najczęściej stosowanym w Polsce schematem terapeutycznym z użyciem kłofarabiny. Schemat Locatelli jest zalecany przez Polskie (PUO 2011) i światowe (NCI 2012) wytyczne praktyki klinicznej, które zalecają stosowanie kłofarabiny w terapii skojarzonej (w tzw. schemacie Locatelli: kłofarabina + cyklofosfamid + etopozyd) w przypadku braku reakcji na leczenie wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży;
- stosowanie kłofarabiny w monoterapii w wyjściowej dawce 52,0 mg na m² p.c.

Tym samym wnioskowaną technologią (procedurą) jest stosowanie preparatu sierociego Evoltra[®] (kłofarabina) [22] w terapii skojarzonej z chemioterapią (cyklofosfamidem i etopozydem) lub monoterapii ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży (w wieku 21 lat lub mniej) z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych).

Szczegółowe dane kliniczne i właściwości farmakologiczne produktu leczniczego Evoltra[®] zamieszczono w rozdziale:

10.5. Charakterystyka produktu leczniczego Evoltra[®] [22].

2.3.2. Liczba cykli podawania i dawkowanie wnioskowanej technologii lekowej

Ze względu na brak wiarygodnych danych odnoszących się do warunków polskich a także ze względu na konieczność zachowania korelacji z uwzględnionymi w opracowaniu efektami zdrowotnymi zużycie kłofarabiny określono na podstawie wyników badań klinicznych wykorzystanych do oceny efektów zdrowotnych (por. rozdział 2.5. Uwzględnione efekty zdrowotne i wybór źródeł danych klinicznych uwzględnionych w analizie).

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra[®] w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

2.3.2.1. Klofarabina w terapii skojarzonej (schemat Locatelli)

Schemat Locatelli jest najczęściej stosowanym w Polsce schematem terapeutycznym z użyciem klofarabiny, zalecanym przez Polskie (PUO 2011) i światowe (NCI 2012) wytyczne praktyki klinicznej, które rekomendują stosowanie klofarabiny w terapii skojarzonej (w tzw. schemacie: klofarabina + cyklofosfamid + etopozyd) w przypadku braku reakcji na leczenie wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w badaniu [55] dawkowanie klofarabiny w terapii skojarzonej ustalono na poziomie 40 mg na m² p. c., przez 5 dni każdego cyklu. Średnią liczbę cykli również ustalono na podstawie wskazanego źródła i wyniosła ona 1,08 (od 1 do 2 cykli)*

Na uwagę zasługuje fakt, iż dawkowanie klofarabiny wg schematu Locatelli jest zgodne z charakterystyką produktu leczniczego Evoltra[®], która dopuszcza obniżenie dawki nawet do 39 mg na m² p. c. (tj. 75% dawki 52 mg na m² p. c.) w celu zmniejszenia toksyczności leku [22].

Całkowite zużycie klofarabiny stosowanej w terapii skojarzonej w przeliczeniu na 1 pacjenta z wnioskowanej populacji wyniosło: 40 mg/m² jednego dnia cyklu x 5 dni x 1,19 m² (95% CI: 1,06-1,32) x 1,08 cykli (1-2), czyli średnio 257,04 mg, co odpowiada 12,85 pełnych opakowań leku Evoltra[®] zawierających 1 fiolkę z 20 mg klofarabiny (EAN 5909990710997).

Dawkowanie cyklofosfamidu i etopozydu również ustalono na poziomie takim jak raportowano w badaniu [55], tj.:

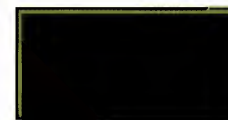
- 400 mg cyklofosfamidu na m² p. c. przez 5 dni cyklu (średnie zużycie na pacjenta 2 570,40 mg),
- 150 mg etopozydu na m² p. c. przez 5 dni cyklu (średnie zużycie na pacjenta 963,90 mg).

W opracowaniu uwzględniono zakres zmienności każdego z wskazanych parametrów niepewnych.

2.3.2.2 Klofarabina w monoterapii - wariant dodatkowy

W ramach analizy podstawowej efekty zdrowotne zastosowania klofarabiny w monoterapii określono na podstawie wyników metaanalizy badań klinicznych CLO-212 [1]-[6] i BIOV-111 [66].

* przyjęto wartość równą średniej liczbie cykli podawania klofarabiny (2 pacjentom z 25 podano drugą dawkę klofarabiny; mediana równa 1, średnia 1,08) [55]



Zgodnie z opisem dawkowania w ww. badaniach klofarabina stosowana jest w dawce 52 mg/m² p.c. przez 5 dni w cyklu; okres pomiędzy podaniem klofarabiny wynosi 28 dni (od 12 do 55 dni) [2].

Średnią dawkę, wynoszącą 51,14 mg/m² p.c.[†] (maksymalny zakres: 40 – 70 mg/m² p.c.), ustalono na podstawie wyników [redacted].

Zużycie klofarabiny wśród pacjentów z analizowanej populacji (liczba cykli podawania) zostało przedstawione w tabeli poniżej. W ramach analizy podstawowej uwzględniono średnią ważoną liczbę cykli określoną na podstawie wyników badań [redacted].

Tabela 1. Liczba cykli klofarabiny stosowanej w monoterapii.

	Liczba pacjentów	Średnia liczba cykli (zakres lub 95% CI)	Źródło danych
[redacted]	■	[redacted]	■
[redacted]	■	[redacted]	■
[redacted]	■	[redacted]	[redacted]

Całkowite zużycie klofarabiny stosowanej w monoterapii w przeliczeniu na 1 pacjenta z wnioskowanej populacji wyniosło: 51,14 mg/m² jednego dnia cyklu (40-70) x 5 dni x 1,19 m² (95% CI: 1,06-1,32) x 1,90 cykli (95% CI: 1,62-2,17), czyli średnio 578,14 mg, co odpowiada 28,91 pełnych opakowań leku Evoltra[®] zawierających 1 fiolkę z 20 mg klofarabiny (EAN 5909990710997).

W opracowaniu uwzględniono zakres zmienności każdego z wskazanych parametrów.

[†] 115 na 132 podań dotyczyło dawki 52 mg/m², 3 na 132 – dawki 70 mg/m², a reszta, czyli 14/132 – dawki, z których największa wynosiła 40 mg/m²; konserwatywnie założono, że dawkowanie w ostatniej grupie wyniesie 40 mg/m² p.c.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra[®] w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

2.4. Komparatory

2.4.1. Wybór komparatorów

Wybór komparatorów tj. alternatyw dla stosowania ocenianej interwencji został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi dla przeprowadzania ocen technologii medycznych [11]. Wybór komparatorów określono na podstawie zarejestrowanych wskazań do stosowania technologii alternatywnych oraz istniejącej praktyki klinicznej określonej na podstawie wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 5 ekspertów z 4 ośrodków medycznych.


Zgodnie z wynikami badania kwestionariuszowego wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku o ustalenie ceny rządowej i refundację produktu leczniczego Evoltra[®] stosowane są następujące procedury leczenia:

[REDACTED]

Komparatorem dla klofarabiny (produkt leczniczy Evoltra[®]) [REDACTED]

[REDACTED]

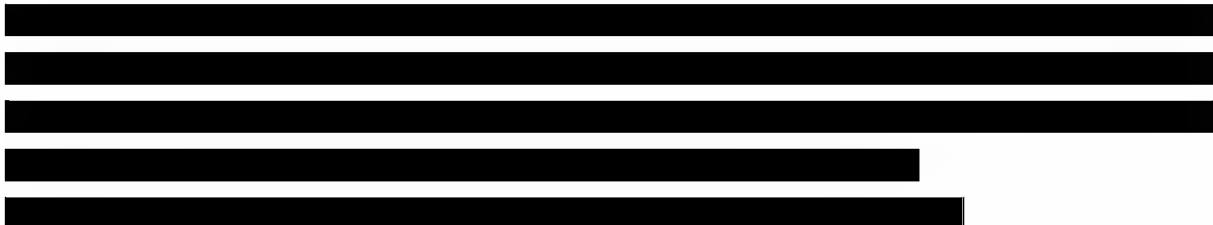


[REDACTED]



Zgodnie z wynikami badania kwestionariuszowego w ramach niniejszej analizy uwzględniono opcje terapeutyczne stosowane wśród co najmniej 99% pacjentów z analizowanej populacji. Identyfikacja schematów leczenia stosowanych u pozostałych pacjentów (około 1% wnioskowanej populacji) nie była możliwa ze względu na wysoką personalizację leczenia wśród tych pacjentów (por. rozdział 10.1.2. Wyniki badania kwestionariuszowego).

2.4.2. Liczba cykli podawania i dawkowanie komparatorów

Ze względu na brak wiarygodnych danych odnoszących się do warunków polskich a także ze względu na konieczność zachowania korelacji z uwzględnionymi w opracowaniu efektami zdrowotnymi zużycie komparatorów określono na podstawie wyników badań klinicznych wykorzystanych do oceny efektów zdrowotnych (por. rozdział 2.5. Uwzględnione efekty zdrowotne i wybór źródeł danych klinicznych uwzględnionych w analizie).



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



Tabela 2. [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Liczba pacjentów ze wskazaną liczbą cykli:	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

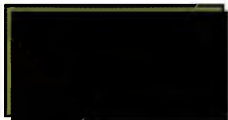
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



2.5. Uwzględnione efekty zdrowotne i wybór źródeł danych klinicznych uwzględnionych w analizie ekonomicznej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W opracowaniu wykorzystano wyniki badań klinicznych uwzględniające pacjentów w najwyższym stopniu zgodnych pod względem charakterystyki z populacją pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej produktu leczniczego Evoltra®. [Redacted]

[Redacted text block]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra[®] w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

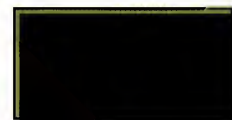
[Redacted text block]

W opracowaniu uwzględniono następujące istotne klinicznie punkty końcowe badań klinicznych:

[Redacted text block]

Efekty zdrowotne uwzględnione w niniejszej analizie ekonomicznej:

- wiążą się z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem, odzwierciedlają wszystkie medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami,
- mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).



3. Metody

3.1. Strategia analityczna

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona w oparciu o aktualną analizę kliniczną (przegląd systematyczny) [41]; analiza ekonomiczna została oparta częściowo na danych bezpośrednio pochodzących z analizy efektywności klinicznej, a częściowo na efektach modelowanych z wykorzystaniem danych z analizy klinicznej. Przyjęte podejście analityczne wiąże się z pewnymi ograniczeniami, wynikającymi z braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających bezpośrednie lub pośrednie porównanie stosowania klofarabiny oraz [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu medycznych baz danych, zakwalifikowano do analizy odnalezione doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych sposobów postępowania z pacjentami z analizowanej populacji. Ocena wiarygodności danych klinicznych została przeprowadzona zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. *Evidence-Based Medicine*; EBM) [7].

W opracowaniu zaadoptowano do warunków polskich model Podmiotu odpowiedzialnego [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ze względu na niską ilość dowodów naukowych, która jest typowa dla leków stosowanych w chorobach rzadkich, niniejsza analiza została przeprowadzona w oparciu o najlepsze dostępne dowody naukowe.

W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [7], [11], [24], [25], [26], [39], [76].

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra[®] w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

3.2. Perspektywa ekonomiczna

Niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

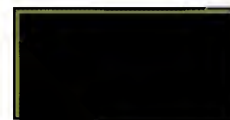
- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz
- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej; perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz pacjenta).

3.3. Horyzont czasowy analizy

Mając na uwadze, iż okres obserwacji pacjentów włączonych do badań klinicznych z reguły obejmował czas ich przeżycia całkowitego, oraz fakt, iż odpowiedź na zastosowane leczenie kłofarabiną w istotnym stopniu przedłuża życie pacjentów z analizowanej populacji w ramach niniejszej analizy horyzont czasowy ustalono na poziomie trwania życia.

Wpływ uzyskania odpowiedzi na leczenie kłofarabiną na przeżycie całkowite udowodniono poprzez porównanie przeżycia całkowitego pacjentów odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie przedstawione w badaniu

Założonym horyzontem czasowym analizy jest oczekiwane dalsze trwanie życia pacjentów, którzy po leczeniu kłofarabiną wejdą w stabilną remisję i zostaną poddani przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych (HSCT).



[Redacted text block]

Przedstawiony horyzont jest wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami wnioskowanej technologii oraz technologii alternatywnych. Przyjęty horyzont analizy zamyka się w momencie zgonu pacjenta; wyniki i koszty porównywanych opcji postępowania ujawniają się w ciągu całego życia chorego i mają różny wpływ na śmiertelność.

Oczekiwane dalsze trwanie życia pacjentów, którzy po leczeniu klofarabiną wejdą w stabilną remisję i zostaną poddani przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych (HSCT) zaliczono do grupy parametrów niepewnych, zatem jego wpływ na kształtowanie się wniosków z analizy zostanie zweryfikowany w analizie wrażliwości.

Przyjęte założenia dotyczące zarówno prawdopodobieństwa przeżycia powyżej 2 lat od przeszczepu jak i długości oczekiwanego trwania życia wśród tych pacjentów zostały testowane w ramach analizy wrażliwości (szczegóły dotyczące wskazanych założeń przedstawiono w rozdziałach: 3.5. Modelowanie i 3.6. Ocena wyników zdrowotnych)

3.4. Technika analityczna i punkty końcowe analizy ekonomicznej

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez [Redacted]

Wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego świadczą, iż nie jest możliwe przeprowadzenie wiarygodnego porównania efektywności klinicznej stosowania wnioskowanej technologii w odniesieniu do uwzględnionych w opracowaniu komparatorów; analizę kliniczną przeprowadzono z uwzględnieniem porównania pośredniego bez adiustacji względem wspólnego komparatora (tzw. naiwnego porównania pośredniego) [41].

Mając na uwadze przedstawioną powyżej metodologię analizy klinicznej, a także fakt iż nie zostały zidentyfikowane badania kliniczne wykazujące wyższość wnioskowanej technologii nad komparatorami refundowanymi we wnioskowanym wskazaniu (sytuacja zgodna z opisywaną w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji [54]) w ramach niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono oszacowania o których mowa w § 5. ust 6 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [65], tj.:

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra[®] w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

- zestawiono wyniki zdrowotne i koszty stosowania porównywanych interwencji w ramach tzw. naiwnego porównania pośredniego,
 - przeprowadzono kalkulację ilorazów kosztów-efektywności i ilorazów kosztów-użyteczności dla wnioskowanej technologii oraz technologii opcjonalnych oraz
- przeprowadzono kalkulację o której mowa w § 5. ust 6 pkt 3 Rozporządzenia [65] (kalkulację cen zbytu netto produktu leczniczego Evoltra[®] przy której iloraz kosztów-użyteczności wnioskowanej technologii nie jest wyższy od żadnego z ilorazów kosztów-użyteczności określonych dla refundowanych komparatorów –

Dodatkowo, pomimo braku badań bezpośrednio porównujących stosowanie klofarabiny z jakimkolwiek alternatywnym sposobem postępowania w analizowanym wskazaniu zdecydowano o przeprowadzeniu analizy inkrementalnej (w rozumieniu analizy, której punktem końcowych są inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności: inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia oraz inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość) dla stosowania klofarabiny (Evoltra[®]) w leczeniu skojarzonym z chemioterapią (cyklofosfamid + etopozyd) lub w monoterapii w porównaniu z [redacted] w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu).

W ramach analizy kosztów-efektywności obliczono, jaki jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LYG) u dzieci i młodzieży z ostrą białaczką limfoblastyczną z nawrotem lub chorobą oporną na

leczenie po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli leczenia (w ramach trzeciego cyklu terapii) przy zastąpieniu [REDACTED] przez schemat zawierający produkt leczniczy Evoltra[®], w dożywotnym horyzoncie analizy, z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne lub perspektywy płatnika publicznego, w warunkach polskich.

W przypadku analizy kosztów-efektywności o ocenie opłacalności terapii decyduje wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (ICER) przy zdefiniowanym progu opłacalności. ICER wskazuje na kwotę, jaką trzeba zapłacić za uzyskanie dodatkowej jednostki efektu klinicznego, którym jest dodatkowy rok życia (ang. *Life Years Gained*, LYG). ICER jest obliczany jako iloraz różnicy kosztów i różnicy efektów stosowania porównywanych sposobów postępowania z pacjentem.

Z uwagi na to, że zależna od zdrowia jakość życia jest jednym z istotnych wyników zastosowania wnioskowanej technologii, dodatkowo wykorzystaną techniką analityczną przy udowodnionej skuteczności klinicznej stosowania klofarabiny (Evoltra[®]) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży jest analiza kosztów-użyteczności.

W ramach analizy kosztów-użyteczności o wyborze terapii decyduje wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR) przy zdefiniowanym progu opłacalności. ICUR informuje, ile trzeba zapłacić za uzyskanie dodatkowej jednostki efektu klinicznego, jakim jest dodatkowy rok życia skorygowanych o jakość (QALY). Jest to iloraz różnicy kosztów i różnicy lat życia skorygowanych o jakość wynikających z zastosowania porównywanych terapii.

Technologię medyczną uznaje się za opłacalną (kosztowo-efektywną lub kosztowo-użyteczną), jeżeli przy obserwowanym dodatkowym efekcie zdrowotnym inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego w wyniku zastąpienia komparatora przez ocenianą interwencję jest mniejszy od progu opłacalności. Matematycznie warunek kosztowej-efektywności i kosztowej-użyteczności można przedstawić w formie:

$$\text{jeżeli } \Delta E > 0 \text{ to } ICER = \Delta C / \Delta E < \lambda$$

$$\text{jeżeli } \Delta E < 0 \text{ to } ICER = \Delta C / \Delta E > \lambda$$

gdzie:

ICER – inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności lub kosztów-użyteczności,

ΔE – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (LY lub QALY),

ΔC – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych,

λ - próg opłacalności.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra[®] w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

Zgodnie z wytycznymi Światowej Organizacji Zdrowia [20] oraz Art. 12 pkt 13 Ustawy o refundacji [54] w niniejszej analizie za próg kosztowej-efektywności oraz kosztowej-użyteczności przyjęto trzykrotność produktu krajowego brutto (PKB) *per capita*.

Zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z 31 października 2011 roku [61] oraz komunikatem AOTM [62] w latach 2007- 2009 PKB na jednego mieszkańca wyniosło 33 181 zł. Trzykrotność PKB ustalono na poziomie 99 543 zł (na podstawie danych z lat 2007 – 2009; 3 x 33 181 zł).

Tym samym w opracowaniu przyjęto, że wnioskowana technologia lekowa jest kosztowo-efektywna lub kosztowo-użyteczna z wybranej perspektywy ekonomicznej jeżeli jest lepsza klinicznie i wiąże się z kosztem uzyskania dodatkowego efektu klinicznego niższym niż 99 543 zł.

Co więcej przyjęto, że wnioskowana technologia jest wysoce kosztowo-efektywna lub wysoce kosztowo-użyteczna jeżeli koszt o którym mowa w poprzednim akapicie jest niższy od 33 181 zł [20].

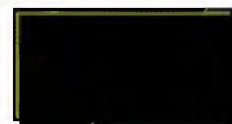
W opracowaniu wyniki analizy ekonomicznej przedstawiono pod postacią:

- zestawienia kosztów-konsekwencji (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 1 Rozporządzenia [65]),
- różnicy w efektach zdrowotnych zastosowania porównywanych interwencji we wnioskowanym wskazaniu (różnicę w latach życia i różnicę w latach życia skorygowanych o jakość),

³ Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 14 maja 2012 r. w sprawie pierwszego szacunku wartości produktu krajowego brutto w 2011 r. <http://monitorpolski.gov.pl/MP/2012/317/1> [stan na 29.05.2012 r.].

⁴ Narodowy Spis Powszechny Ludności i Mieszkań w Polsce w 2011 roku był pierwszym spisem realizowanym od czasu przystąpienia Polski do Unii Europejskiej i przeprowadzony został na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w okresie od 1 kwietnia do 30 czerwca 2011r. według stanu w dniu 31 marca 2011 o godz. 24.00.

⁵ GUS. Wyniki Narodowego Spisu Powszechnego Ludności i Mieszkań 2011. Podstawowe informacje o sytuacji demograficzno-społecznej ludności Polski oraz zasobach mieszkaniowych http://www.stat.gov.pl/gus/5840_12766_PLK_HTML.htm [stan na 29.05.2012 r.].



- ilorazu kosztów-efektywności oraz ilorazu kosztów-użyteczności stosowania porównywanych interwencji we wnioskowanym wskazaniu (zgodnie z § 5 ust 6 pkt 1 i pkt 2 Rozporządzenia [65]),
- kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 2 Rozporządzenia [65]),
- kosztu uzyskania dodatkowego roku życia wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 3 Rozporządzenia [65]),
- cen zbytu netto przy których inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego w odniesieniu do każdego komparatora jest równy 99 543 zł (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia [65]) lub, w przypadku braku różnic w efektach zdrowotnych, cenę zbytu netto o której mowa w § 5 ust 4 Rozporządzenia [65],
- cen zbytu netto przy których iloraz kosztów-użyteczności wnioskowanej technologii nie jest wyższy od żadnego ilorazu kosztów-użyteczności określonego dla refundowanych komparatorów (zgodnie z § 5 ust 6 pkt 3 Rozporządzenia [65]).

Ze względu na brak danych pozwalających na wiarygodne oszacowanie użyteczności stanów zdrowia (por. rozdział 3.6.3. Użyteczność stanów zdrowotnych rozpatrywanych w modelu) wnioskowanie z analizy podstawowej przeprowadzono zarówno przy uwzględnieniu lat życia (LY) jako efektach zdrowotnych jak i przy uwzględnieniu lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

Przy obliczeniach ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią jest równy wysokości progu opłacalności, (§ 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia [65]) oraz przy obliczeniach różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną) (§ 5 ust 4 Rozporządzenia [65]) uwzględniono współczynnik inkrementalnej korzyści monetarnej netto (ang. *incremental net monetary benefit*; INMB), którego wartość obliczana jest ze wzoru:

$$INMB = \Delta E \times \lambda - \Delta C$$

gdzie:

INMB – inkrementalny współczynnik monetarnej korzyści netto,

ΔE – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY),

ΔC – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych,

λ - próg opłacalności.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

Wartość INMB wyższa od 0 sugeruje kosztową-użyteczność ocenianej interwencji w porównaniu do komparatora ze wskazanej perspektywy ekonomicznej, co jest tożsame z wartością ICER/ICUR niższą od wysokości progu.

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie zdefiniowane powyżej punkty końcowe analizy ekonomicznej; dodatkowo wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono z uwzględnieniem:

- estymacji punktowej wyniku analizy i estymacji przedziałowej (95% obustronny przedział ufności),
- prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest kosztowo-efektywna lub kosztowo-użyteczna w odniesieniu do wskazanego komparatora i z wybranej perspektywy ekonomicznej oraz
- krzywych akceptowalności kosztów-efektywności i krzywych akceptowalności kosztów-użyteczności dla każdej z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych (wygenerowano krzywe z uwzględnieniem wszystkich interwencji; obliczenia dotyczące identyfikacji optymalnej interwencji oparto na zasadzie minimalizacji wartości współczynnika korzyści monetarnej netto; ang. *net monetary benefit*, NMB).

3.5. Modelowanie

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie pozwalające określić długoterminowe efekty kliniczne i koszty porównywanych interwencji z perspektywy płatnika w warunkach polskich.

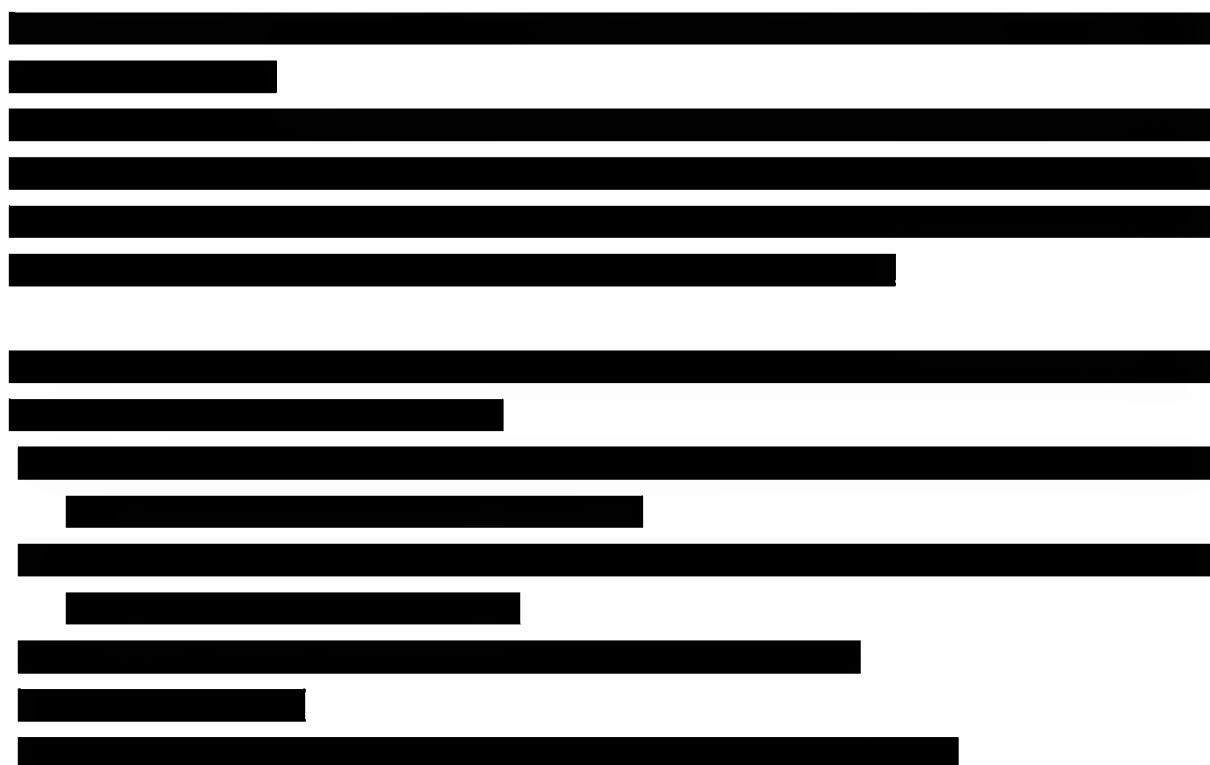
Modelowano długoterminowe konsekwencje kliniczne i kosztowe zastosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu skojarzonym z chemioterapią (cyklofosfamid + etopozyd) lub monoterapii ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu wśród pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu komórek krwiotwórczych), na podstawie wyników badań [1]-[6], [66] (monoterapia) oraz badania [55] (terapia skojarzona).



Powody przeprowadzenia modelowania:

- dostosowanie wyników wskazanych wyżej badań klinicznych do praktyki klinicznej w Polsce, polegające przede wszystkim na uwzględnieniu kosztów istotnych z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych,
- identyfikacja i implementacja jakości życia do stanów zdrowia obserwowanych w ramach ww. badań klinicznych,
- ocena długoterminowych efektów zdrowotnych i kosztów stosowania porównywanych interwencji wśród pacjentów odpowiadających na leczenie i po przeprowadzeniu przeszczepu komórek krwiotwórczych uzyskujących długoterminowe wyleczenie (pacjentów po przeszczepie komórek krwiotwórczych żyjących z remisją choroby w momencie zakończenia okresu obserwacji badań klinicznych których wyniki uwzględniono w niniejszym opracowaniu).

W celu modelowania rozważanego problemu decyzyjnego posłużono się techniką drzewa decyzyjnego, które przedstawia możliwe do podjęcia decyzje oraz ich konsekwencje kosztowe w analizowanym okresie czasu.



W niniejszym rozdziale przedstawiono opis przeprowadzonego modelowania ze wskazaniem źródła wykorzystywanych informacji oraz dodatkowe założenia stanowiące podstawę przeprowadzenia modelowania z wykorzystaniem zaktualizowanego i zaadaptowanego do warunków polskich drzewa decyzyjnego.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

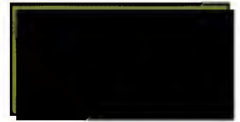
W modelu założono, że pacjent poddany leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi w ramach trzeciego rzutu terapii otrzymuje klofarabinę (Evoltra®) (leczenie skojarzone z chemioterapią lub monoterapią),

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Tabela 3. Prawdopodobieństwo przeżycia określonych okresów po HSCT po terapii kłofarabiną.

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra[®] w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

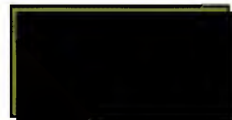
[Redacted text block]

Niedzdykontowane trwanie życia od punktu początkowego analizy wśród pacjentów z ww. grupy zostało określono na poziomie 66,64 lat (od HSCT do zgonu)+ średnio 0,18 lat (od punktu początkowego do HSCT); przy uwzględnieniu dykontowania z roczną stopą równą 3,5% (por. 3.8. Dykontowanie) zdyskontowane lata życia wśród pacjentów przeżywających więcej niż 2 lata od HSCT oszacowano na około 26,6.

W ramach niniejszej analizy założono niższą jakość życia wśród pacjentów przeżywających powyżej 2 lat od HSCT niż wśród osób z populacji ogólnej. Skutkuje to estymacją zdyskontowanej liczby QALY wśród pacjentów z analizowanej grupy w przybliżeniu wynoszącym 22,2 od momentu przeprowadzenia przeszczepu oraz średnio 22,3 od punktu początkowego analizy (por. rozdział 3.6.3. Użyteczność stanów zdrowotnych rozpatrywanych w modelu.).

W opracowaniu uwzględniono również wyniki zdrowotne przeszczepu komórek krwiotwórczych, które został zidentyfikowane na podstawie wyników badania kwestionariuszowego (por. rozdział 3.7.3. Koszty przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT) oraz powikłań z nim związanych)

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

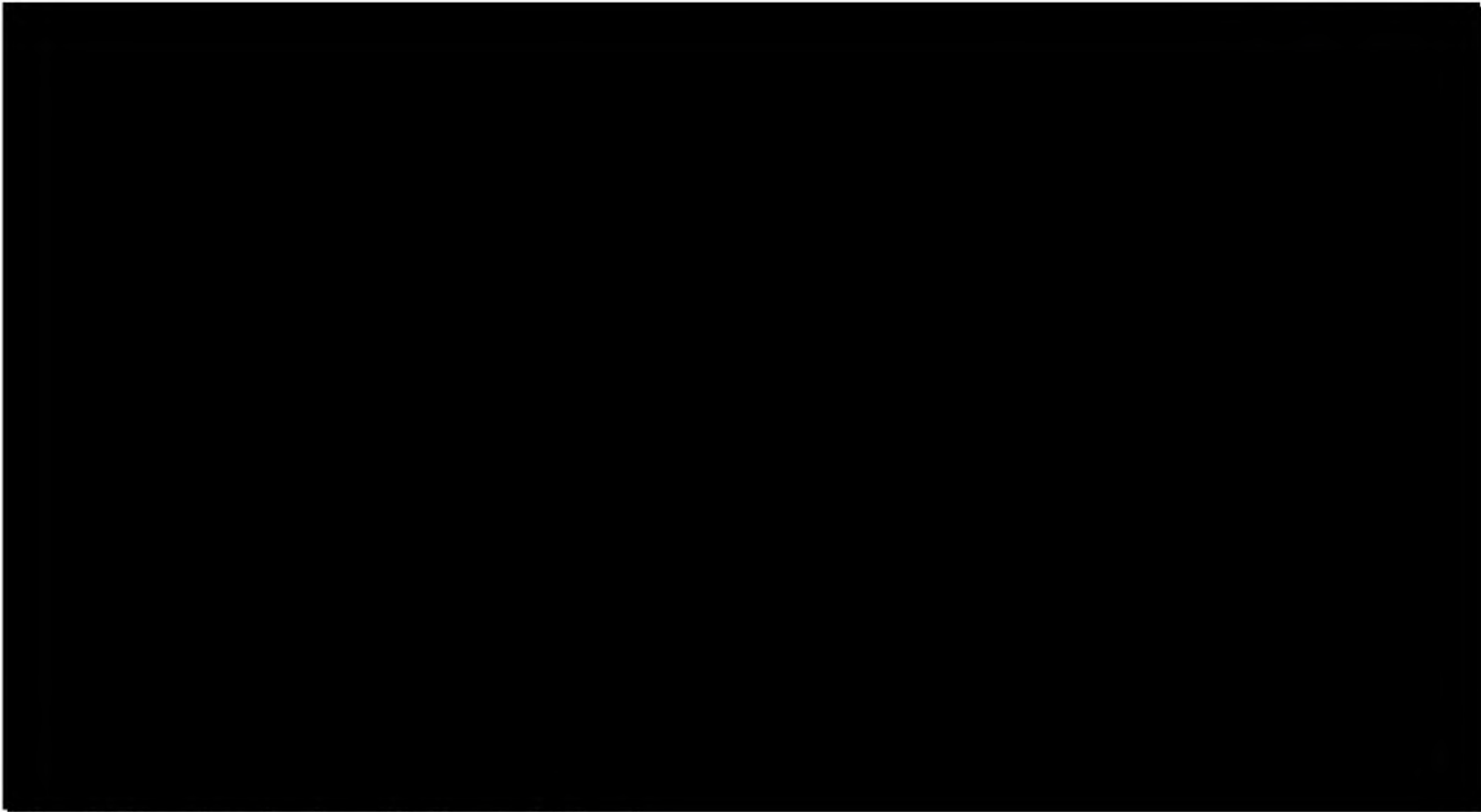
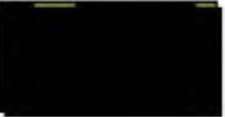
[Redacted text block]



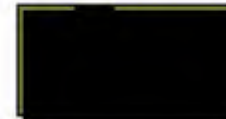
[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

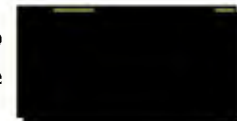


Rysunek 1. Schemat drzewa decyzyjnego – klofarabina w terapii skojarzonej.

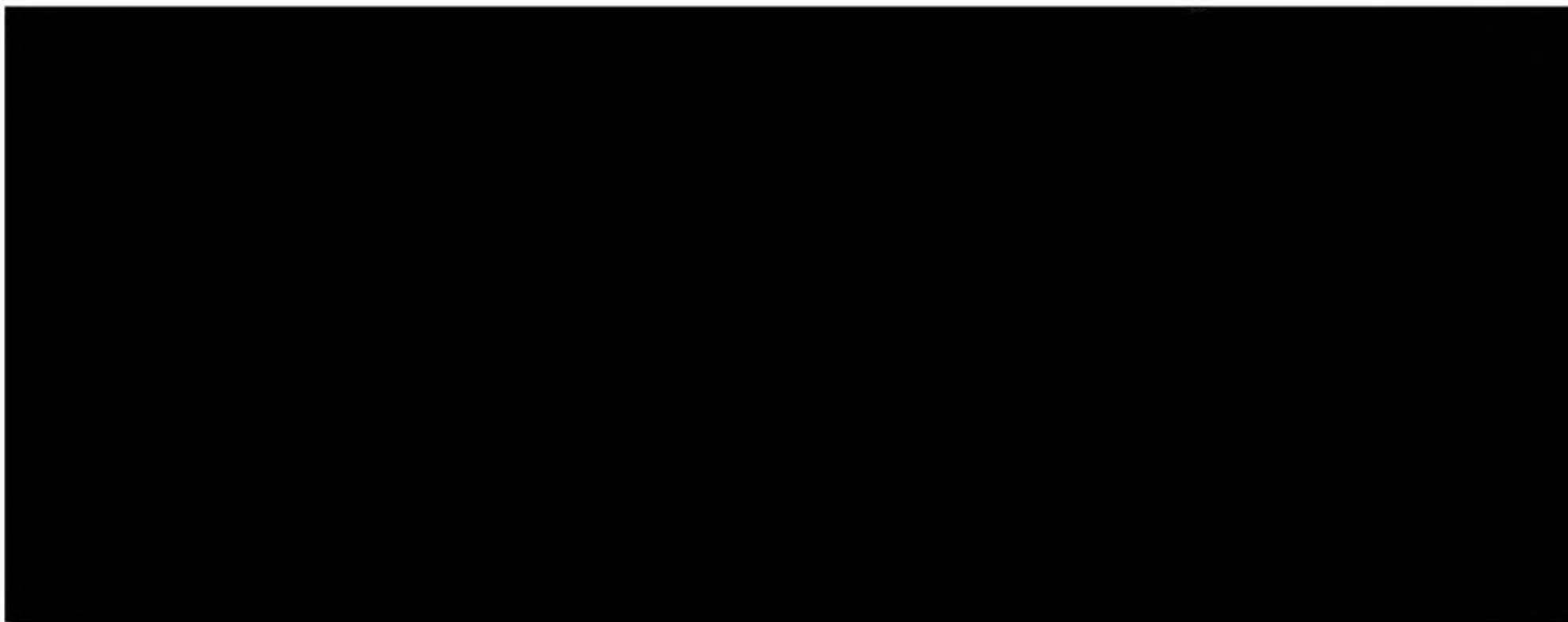
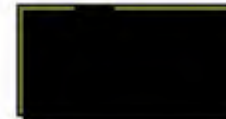


Rysunek 2. Schemat modelu decyzyjnego – klofarabina w monoterapii.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



Rysunek 3.



Rysunek 4. [Redacted]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra[®] w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

3.6. Ocena wyników zdrowotnych

Niniejsza analiza ekonomiczna została poprzedzona przygotowanym przez [REDAKTOR] przeglądem systematycznym badań klinicznych [41].

W ramach rozdziału 3.6.1. oceniono skuteczność kliniczną stosowania klofarabiny (Evoltra[®]) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) stosowanej w leczeniu skojarzonym z chemioterapią (cyklofosfamid + etopozyd) oraz monoterapii (wariant dodatkowy analizy) w odniesieniu [REDAKTOR]

Bezpieczeństwo stosowania ocenianej technologii medycznej w odniesieniu do wskazanych komparatorów zostało przedstawione w rozdziale 3.6.2.

Wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia przedstawiono w rozdziale 3.6.3.

3.6.1. Skuteczność kliniczna stosowania klofarabiny (Evoltra[®]), [REDAKTOR] w analizowanym wskazaniu

Parametry dotyczące skuteczności klinicznej stosowania porównywanych interwencji i określone na podstawie wyników badań klinicznych [REDAKTOR] zostały przedstawione w niniejszym rozdziale.

Wszystkie przedstawione parametry modelowania bezpośrednio związane są z punktami końcowymi badań klinicznych; wartości parametrów związanych ze skutecznością kliniczną które zostały określone z uwzględnieniem założeń (wartości parametrów nie wynikających bezpośrednio z danych raportowanych w ww. badaniach klinicznych) przedstawiono w rozdziale 3.5. Modelowanie.

3.6.1.1. Odpowiedź na leczenie

Uwzględnione w opracowaniu wyniki badań klinicznych [REDAKTOR] w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie przedstawiono w tabeli poniżej.

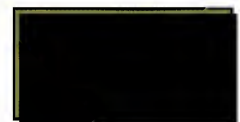


Tabela 4. Odpowiedź na leczenie – klofarabina w terapii skojarzonej, [REDACTED].

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra[®] w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

Tabela 5. Odpowiedź na leczenie – klofarabina w monoterapii (wariant dodatkowy).

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

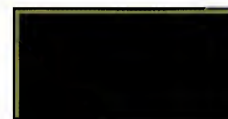
W ramach analizy podstawowej uwzględniono wyniki metaanalizy; w ramach analizy wrażliwości sprawdzono wpływ uwzględnienia poszczególnych źródeł informacji na wnioskowanie z niniejszej analizy.

3.6.1.2. Prawdopodobieństwo przeprowadzenia przeszczepu komórek krwiotwórczych (HSCT)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

Określone na podstawie przedstawionych powyżej danych prawdopodobieństwo przeprowadzeniu przeszczepu wśród pacjentów analizowanej populacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Prawdopodobieństwo przeprowadzenia przeszczepu.

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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

Czas przeprowadzenia przeszczepu został określony na podstawie wyników badań klinicznych i przedstawiony w tabeli poniżej.

Tabela 7. Czas przeprowadzenia przeszczepu.

3.6.1.3. Przeżycie po przeszczepie komórek krwiotwórczych (HSCT)

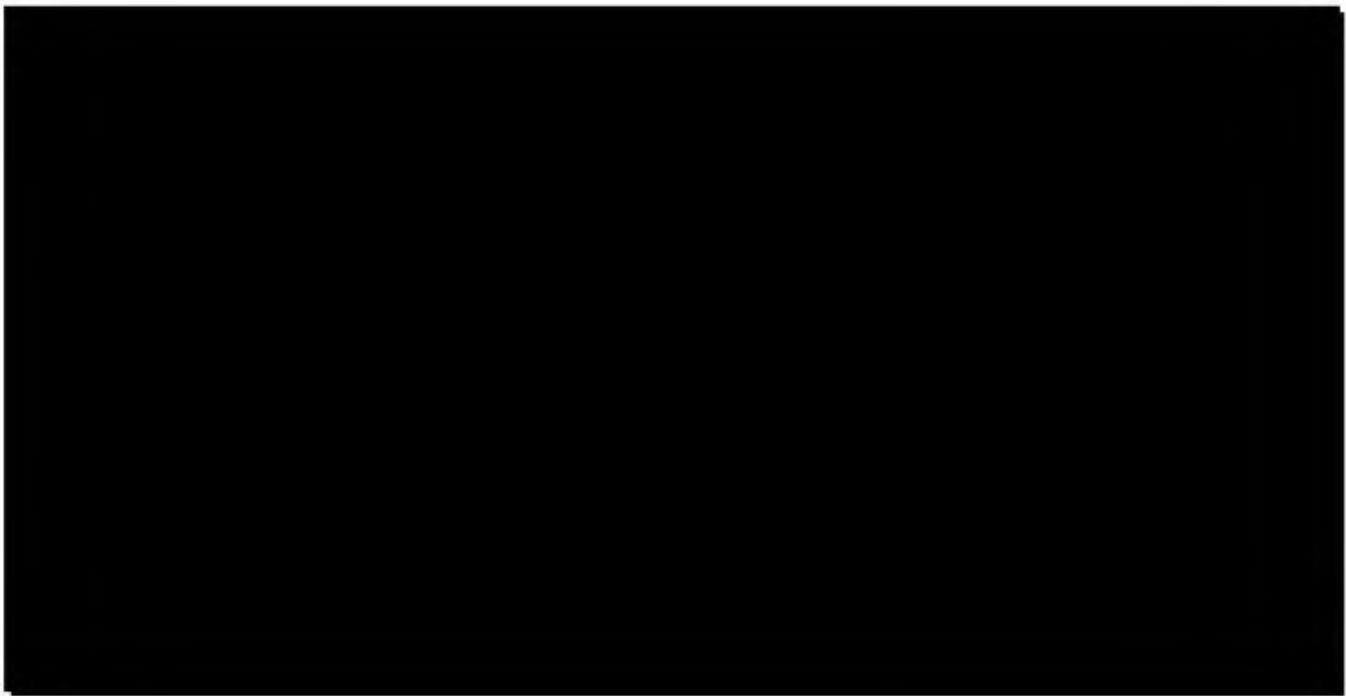
Czas przeżycia po przeszczepie HSCT został określony na podstawie wyników referencyjnych badań klinicznych:



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Rysunek 5. [Redacted]

[Redacted text block]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra[®] w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

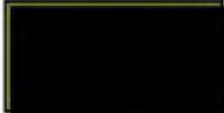


Tabela 8. Długość życia pacjentów przeżywających krócej niż 2 lata od HSCT.

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

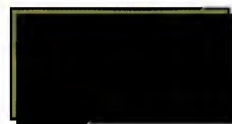
[REDACTED]

[REDACTED]

3.6.1.4. Przeżycie i przeżycie bez progresji wśród pacjentów u których nie przeprowadzono HSCT

W przypadku pacjentów, u których po leczeniu klofarabiną nie przeprowadzono przeszczepu HSCT, czas przeżycia od momentu rozpoczęcia terapii klofarabiną został przyjęty na podstawie wyników badania klinicznego [REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

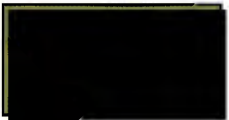


Rysunek 6. [Redacted]



**3.6.2. Bezpieczeństwo stosowania klofarabiny (Evoltra®), [Redacted]
[Redacted] w analizowanym wskazaniu**





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.6.3. Użyteczność stanów zdrowotnych rozpatrywanych w modelu

Pojawienie się choroby nowotworowej, a potem leczenie onkologiczne wiąże się z obniżeniem jakości życia pacjenta. Jakość życia zazwyczaj definiowana jest jako własne odczucia osoby co do jej stanu fizycznego, psychicznego i pozycji społecznej, które są modyfikowane przez chorobę, uraz, otrzymywane leczenie lub postępowanie medyczne.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

W analizach ekonomicznych do pomiaru jakości życia wprowadza się pojęcie użyteczności, która odpowiada preferencjom pacjenta odnośnie możliwych wyników zdrowotnych lub stanów zdrowia w określonej jednostce czasu. Wartość użyteczności równa 1 oznacza pełnię zdrowia, natomiast wartość użyteczności równa 0 oznacza zgon. Użyteczność dotyczy więc zmiany subiektywnie ocenianej jakości życia oraz obiektywnie obliczanej długości życia w przypadku określonego pacjenta.

Mając na celu identyfikację pierwotnych lub wtórnych źródeł informacji na temat jakości życia pacjentów z analizowanej populacji przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych i portali internetowych (kwerendy, wyniki przeszukania oraz diagram selekcji informacji przedstawiono w rozdziale 10.3. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności).

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano źródeł informacji na temat jakości życia pacjentów z analizowanej populacji. Wśród odnalezionych danych dotyczących jakości życia, jedno dotyczące oceny stosowania [REDACTED] zawierało wartości użyteczności określone w dużej mierze arbitralnie lub określone na podstawie danych dotyczących pacjentów z innym typem białaczki (ostra białaczka szpikowa; AML; ang. *Acute myeloid leukemia*) i z tego powodu zostało odrzucone na etapie oceny pełnych tekstów.

W związku z powyższym wartości współczynników użyteczności zostały określone na podstawie wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród onkologów [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W grupie pacjentów, u których wykonano przeszczep HSCT i którzy przeżyli ponad 2 lata, jakość życia określono na podstawie opinii ekspertów. Dodatkowo mając na uwadze stosunkowy długi okres przeżycia pacjentów z tej grupy konserwatywnie założono, że w miarę upływu czasu jakość życia wskazana przez ekspertów będzie obniżana na takim samym poziomie jak w przypadku populacji ogólnej (z uwagi na brak polskich danych wykorzystano informacje dotyczące zależnej od wieku jakości życia osób z populacji ogólnej Wielkiej Brytanii [33]).

Wyniki badania kwestionariuszowego w zakresie oceny jakości życia pacjentów z analizowanej populacji przedstawiono w tabeli poniżej.

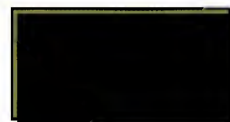


Tabela 9. Jakość życia pacjentów z analizowanej populacji

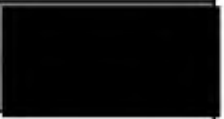
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]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

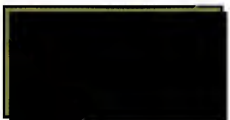
Ekstrapolację wyników badania kwestionariuszowego w odniesieniu do pacjentów przeżywających więcej niż 2 lata od przeszczepu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Zależna od wieku jakość życia pacjenta przeżywającego więcej niż 2 lata od HSCT.

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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra[®] w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich





<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

Realizując konserwatywne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego w ramach niniejszej analizy uwzględniono niższą jakość życia pacjentów przeżywających więcej niż 2 lata od przeszczepu i których oczekiwane trwanie życia jest zbliżone do oczekiwanego trwania życia osoby z populacji ogólnej od jakości życia osób z populacji ogólnej.

3.7. Ocena kosztów

Analizę kosztów przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz płatnika za świadczenia medyczne przy założeniu, że produkt leczniczy Evoltra® zostanie objęty finansowaniem ze środków publicznych w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii (por. rozdział 2.1. Wnioskowany sposób refundacji).

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę tylko te dane kosztowe, które były istotne z perspektywy płatnika oraz które można zaliczyć do kosztów bezpośrednich medycznych. Zidentyfikowano koszty różniące (tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależy od wyboru określonej opcji terapeutycznej) należące do kosztów bezpośrednich medycznych. W ramach niniejszej analizy uwzględniono koszty medyczne bezpośrednio związane z ocenianą technologią medyczną. Ze względu na specyfikę analizowanego problemu zdrowotnego nie pominięto żadnych istotnych kategorii kosztów bezpośrednich medycznych ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku o ustalenie ceny urzędowej i objęcie refundacją produktu leczniczego Evoltra®.

Nie zidentyfikowano różniących kosztów bezpośrednich niemedycznych związanych z terapią analizowanej populacji. Koszty bezpośrednie niemedyczne nie stanowią obciążenia dla płatnika publicznego (NFZ) i tym samym nie powinny mieć wpływu na rekomendacje odnośnie ocenianej farmakoterapii.

Nie zidentyfikowano kosztów pośrednich różniących porównywane farmakoterapie.

Dane kosztowe zaktualizowano w październiku 2012 r. w oparciu o zużycie zasobów w trakcie terapii analizowanego schorzenia określone w badaniu kwestionariuszowym przeprowadzonym w październiku 2009 r. wśród ekspertów klinicznych z 4 ośrodków medycznych w Polsce, a następnie aktualizowanym w czerwcu-sierpniu 2012 roku.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

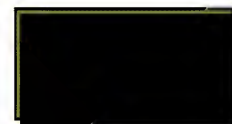
Tabela 11. Ośrodki kliniczne oraz eksperci biorący udział w badaniu kwestionariuszowym.

Oznaczenie ośrodka klinicznego	Nazwa ośrodka
Ośrodek 1	[REDACTED]
Ośrodek 2	[REDACTED]
Ośrodek 3	[REDACTED]
Ośrodek 4	[REDACTED]

Ankiety a także wyniki badania ankietowego przedstawiono w rozdziale 10.1. Badanie kwestionariuszowe.

Przy ocenie kosztów z perspektywy płatnika posłużono się informacjami przedstawionymi w następujących obowiązujących dokumentach:

- Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii – załącznik do zarządzenia nr 41/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 lipca 2012 r. [43] z późn. zm.,
- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r. [72],
- Katalog świadczeń podstawowych – leczenie szpitalne – chemioterapia, załącznik 1e do Zarządzenia Nr 26/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. [45] z późn. zm.,
- Katalog świadczeń wspomagających – leczenie szpitalne – chemioterapia, załącznik nr 1j do Zarządzenia Nr 26/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. [46] z późn. zm.,
- Katalog grup - załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 11/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2012 r. [47] z późn. zm.,



-
- Katalog świadczeń odrębnych - załącznik nr 1b do Zarządzenia nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r. [48] z późn. zm.,
 - Katalog świadczeń do sumowania - załącznik nr 2 do Zarządzenia nr 11/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2012 r. [49] z późn. zm.,
 - Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych - załącznik nr 5a do Zarządzenia nr 81/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 listopada 2011 r. [50] z późn. zm.,
 - Informator o umowach na rok 2012 zawartych przez Narodowy Fundusz Zdrowia ze świadczeniodawcami tytułem finansowania leczenia szpitalnego i ambulatoryjnego [51].

W ramach niniejszego opracowania ze względu na taką samą wycenę punktową świadczeń z Katalogu świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne – chemioterapia [45] oraz świadczeń z Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - terapeutyczne programy zdrowotne [75] nie przeprowadzono dywersyfikacji kosztu podania leku lub kosztu monitorowania stanu zdrowia (kategorii kosztu uwzględniającego świadczenia z ww. zakresów) pacjenta poddawanego leczeniu z uwzględnieniem świadczeń z zakresu chemioterapii oraz świadczeń z zakresu terapeutyczne programy zdrowotne. Wypadkowy koszt dla wskazanych zakresów będzie taki sam, różnice polegają wyłącznie na kodzie przypisywanych świadczeń medycznych.

W ramach niniejszej analizy przy ocenie całkowitych kosztów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji posłużono się następującym schematem postępowania:

- identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych na podstawie przeprowadzonego badania kwestionariuszowego wśród ekspertów z 4 ośrodków medycznych,
- identyfikacja rodzaju zasobów zużywanych w trakcie opieki nad pacjentem przeprowadzona w ramach badania kwestionariuszowego wśród ekspertów z 4 ośrodków medycznych,
- przypisanie zużywanym zasobom kosztu ze wskazanej perspektywy na podstawie źródeł przedstawionych powyżej,
- określenie wskazanego przez poszczególnych ekspertów kosztu danego zakresu świadczeń medycznych,
- uśrednienie odpowiedzi od ekspertów klinicznych wraz z estymacją przedziałową (określenie 95% przedziału ufności dla wartości średniej).

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra[®] w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

3.7.1. Zasoby uwzględnione w opracowaniu

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie terapii trzeciego rzutu pacjenta z ostrą białaczką limfoblastyczną. Zasoby uwzględnione w analizie związane są z kosztami z perspektywy pacjenta i/albo płatnika publicznego.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

[Redacted content]

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

Kalkulację wartości poszczególnych kategorii kosztowych z perspektywy płatnika publicznego przedstawiono w rozdziałach 3.7.2. – 3.7.6., gdzie przedstawiono średnie wartości określone na podstawie wyników badania kwestionariuszowego oraz zakres ich zmienności. Szczegółowe informacje na temat zidentyfikowanych zasobów medycznych oraz kosztu określonego dla odpowiedzi każdego z ekspertów przedstawiono w rozdziale 10.1.2. Wyniki badania kwestionariuszowego.

3.7.2. Koszty klofarabiny (Evoltra®), chemioterapii (cyklofosfamid + etopozyd),Koszt klofarabiny

Proponowana przez Podmiot odpowiedzialny, firmę Genzyme Europe B.V., cena producenta netto preparatu Evoltra® (1 fiolka po 20 ml = 20 mg klofarabiny) wynosi [REDACTED]. Określenie ceny hurtowej brutto preparatu Evoltra® przedstawiono w tabeli poniżej.

Ze względu na testowany w ramach analizy wrażliwości wpływ wysokości ustawowej marży hurtowej na wnioskowanie przedstawiono ceny obowiązujące w latach 2012 – 2014 [54].

Tabela 12. Kalkulacja ceny hurtowej brutto produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina; 1 fiolka po 20 mg).

Składowa ceny	Rok		
	2012	2013	2014 i lata następne
Cena zbytu netto *	[REDACTED]		
Podatek VAT **	8%		
Urzędowa cena zbytu ^ (cena producenta brutto)	[REDACTED]		
Marża hurtowa liczona od urzędowej ceny zbytu ^^	7%	6%	5%
Cena hurtowa brutto ^^^	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
Wysokość limitu finansowania #	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalny koszt preparatu Evoltra® dla płatnika publicznego (opakowanie produktu Evoltra® zawiera jedną fiolkę zawierającą 20 mg klofarabiny)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* cena proponowana przez podmiot odpowiedzialny; ** podatek VAT na podstawie [53]; ^ cena producenta netto powiększona o podatek VAT [53]; ^^ uwzględniono maksymalną marżę hurtową; na podstawie Ustawy o refundacji [54] przyjęto: 7% w 2012 roku, 6% w 2011 roku oraz 5% w 2013 roku (licząc od ceny producenta brutto); ^^^ urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową; # finansowanie w odrębnej grupie limitowej.

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu klofarabiny ze środków publicznych w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii (bądź kontynuacji finansowania w „Programie

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”), płatnik publiczny ponosił będzie koszt produktu leczniczego Evoltra® do wysokości limitu finansowania, który w przypadku wnioskowanej osobnej grupy limitowej równy jest cenie hurtowej brutto (por. rozdział 2.1. Wnioskowany sposób refundacji).

Tym samym limit finansowania (maksymalny koszt dla płatnika publicznego) produktu Evoltra® (opakowanie zawierające 20 mg klofarabiny) wyniesie: [REDACTED]

Maksymalną wysokość taryfy za 1 mg klofarabiny w latach 2012-2014 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Maksymalną wysokość taryfy dla opakowania oraz 1 mg produkt leczniczego Evoltra®.

Rok	Limit finansowania produktu Evoltra® [^]	Maksymalna taryfa dla 1 mg produktu Evoltra® [#]
2012	[REDACTED]	[REDACTED]
2013	[REDACTED]	[REDACTED]
2014	[REDACTED]	[REDACTED]

[^] jedno opakowanie zawiera 1 fiolkę po 20 mg klofarabiny

[#] wartość taryfy dla 1 mg obliczona przy uwzględnieniu kosztu punktu równego 1 PLN zgodnie z Katalogiem leków refundowanych stosowanych w chemioterapii – załącznik do zarządzenia nr 41/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 lipca 2012 r. [43]

Warto także wspomnieć, że przedstawiony w powyższej tabeli koszt stosowania opakowania produktu leczniczego Evoltra® dla płatnika publicznego ma charakter maksymalny.

Podmiot odpowiedzialny może sprzedać lek po niższej cenie zbytu netto, jak i hurtownia może naliczyć niższą marżę hurtową. W takiej sytuacji, zgodnie z Zarządzeniem 26/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r., kosztem dla płatnika publicznego może być koszt za produkt leczniczy Evoltra® określony na podstawie faktury zakupowej (koszt zakupu leku przez świadczeniodawcę realizującego świadczenie z zakresu chemioterapii).

Klofarabina w schemacie wg. Locatelli podawana jest w skojarzeniu z chemioterapią: cyklofosfamidem i etopozydem. Dodatkowo, zgodnie z opinią ekspertów, podczas leczenia klofarabiną pacjent otrzymuje leki przeciwwymiotne. Cyklofosfamid, etopozyd oraz [REDACTED]

finansowane są ze środków publicznych w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii [43].

Koszt ww. substancji czynnych określono jako średni ważony koszt 1 mg poszczególnych preparatów z daną substancją czynną, na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia [72] oraz danych sprzedażowych IMS Health Polska. Średni ważony koszt 1 mg tych substancji w kolejnych latach przedstawiono w tabeli poniżej, szczegółowe dane dotyczące kosztu oraz sprzedaży poszczególnych preparatów z daną substancją czynną przedstawiono w rozdziale 10.6. Substancje czynne uwzględnione w opracowaniu – dane kosztowe oraz sprzedażowe.

W obliczeniach kosztu 1 mg substancji czynnych w roku 2013 i 2014 uwzględniono informację o marży hurtowej równej odpowiednio 6% i 5% [54].

Tabela 14. Koszty jednostkowe chemioterapii (terapia skojarzona tzw. schemat wg Locatelli) oraz leków przeciwwymiotnych.

Substancja czynna	Koszt 1 mg dla płatnika publicznego w 2012 r.	Koszt 1 mg dla płatnika publicznego w 2013 r.	Koszt 1 mg dla płatnika publicznego w 2014 r.
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████

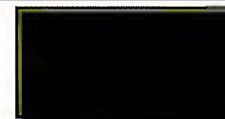
W opracowaniu uwzględniono koszt tylko wykorzystanej części opakowań leków, ponieważ zgodnie z Zarządzeniem Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia „rozliczeniu podlegają podane/wydane świadczeniobiorcy substancje czynne, w ilościach stanowiących wielokrotność bądź ułamek poszczególnych pozycji określonych w katalogu substancji” [78]. Oznacza to, że płatnik publiczny ponosi koszt rzeczywiście zużytych miligramów (niewykorzystane miligramy z fiolki nie stanowią kosztu dla płatnika publicznego). W ramach analizy założono, że płatnik publiczny ponosi koszt rzeczywiście zużytego produktu leczniczego, bez ponoszenia kosztu za utylizowaną pozostałość fiolki.

Łączne koszty klofarabiny, chemioterapii cyklofosfamidem i etopozydem, środków przeciwwymiotnych oraz koszty podawania farmakoterapii wraz z przyjętymi założeniami w obu rozważanych w opracowaniu opcjach przedstawiono poniżej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

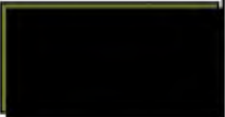
Tabela 15. Koszty preparatu klofarabiny (Evoltra®), chemioterapii, środków przeciwwymiotnych oraz podawania farmakoterapii z perspektywy płatnika publicznego.

Parametr	klofarabina w skojarzeniu z chemioterapią (cyklofosfamid + etopozyd)		monoterapia klofarabiną	
	Wartość	Komentarz/podstawa	Wartość	Komentarz/podstawa
Średnia liczba cykli podawania klofarabiny / klofarabiny + chemioterapii	■	■	■	■
Przeciętna powierzchnia ciała w m ²	■	■	■	■
Dawka klofarabiny w mg na m ² powierzchni ciała	40	[22][55]	51,14 (14/132*40+115/132*52+3/132*70)	Obliczono na podstawie badania [1][2][3][4][5][6]; 115 na 132 pacjentów przyjmowało dawkę 52 mg/m ² , 3 na 132 przyjmowało dawkę 70 mg/m ² , a reszta, czyli 14/132, przyjmowała dawki, z których największa wynosiła 40 mg/m ² .
Liczba dni podawania klofarabiny/ klofarabiny+ chemioterapii w jednym cyklu	5	[22][55]	5	Obliczono na podstawie badania [1][2][3][4][5][6].
Liczba mg klofarabiny w 1 ampułce Evoltry®	20	[22]	20	[22][55]

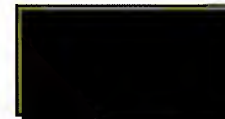


Parametr	klofarabina w skojarzeniu z chemioterapią (cyklofosfamid + etopozyd)		monoterapia klofarabiną	
	Wartość	Komentarz/podstawa	Wartość	Komentarz/podstawa
Liczba ampułek Evoltry® na leczenie 1 pacjenta	█	█	█	█
Koszt produktu leczniczego Evoltra® (cena hurtowa 1 ampułki w 2012 r., 2013 r., 2014 r.)	█ █	█	█ █	█
Koszt farmakoterapii klofarabiną w 2012 r., 2013 r., 2014 r.	█ █ █	█	█ █ █	█
█ █	█	█		
█ █	█	█		
█ █ █	█ █	█		
█ █	█ █	█ █		

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



Parametr	klofarabina w skojarzeniu z chemioterapią (cyklofosfamid + etopozyd)		monoterapia klofarabiną	
	Wartość	Komentarz/podstawa	Wartość	Komentarz/podstawa
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Parametr	klofarabina w skojarzeniu z chemioterapią (cyklofosfamid + etopozyd)		monoterapia klofarabiną	
	Wartość	Komentarz/podstawa	Wartość	Komentarz/podstawa
<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



Koszt



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

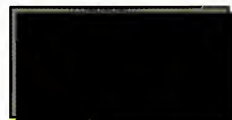


Tabela 16. Koszty jednostkowe [redacted]

Substancja czynna	Koszt 1 mg dla płatnika publicznego w 2012 r.	Koszt 1 mg dla płatnika publicznego w 2013 r.	Koszt 1 mg dla płatnika publicznego w 2014 r.
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

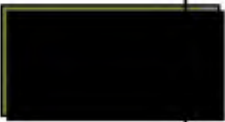


Tabela 17. Koszty preparatu [redacted] z perspektywy płatnika publicznego.

[redacted]	[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.7. Ocena kosztów



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

[REDACTED]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

3.7.3. Koszty przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT) oraz powikłań z nim związanych

Koszt transplantacji macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT) jest uzależniony od tego, czy przeszczep zostanie wykonany od dawcy rodzinnego (

czy od

dawcy niespokrewnionego ().



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Poniżej przedstawiono zasady kalkulacji kosztu przeprowadzenia HSCT oraz leczenia powikłań po nim. Zakres niepewności przedstawionych obliczeń uwarunkowany jest zakresem zmienności poszczególnych kosztów wyjściowych przedstawionych w rozdziale 3.10. Wykaz założeń i parametrów uwzględnionych w analizie ekonomicznej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

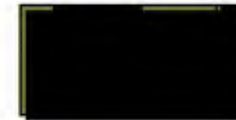
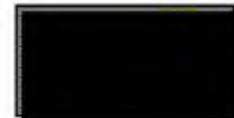


Tabela 18. Koszty przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT) oraz powikłań z nim związanych z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta.

Elementy kalkulacji kosztu HSCT i powikłań po nim	[Redacted]	Z punktu widzenia płatnika publicznego		Z punktu widzenia pacjenta	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



Elementy kalkulacji kosztu HSCT i powikłań po nim	[Redacted]	Z punktu widzenia płatnika publicznego		Z punktu widzenia pacjenta	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

3.7.4. Koszty leczenia działań niepożądanych trzeciego rzutu leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej

Pacjent poddawany trzeciemu rzutowi terapii ostrej białaczki limfoblastycznej jest narażony na działania niepożądane. W ramach analizy wzięto pod uwagę te spośród wszystkich powikłań stosowania klofarabiny, które potencjalnie wpływają na jakość życia pacjentów oraz generują istotne koszty leczenia z perspektywy płatnika publicznego i/albo pacjenta.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Poniżej przedstawiono zasady kalkulacji średniego kosztu leczenia działań niepożądanych. Zakres niepewności przedstawionych obliczeń uwarunkowany jest zakresem zmienności poszczególnych kosztów wyjściowych przedstawionych w rozdziale 3.10. Wykaz założeń i parametrów uwzględnionych w analizie ekonomicznej.

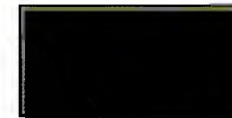


Tabela 19. Koszty leczenia działań niepożądanych trzeciego rzutu leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej z perspektywy płatnika publicznego.

Koszty leczenia działań niepożądanych	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

3.7.5. Koszty monitorowania stanu pacjenta po stosowaniu klofarabiny

Koszt monitorowania pacjenta w trakcie stosowania klofarabiny, [REDACTED] na 1 cykl ustalono na podstawie wyników przeprowadzonego wśród 4 ekspertów klinicznych badania kwestionariuszowego [31], [32], [35], [36].

W modelu koszty monitorowania stanu pacjenta po stosowaniu leczenia są generowane przez każdego pacjenta poddanego leczeniu trzeciego rzutu ostrej białaczki limfoblastycznej.

Tabela 20. Koszt monitorowania stanu pacjenta po stosowaniu leczenia na 1 cykl z perspektywy płatnika publicznego.

Kategoria kosztów	Wartość średnia z ankiet [31], [32], [35], [36]	95% LCI	95% UCI
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Szczegóły kalkulacji przedstawionego kosztu jednostkowego przedstawiono w rozdziale 10.1.2. Wyniki badania kwestionariuszowego.

3.7.6. Koszty [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

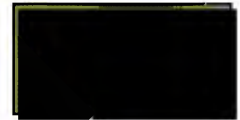


Tabela 21. Roczne koszty [redacted] z perspektywy płatnika publicznego.

Kategoria kosztów	Średnia wartość	95% LCI	95% UCI
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

3.8. Dyskontowanie

Ze względu na horyzont obserwacji przekraczający okres jednego roku dyskontowano wszystkie koszty i wyniki zdrowotne mierzone w poszczególnych latach, będące konsekwencją analizowanych sposobów leczenia. Procedura ta wykorzystywana jest w celu wyrażenia teraźniejszej wartości ponoszonych w przyszłości kosztów lub odnoszonych w przyszłości korzyści ekonomicznych. Opiera się na założeniu, że w przyszłości pieniądz ma mniejszą wartość niż obecnie (ekonomiczna zasada preferencji czasowych). Aby możliwe było porównanie kosztów i wyników analizowanych interwencji, należy sprowadzić je do wspólnego punktu w czasie (najczęściej jest to teraźniejszość), można to osiągnąć poprzez dyskontowanie kosztów.

Aby przeprowadzić zabieg dyskontowania konieczne jest określenie wysokości stopy dyskontowej oraz okresu (liczby lat), dla którego zostanie przeprowadzony zabieg dyskontowania:

$$PV = \frac{FC}{(1 + m)^n}$$

gdzie:

PV – wartość kosztu/wyniku zdrowotnego w chwili obecnej

FC – wielkość nakładów finansowych w danym momencie w przyszłości

m – stopa dyskontowa

n – liczba lat, dla których przeprowadza się zabieg dyskontowania.

Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych, opublikowanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych, dyskontowanie przyjęto na poziomie 3,5% w stosunku rocznym dla wyników zdrowotnych oraz 5% dla kosztów [11], [65]. W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ przyjęcia alternatywnych scenariuszy dla wysokości wskazanych stóp dyskontowych:

- 5% zarówno dla kosztów jak i wyników zdrowotnych,
- 0% zarówno dla kosztów jak i wyników zdrowotnych
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



3.9. 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 deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości dla wyników analizy ekonomicznej.

W ramach analizy deterministycznej przeprowadzono jedno-, wielokierunkową oraz progową analizę wrażliwości. Ze względu na charakter rozważanego problemu decyzyjnego

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem opcjonalnych scenariuszy dotyczących uwzględnionych w analizie podstawowej źródeł informacji i/albo poczynionych założeń; przedstawiono:

[Redacted content]

W ramach analizy wrażliwości dla analizy ekonomicznej 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.

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości dla kluczowych parametrów niepewnych przeprowadzono analizę progową pozwalającą ocenić zakres zmienności kluczowych parametrów przy braku zmiany wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej (analizę progową przeprowadzono wyłącznie dla parametrów, dla których zaobserwowano zmianę wnioskowania w ramach analizy wrażliwości w testowanym zakresie zmienności).

Testowany w ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych przedstawiono w rozdziale 3.10. Wykaz założeń i parametrów uwzględnionych w analizie ekonomicznej.

3.10. Wykaz założeń i parametrów uwzględnionych w analizie ekonomicznej

Założenia i źródła danych uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:

- ✓ zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania produktu leczniczego Evoltra® [22] oraz przy uwzględnieniu wniosku refundacyjnego populacją docelową dla ocenianej interwencji stanowią dzieci i młodzież (w wieku 21 lat lub mniej) z rzadką chorobą - ostrą białaczką limfoblastyczną, z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych (populacja zgodna z zarejestrowanym wskazaniem oraz pozytywnym stanowiskiem Rady Konsultacyjnej przy AOTM i rekomendacją Prezesa AOTM z 2012 roku [22], [63], [64]);
- ✓ wnioskowaną technologią jest stosowanie leku sierocego klofarabiny finansowanej w ramach Katalogu refundowanych leków stosowanych w chemioterapii w terapii skojarzonej z cyklofosfamidem i etopozydem lub monoterapii (wariant dodatkowy zgodny ze wskazaniem z ChPL);

do komparatorów zaliczono procedury medyczne stosowane w praktyce klinicznej w Polsce:

analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem źródeł informacji klinicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego [41]; uwzględniono wyniki badań klinicznych:

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

- ✓ przeprowadzono naiwne zestawienie kosztów-konsekwencji stosowania porównywanych technologii z oszacowaniami o których mowa w § 5 ust 6 Rozporządzenie [65]; przedstawiono również wyniki analizy inkrementalnej z oszacowaniami o których mowa w § 5 ust 2 pkt 2, 3 i 4 Rozporządzenie [65];
- ✓ uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0%;
- ✓ analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy płatnika za świadczenia medyczne;
- ✓ uwzględniono źródła informacji kosztowych obowiązujące w październiku 2012 roku; przy identyfikacji zasobów medycznych zużywanych w trakcie leczenia pacjentów z analizowanej populacji uwzględniono wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 5 ekspertów klinicznych z 4 ośrodków medycznych;
- ✓ w opracowaniu uwzględniono maksymalne ceny i limity finansowania uwzględnionych substancji czynnych, za [REDACTED];
- ✓ analizę przeprowadzono z uwzględnieniem informacji zidentyfikowanych w październiku 2012 roku, z datą odcięcia ustaloną na 08 października 2012 roku;
- ✓ modelowanie przeprowadzono z uwzględnieniem drzewa decyzyjnego z horyzontem czasowym ustalonym na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji;

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- ✓ ze względu na brak innych źródeł informacji, jakość życia pacjentów z analizowanej populacji została określona na podstawie wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 5 ekspertów klinicznych z 4 ośrodków medycznych;
 - ✓ poczynione założenia modelowania oparto na podstawie metodologii opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu decyzyjnego.



W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie parametry uwzględnione w modelowaniu oraz zakresy zmienności tych parametrów (95% CI lub zakres minimum - maksimum) uwzględnione w ramach analizy wrażliwości.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości uwzględniono rozkłady prawdopodobieństwa takie same jak przy kalkulacji 95% przedziału ufności dla parametrów niepewnych; wykaz rozkładów oraz ich parametry przedstawiono w skoroszycie dołączonym do niniejszego opracowania, w arkuszu „Parametry”. Poniżej przedstawiono wyłącznie informacje na temat średniej wartości, zakresu zmienności oraz źródła danych uwzględnionych w analizie podstawowej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra[®] w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

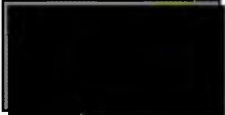
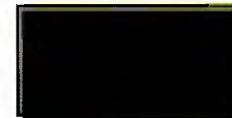


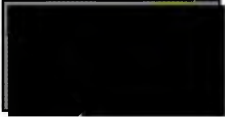
Tabela 22. Parametry modelowania.

3.10. Wykaz założeń i parametrów uwzględnionych w analizie ekonomicznej



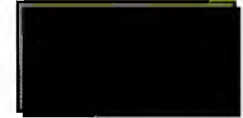
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



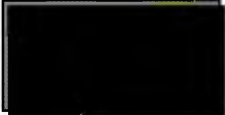
		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

3.10. Wykaz założeń i parametrów uwzględnionych w analizie ekonomicznej



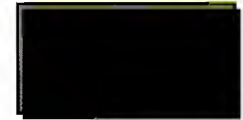
I						
[Redacted]						
I				I	I	
I				I	I	
I				I	I	
I						
I						

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



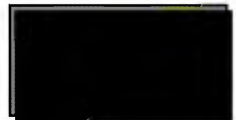
[Redacted]					
[Redacted]					

3.10. Wykaz założeń i parametrów uwzględnionych w analizie ekonomicznej



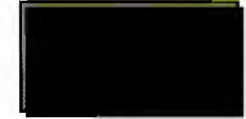
■			■	■	■	■
■			■	■	■	■
■			■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra[®] w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



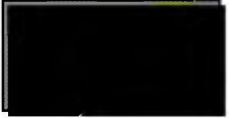
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						

3.10. Wykaz założeń i parametrów uwzględnionych w analizie ekonomicznej

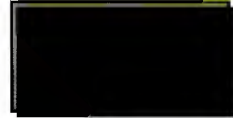


■	██████████			■	██████████	██████████	██████████
■		██████████	██████████	■	■	■	■
■			██████████ ██████████	■	■	■	██████████
■			██████████	■	■	■	██████████
■		██████████	██████████	■	■	■	██████████
■			██████████ ██████████	■	■	■	██████████
■			██████████	■	■	■	██████████
■			██████████ ██████████ ██████████	██████████	■		
■		██████████		■			
■		██████████		■			
■		██████████		■			
■	██████████	■					
■	██████████	■					
■	██████████	■					

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



3.10. Wykaz założeń i parametrów uwzględnionych w analizie ekonomicznej

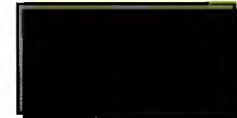


[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra[®] w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

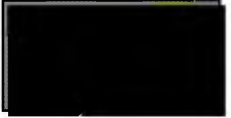


3.10. Wykaz założeń i parametrów uwzględnionych w analizie ekonomicznej

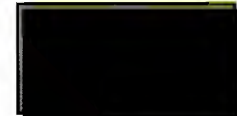


[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

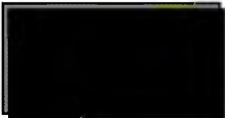


3.10. Wykaz założeń i parametrów uwzględnionych w analizie ekonomicznej



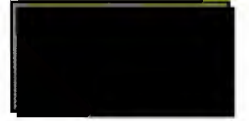
	[Redacted]	[Redacted]				
		[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



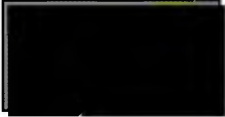
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]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

3.10. Wykaz założeń i parametrów uwzględnionych w analizie ekonomicznej

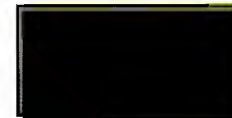


[Redacted]					

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



3.10. Wykaz założeń i parametrów uwzględnionych w analizie ekonomicznej



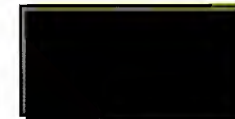
[Redacted]						
[Redacted]						
[Redacted]						

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



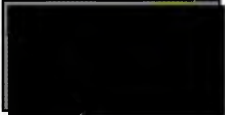
█	██████████		██████	██████████	██████████	██████
█	█	██████████	██████	██████	██████	
█		██████████	██████	██████	██████	
█		██████████	██████	██████	██████	
█		██████████	██████	██████	██████	
█		██████████	██████	██████	██████	
█	█	██████████	██████			██████████
█		██████████	██████			
█		██████████	██████			
█		██████████	██████			
█		██████████	██████			
█		██████████	██████			
█		██████████	██████			
██████████						
█	█	█	██████			██████████

3.10. Wykaz założeń i parametrów uwzględnionych w analizie ekonomicznej



[Redacted]					
					[Redacted]
					[Redacted]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



■					
■		■	■	■	



4. Wyniki analizy ekonomicznej

4.1. Wyniki analizy podstawowej

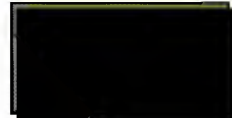
Zestawienie kosztów-konsekwencji zastosowania klofarabiny w terapii skojarzonej, w monoterapii (wariant dodatkowy), [REDACTED] wśród dzieci i młodzieży (w wieku 21 lat lub mniej) z ostrą białaczką limfoblastyczną, z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji oraz z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne przedstawiono w tabeli poniżej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

Tabela 23. Zestawienie kosztów-konsekwencji dla wyników analizy podstawowej w przeliczeniu na 1 pacjenta.

Punkt końcowy		Evoltra®		■	■	■
		Terapia skojarzona	Monoterapia			
Lata życia (LY)		■	■	■	■	■
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)		■	■	■	■	■
Kategorie kosztu istotne z perspektywy NFZ	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■
Kategorie kosztu istotne z perspektywy pacjenta	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■

4.1. Wyniki analizy podstawowej



Punkt końcowy		Evoltra®		■	■	■
		Terapia skojarzona	Monoterapia			
Całkowity koszt z perspektywy płatnika publicznego		■	■	■	■	■
Całkowity koszt z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne		■	■	■	■	■
Iloraz kosztów-efektywności (CER)	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■
Iloraz kosztów-użyteczności (CUR)	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

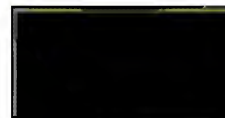
Przedstawione zestawienie kosztów-konsekwencji świadczy, iż zastosowanie klofarabiny w terapii skojarzonej wśród pacjentów z analizowanej populacji wiąże się z wyższym kosztem oraz lepszymi wynikami zdrowotnymi w odniesieniu do wszystkich uwzględnionych w opracowaniu komparatorów. Podobnie przedstawia się sytuacja w przypadku stosowania klofarabiny w monoterapii.

Zaobserwowano, że zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne bezwzględne współczynniki opłacalności (iloraz kosztów-efektywności oraz iloraz kosztów-użyteczności) dla wnioskowanej technologii lekowej są niższe od bezwzględnych współczynników opłacalności określonych dla refundowanych technologii

Wyniki analizy inkrementalnej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Inkrementalne wyniki analizy podstawowej.

	Różnica w:			
Klofarabina w terapii skojarzonej	Latach życia (LYG)			
	Latach życia skorygowanych o jakość (QALYG)			
	Koszcie z perspektywy płatnika publicznego			
	Koszcie z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne			
	ICER z perspektywy płatnika publicznego			
	ICER z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne			
	ICUR z perspektywy płatnika publicznego			
	ICUR z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne			
Klofarabina w	Latach życia (LYG)			



	Różnica w:			
monoterapii	Latach życia skorygowanych o jakość (QALYG)			
	Koszcie z perspektywy płatnika publicznego			
	Koszcie z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne			
	ICER z perspektywy płatnika publicznego			
	ICER z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne			
	ICUR z perspektywy płatnika publicznego			
	ICUR z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne			

Na podstawie wyników analizy efektywności klinicznej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Evoltra® w odniesieniu do wykorzystania [REDACTED] [REDACTED] w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po podaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu u osób kwalifikujących się do przeszczepu) wiąże się z uzyskaniem, odpowiednio:

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

w przeliczeniu na standardowego pacjenta, w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji.

Na podstawie zaprezentowanych wyników wykazano, że schematy terapeutyczne obejmujące podawanie produktu leczniczego Evoltra® w terapii skojarzonej z chemioterapią (cyklofosfamid +

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

etopozyd) lub monoterapii są skuteczniejsze od schematu zakładającego stosowanie [REDACTED] [REDACTED] w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych), w horyzoncie analizy ustalonym na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji.

Na podstawie wyników analizy kosztów ustalono, że inkrementalny koszt stosowania produktu leczniczego Evoltra® w odniesieniu do zastosowania [REDACTED] [REDACTED] w analizowanym wskazaniu z perspektywy płatnika publicznego wyniósł:

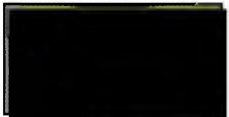
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
w przeliczeniu na standardowego pacjenta w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji.

Z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne koszt inkrementalny zastosowania wnioskowanej technologii [REDACTED] [REDACTED] wyniósł:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
w przeliczeniu na standardowego pacjenta w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji.

Przeprowadzona analiza kosztów-efektywności oraz analiza kosztów-użyteczności wykazała, że zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne:

- stosowanie produktu leczniczego Evoltra® w terapii skojarzonej z cyklofosfamidem oraz etopozydem jest opłacalne w odniesieniu do wszystkich uwzględnionych w opracowaniu komparatorów,
[REDACTED] stosowanie produktu leczniczego Evoltra® w monoterapii jest opłacalne w odniesieniu do [REDACTED] ale nie jest opłacalne w odniesieniu do [REDACTED]



w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji oraz przy uwzględnieniu maksymalnego kosztu uzyskania jednostki dodatkowej efektu zdrowotnego (LYG lub QALYG) ustalonej na poziomie 99 543 zł.

Przeprowadzona analiza kosztów-efektywności wykazała, że uzyskanie dodatkowego roku życia (LYG) wynikające ze stosowania produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina) w [redacted] wiąże się z kosztem z perspektywy płatnika publicznego wynoszącym w horyzoncie trwania życia odpowiednio:

[redacted]

Z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne wspomniany koszt wyniósł:

[redacted]

Przeprowadzona analiza kosztów-użyteczności wykazała, że uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALYG) wynikające ze stosowania produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina) w miejsce [redacted] wiąże się z kosztem z perspektywy płatnika publicznego wynoszącym w horyzoncie trwania życia odpowiednio:

[redacted]

Z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne wspomniany koszt wyniósł:

[redacted]

Stosowanie klofarabiny w skojarzeniu z chemioterapią (cyklofosfamid + etopozydem) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch

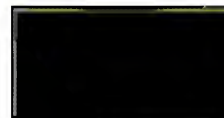
Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu) jest kosztowo-efektywne oraz kosztowo-użyteczne w porównaniu do stosowania [REDACTED] [REDACTED] uzyskane wartości ICER i ICUR znajdują się znacznie poniżej przyjętej granicy opłacalności (99 543 zł).

Stosowanie klofarabiny w monoterapii ostrej białaczki limfoblastycznej u kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu) jest kosztowo-efektywne oraz kosztowo-użyteczne w porównaniu do [REDACTED]; uzyskane wartości ICER i ICUR znajdują się poniżej przyjętej granicy opłacalności (99 543 zł).

Jedynie w przypadku stosowania klofarabiny w monoterapii zamiast [REDACTED] [REDACTED] obliczone wartości inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności przekraczają uwzględniony w opracowaniu maksymalny koszt uzyskania jednostki dodatkowego efektu zdrowotnego (99 543 zł) określony przez AOTM na podstawie historycznych wartości PKB per capita. [REDACTED]

Ceny zbytu netto produktu leczniczego Evoltra® o których mowa w §5 ust 2 pkt 4 i ust 6 pkt 3 Rozporządzenia [65] przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 25. Oszacowanie cen zbytu netto produktu Evoltra® zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia [65].**

Proponowana cena zbytu netto:					
Klofarabina w terapii skojarzonej	Cena zbytu netto zgodna z §5 ust 2 pkt 4 [65]	NFZ*			
		Płatnik**			
	Cena zbytu netto zgodna z §5 ust 6 pkt 3 [65]	NFZ*			
		Płatnik**			
Klofarabina w monoterapii	Cena zbytu netto zgodna z §5 ust 2 pkt 4 [65]	NFZ*			
		Płatnik**			
	Cena zbytu netto zgodna z §5 ust 6 pkt 3 [65]	NFZ*			
		Płatnik**			

* przy uwzględnieniu kosztów istotnych z perspektywy płatnika publicznego; ** przy uwzględnieniu kosztów istotnych z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne; ^ niższa cena od proponowanej

Podsumowując, w ramach analizy ekonomicznej wykazano, że przy uwzględnieniu ceny zbytu netto leku Evoltra® na poziomie [REDACTED] w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji oraz przy maksymalnym koszcie uzyskania jednostki dodatkowego efektu zdrowotnego wynoszącym 99 543 zł:

- **stosowanie klofarabiny w terapii skojarzonej z cyklofosfamidem i etopozydem jest bardziej skuteczne klinicznie, droższe ale kosztowo-efektywne i kosztowo-użyteczne z obydwu rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych w odniesieniu do wszystkich uwzględnionych w opracowaniu komparatorów,**
- stosowanie klofarabiny w monoterapii jest: bardziej skuteczne klinicznie, droższe ale kosztowo-efektywne i kosztowo-użyteczne z obydwu rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych w odniesieniu do uwzględnionych w opracowaniu refundowanych technologii opcjonalnych [REDACTED] oraz bardziej skuteczne klinicznie, droższe i nieopłacalne w odniesieniu do [REDACTED]. Niemniej jednak uwzględniając realny próg opłacalności oszacowany na poziomie [REDACTED] stosowanie klofarabiny w monoterapii w porównaniu do [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] Można zatem wnioskować iż

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

monoterapia klofarabiną stosowana w schemacie zgodnym z ChPL jest terapią również użyteczną kosztowo.

4.2. Wyniki analizy wrażliwości

4.2.1. Wyniki jednokierunkowej i progowej analizy wrażliwości

4.2.1.1. Klofarabina w terapii skojarzonej

W ramach przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości dla analizy ekonomicznej oceniającej stosowanie klofarabiny w terapii skojarzonej zidentyfikowano parametry o największym wpływie na wnioskowanie. W wyniku zmiany wspomnianych parametrów w zdefiniowanym zakresie zmienności (95% CI lub zakres min.-maks.), zmianie uległo wnioskowanie z analizy podstawowej. Do parametrów tych należą:

- prawdopodobieństwo przeżycia mniej niż rok po przeszczepie poprzedzonym stosowaniem klofarabiny w terapii skojarzonej (parametr 33.),
- prawdopodobieństwo przeżycia mniej niż rok po przeszczepie poprzedzonym stosowaniem [REDACTED]
- trwanie życia pacjenta który po HSCT przeżył więcej niż 2 lata (parametr 126.).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W tabeli poniżej przedstawiono progową wartość parametrów, których zmiana w zdefiniowanym zakresie niepewności wpłynęła na zmianę wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej.

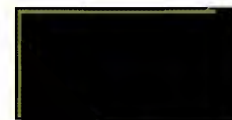


Tabela 26. Progowa wartość parametrów dla wnioskowania opartego na ICUR – klofarabina w terapii skojarzonej.

Nr parametru [^]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	NFZ*	Płatnik**	NFZ*	Płatnik**	NFZ*	Płatnik**
Parametr nr 33	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Parametr nr 35			[REDACTED]	[REDACTED]		
Parametr nr 126	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* przy uwzględnieniu kosztów istotnych z perspektywy płatnika publicznego; ** przy uwzględnieniu kosztów istotnych z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne; ^ nazwa oraz wartość parametru przedstawiona w Tabeli 22.; § nie można precyzyjnie obliczyć zastosowanymi metodami meta-modelowania (regresja prostoliniowa, narzędzie *Solver™* i/albo metoda VBA *GoalSeek*).

W przypadku testowania wpływu uwzględnienia opcjonalnych źródeł informacji wykorzystanych w opracowaniu oraz alternatywnych scenariuszy dotyczących newralgicznych założeń, zmianę wnioskowania zaobserwowano w przypadku:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.2.1.2. Klofarabina w monoterapii (wariant dodatkowy analizy)

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla analizy ekonomicznej pod postacią kosztów całkowitych z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne, kosztów całkowitych z perspektywy płatnika publicznego, lat życia, lat życia skorygowanych o jakość, wartości ICER, wartości ICUR oraz cen zbytu netto o których mowa w §5 ust 2 pkt 4 i ust 6 pkt 3 Rozporządzenia [65] przedstawiono w rozdziale 10.7. Szczegółowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości oraz arkusza „DSA” skoroszytu MS Excel 2007™ dołączonego do niniejszego opracowania.

W ramach przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości dla analizy ekonomicznej oceniającej stosowanie klofarabiny w monoterapii zidentyfikowano parametry o największym wpływie na wnioskowanie. W wyniku zmiany wspomnianych parametrów w zdefiniowanym zakresie zmienności

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

(95% CI lub zakres min.-maks.), zmianie uległo wnioskowanie z analizy podstawowej. Do parametrów z tej grupy należą:

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out information]

Zmiana pozostałych parametrów uwzględnionych w deterministycznej analizie wrażliwości nie wpływa na zmianę wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej w zakresie oceny kosztowej-użyteczności stosowania klofarabiny w monoterapii w miejsc [Redacted] [Redacted] wśród pacjentów z analizowanej populacji.



W tabeli poniżej przedstawiono progową wartość parametrów, których zmiana w zdefiniowanym zakresie niepewności wpłynęła na zmianę wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej.

Tabela 27. Progową wartość parametrów dla wnioskowania opartego na ICUR – klofarabina w monoterapii.

Nr parametru [^]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	NFZ*	Płatnik**	NFZ*	Płatnik**	NFZ*	Płatnik**
Parametr nr 4	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]	I	I
Parametr nr 9	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Parametr nr 10	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Parametr nr 19	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Parametr nr 20	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Parametr nr 21	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Parametr nr 22	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Parametr nr 31	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Parametr nr 32	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Parametr nr 35	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]	I	I
Parametr nr 36	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]	I	I
Parametr nr 43	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Parametr nr 47	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Parametr nr 50	I	I	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]
Parametr nr 126	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Parametr nr 165	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* przy uwzględnieniu kosztów istotnych z perspektywy płatnika publicznego; ** przy uwzględnieniu kosztów istotnych z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne; ^ nazwa oraz wartość parametru przedstawiona w Tabeli 22.; † nie można precyzyjnie obliczyć zastosowanymi metodami meta-modelowania (regresja prostoliniowa, narzędzie *Solver™*/albo metoda VBA *GoalSeek*).

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

W przypadku testowania wpływu uwzględnienia opcjonalnych źródeł informacji wykorzystanych w opracowaniu oraz alternatywnych scenariuszy dotyczących newralgicznych założeń, zmianę wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej zaobserwowano w przypadku:

[Redacted text block]

4.2.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla analizy ekonomicznej dotyczących zakresu zmienności wyników analizy podstawowej (kosztów całkowitych z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne, kosztów całkowitych z perspektywy płatnika publicznego, różnicy w ww. kosztach, lat życia, lat życia skorygowanych o jakość, różnicy w wymienionych efektach zdrowotnych, wartości CER, wartości CUR, wartości ICER, wartości ICUR oraz cen zbytu netto o których mowa w §5 ust 2 pkt 4 i ust 6 pkt 3 Rozporządzenia [65]) przedstawiono w rozdziale 10.8. Szczegółowe wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości oraz arkusza „PSA & VOI” skoroszytu MS Excel 2007™ dołączonego do niniejszego opracowania.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w zakresie oceny prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest opłacalna przy zakładanym maksymalnym koszcie uzyskania jednostki dodatkowego efektu zdrowotnego przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 28. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – prawdopodobieństwo opłacalności wnioskowanej technologii.**

	Komparator	Klofarabina w terapii skojarzonej		Klofarabina w monoterapii	
		NFZ*	Płatnik**	NFZ*	Płatnik**
P (ICUR<99 543)^:	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
P(ICER<99 543)^^:	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■

^ prawdopodobieństwo kosztowej-użyteczności stosowania Evoltra w analizowanym wskazaniu przy progu równym 99 543 zł/QALY; ^^ prawdopodobieństwo kosztowej-efektywności stosowania Evoltra w analizowanym wskazaniu przy progu równym 99 543 zł/LY; * przy uwzględnieniu kosztów istotnych z perspektywy płatnika publicznego; ** przy uwzględnieniu kosztów istotnych z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują, że prawdopodobieństwo kosztowej-efektywności stosowania produktu Evoltra® w terapii skojarzonej przy progu opłacalności równym 99 543 zł za zyskany rok życia (LYG) z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne wynosi:

■
 ■
 ■

Prawdopodobieństwo kosztowej-użyteczności stosowania produktu Evoltra® w terapii skojarzonej przy progu opłacalności równym 99 543 zł za zyskany rok życia skorygowany o jakość (QALYG) z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne wynosi:

■
 ■
 ■

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują, że prawdopodobieństwo kosztowej-efektywności stosowania produktu Evoltra® w monoterapii przy progu opłacalności równym 99 543 zł za zyskany rok życia (LYG) zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne wynosi:

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

Prawdopodobieństwo kosztowej-użyteczności stosowania produktu Evoltra® w monoterapii przy progu opłacalności równym 99 543 zł za zyskany rok życia skorygowany o jakość (QALYG) z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne wynosi:

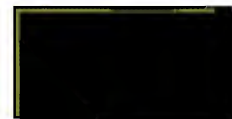
Przedstawione w rozdziale 10.8. Szczegółowe wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości krzywe akceptowalności kosztów-efektywności oraz krzywe akceptowalności kosztów-użyteczności świadczą, że przy uwzględnieniu maksymalnego kosztu uzyskania roku życia lub roku życia skorygowanego o jakość na poziomie 99 543 zł wnioskowana technologia jest zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne optymalną pod względem opłacalności opcją terapeutyczną wśród aktywnych schematów leczenia (klofarabina w terapii skojarzonej lub monoterapii [REDACTED]).

4.2.3. Podsumowanie i interpretacja wyników analizy wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości stwierdzono większy wpływ na wnioskowanie parametrów klinicznych niż parametrów kosztowych.

Mając na uwadze charakter rozważanego problemu decyzyjnego dotyczącego stosowania leku sierocego w rzadkiej chorobie i z tego względu uwzględniającego najlepsze dostępne dane kliniczne o niższej wiarygodności należy stwierdzić, że w ramach analizy wrażliwości, testując szerokie zakresy zmienności parametrów niepewnych wynikające z niskiej liczby pacjentów włączanych do badań klinicznych, zaobserwowano zadowalającą stabilność wnioskowania z analizy podstawowej.

Zmiana wnioskowania obserwowana była w przypadku testowania skrajnych wartości parametrów określających: prawdopodobieństwo odpowiedzi na zastosowane leczenie, prawdopodobieństwo przeprowadzenia przeszczepu komórek krwiotwórczych u pacjentów z poszczególnym typem



odpowiedzi na zastosowane leczenie oraz parametrów związanych z dłuższym niż 2 lata od przeszczepu przeżyciem pacjenta z analizowanej populacji.

[Redacted text block]

Przewaga ekonomiczna stosowania klofarabiny w terapii skojarzonej nad wszystkimi uwzględnionymi w opracowaniu komparatorami wydaje się stabilna i niezależna od wartości testowanych parametrów niepewnych.

[Redacted text block]

Przy uwzględnieniu przedstawionych powyżej aspektów należy stwierdzić, że wnioski płynące z analizy podstawowej wydają się być mało wrażliwe na zmiany wartości kluczowych parametrów analizy, dając tym samym wiarygodne przesłanki do podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii produktu leczniczego Evoltra[®] stosowanego we wnioskowanym wskazaniu.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

5. Ograniczenia niniejszej analizy

Do ograniczeń przeprowadzonej analizy ekonomicznej zaliczono przede wszystkim:

[Redacted text block]

Opracowany schemat drzewa decyzyjnego (rozdział 3.5. Modelowanie) jest w zasadniczy sposób podyktowany ograniczoną ilością dostępnych danych. Przy jego konstrukcji w maksymalny sposób wykorzystano określony zakres danych, zwiększając wiarygodność modelu odzwierciedlającego procesy zachodzące w populacji chorych. Dodatkowo starano się aby niepewne założenia modelu były - zgodnie z zasadami „dobrej praktyki” w modelowaniu efektywności kosztów - założeniami konserwatywnymi czyli w tym przypadku na niekorzyść klofarabiny.

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

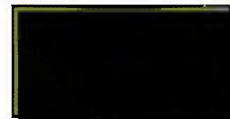
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

6. Walidacja wyników niniejszego opracowania

6.1. Walidacja wewnętrzna

Skonstruowany na potrzeby analizy model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając zerowe i skrajne wartości wejściowe, uzyskując oczekiwane wyniki; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych. Kod programu analizowany był w poszukiwaniu błędów niezależnie przez 3 analityków.

6.2. Walidacja konwergencji

Mając na uwadze ograniczenia modelu, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego. Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: Cochrane Collaboration, EMBASE łącznie z MEDLINE, PubMed, Centre for Reviews and Dissemination, NIHR Health Technology Assessment programme, portale internetowe zagranicznych odpowiedników Agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym: 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; International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR); Google (ostatnia aktualizacja przeglądu została przeprowadzona w dniu 08 października 2012 roku).

Zastosowane kwerendy oraz proces selekcji opracowań przedstawiono w rozdziale 10.2. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Poniżej przedstawiono wyniki oceny zbieżności wyników niniejszej analizy i wyników analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego.

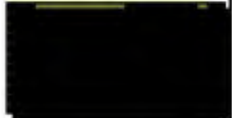
W obliczeniach wykorzystano średnie miesięczne kursy walut określone na podstawie [79] (1 GBP = 5,1825 zł; 1 USD = 3,2176 zł).



Tabela 29. Przegląd systematyczny stosowania klofarabiny w odniesieniu do stosowania [REDACTED] w świetle opublikowanych analiz ekonomicznych.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



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

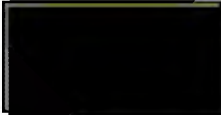
* [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

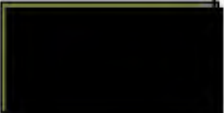
[REDACTED]



6.2. Walidacja konwergencji

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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.3. Walidacja zewnętrzna

Przedmiotem niniejszej analizy jest ocena zasadności ekonomicznej zastosowania produktu sierocego Evoltra® finansowanego ze środków publicznych w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii w leczeniu choroby rzadkiej - ostrej białaczki limfoblastycznej u kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu) w odniesieniu do stosowania 
 w warunkach polskich – nie odnaleziono danych mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej niniejszego modelowania.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

7. Dyskusja

Celem niniejszej analizy jest ocena zasadności ekonomicznej stosowania leku sierocego klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu skojarzonym z chemioterapią (cyklofosfamid + etopozyd) choroby rzadkiej - ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich.

Ostra białaczka limfoblastyczna jest chorobą rzadką, co wg definicji przyjętej w Unii Europejskiej oznacza chorobowość nieprzekraczającą 5 przypadków na 10 tys. osób. Rzadkie choroby są poważnym problemem zdrowotnym dla społeczeństwa i mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych.

W przypadku leków na takie rzadko występujące choroby (określanych jako leki sieroce) stosuje się uproszczoną procedurę rejestracji – klofarabinę zarejestrowano w specjalnym trybie zarówno w Stanach Zjednoczonych, jak i na terenie Unii Europejskiej w oparciu o wyniki badania fazy II włączonego do analizy [1]-[6], [21], [22]. Procedura „dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach” [22] oznacza, że skuteczność działania leku nie musi być potwierdzona na podstawie znaczących klinicznie punktów końcowych. Specjalny status klofarabiny jest podyktowany brakiem skutecznej technologii medycznej, która mogłaby być zastosowana wśród pacjentów po niepowodzeniach dwóch wcześniejszych terapii lub u pacjentów opornych na standardowe schematy chemioterapii.

[REDAKCYJNE]. Obecnie głównym celem terapeutycznym w ostrej białaczce limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży jest uzyskanie odpowiedzi na leczenie (remisja choroby), a następnie przeprowadzenie przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT), który może zapewnić wyleczenie i długie przeżycie. Uzyskanie remisji umożliwiającej przeprowadzenie przeszczepu HSCT u źle rokujących chorych, z oporną lub nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną możliwe jest w wyniku zastosowania klofarabiny, co stanowi istotny przełom w leczeniu tej grupy pacjentów.

Interwencją ocenianą jest zastosowanie klofarabiny w terapii skojarzonej (tzw. schemat Locatelli: klofarabina + cyklofosfamid + etopozyd) w leczeniu dzieci i młodzieży z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL). Chemioterapia według schematu Locatelli jest najczęściej stosowanym w Polsce

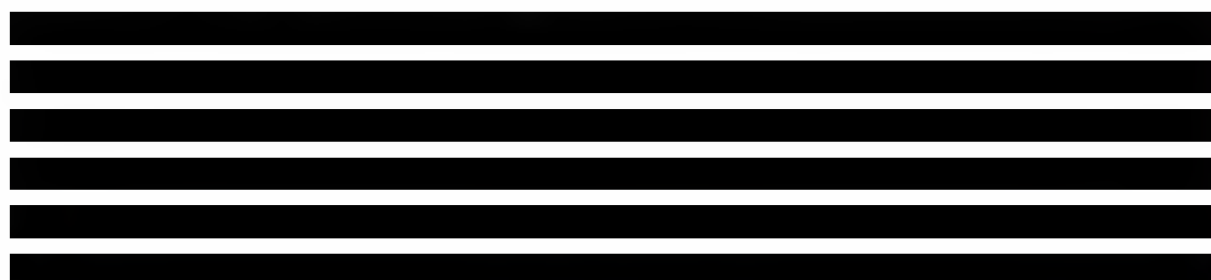


schematem terapeutycznym z użyciem klofarabiny. Schemat Locatelli jest zalecany przez Polskie (PUO 2011) i światowe (NCI 2012) wytyczne praktyki klinicznej, które zalecają stosowanie klofarabiny w terapii skojarzonej w przypadku braku reakcji na leczenie wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży. Dodatkowo w ramach analizy oceniono również zastosowanie klofarabiny w monoterapii zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania leku, jest to jednak schemat terapeutyczny nie stosowany w praktyce klinicznej.

Dla utrzymania dostępu do nowoczesnej chemioterapii stosowanej w leczeniu choroby rzadkiej u dzieci i młodzieży wnioskowana jest zmiana dotychczasowego sposobu finansowania klofarabiny poprzez umieszczenie jej w Katalogu Leków refundowanych stosowanych w chemioterapii. Wnioskowany sposób refundacji jest rekomendowany przez Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych – rekomendacja nr 2/2012 z dnia 16 stycznia 2012 r.

Na podstawie raportowanych działań niepożądanych leku można wnioskować, iż profil bezpieczeństwa produktu sierociego Evoltra® stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, zwłaszcza w populacji chorych poddawanych częstym i wyniszczającym organizm cyklom chemioterapii, jest akceptowalny. Należy przy tym dodać, że stosowanie klofarabiny w skojarzeniu z chemioterapią i zarazem w niższej dawce tj. 40 mg na m² p.c. (tzw. schemat Locatelli - najczęściej stosowany w praktyce klinicznej w Polsce schemat terapeutyczny z użyciem klofarabiny) wiązało się z mniejszą toksycznością tego schematu leczenia niż stosowanie klofarabiny w monoterapii, rozważanej jako wariant dodatkowy analizy zgodny z zarejestrowanym wskazaniem leku. U 40% pacjentów leczonych tym schematem nie odnotowano wystąpienia żadnych działań niepożądanych [55]. W grupie pacjentów leczonych schematem Locatelli nie odnotowano także żadnego przypadku najcięższego powikłania po przeszczepie jakim jest „przeszczep przeciw gospodarzowi” (GvHD).

Terapia klofarabiną daje pacjentom z oporną lub nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną po niepowodzeniu dwóch wcześniejszych chemioterapii szansę na wyleczenie, przy braku innych alternatyw terapeutycznych. Dlatego, mimo iż część pacjentów, którym klofarabina zostanie podana nie odpowie na leczenie, zaleca się stosowanie tego produktu leczniczego jako leku, który u pacjentów z odpowiednio długim czasem trwania remisji pozwoli przystąpić do następnego etapu terapii, czyli przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych HSCT.



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra[®] w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

[Redacted]

[Redacted]

W niniejszej analizie oceniono opłacalność zastosowania produktu leczniczego Evoltra[®] w terapii skojarzonej z chemioterapią (cyklofosfamid + etopozyd) oraz monoterapii (wariant dodatkowy) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub chorobą oporną na leczenie po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych terapii (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych), w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji, z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne i z perspektywy płatnika publicznego.

[Redacted]

Klofarabina w 2012 roku uzyskała pozytywne Stanowisko Rady Konsultacyjnej oraz pozytywną rekomendację Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych odnośnie finansowania ze środków publicznych. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych w rekomendacji nr 2/2012 z dnia 16 stycznia 2012 r. rekomenduje zmianę sposobu finansowania klofarabiny ze środków publicznych w

leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, poprzez usunięcie kłofarabiny z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej i podjęcie finansowania tego świadczenia w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii, z zastrzeżeniem stosowania go u tych chorych, którzy kwalifikują się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych [63].

Wyniki analizy kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności stosowania kłofarabiny w terapii skojarzonej wg. schematu Locatelli w odniesieniu do wszystkich trzech komparatorów uwzględnionych w analizie () wykazały iż kłofarabina jest lekiem bardziej skutecznym oraz efektywnym kosztowo. Uzyskane wartości inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności wnioskowanej technologii lekowej znajdują się znacznie poniżej progu opłacalności przyjętego na poziomie trzykrotności wartości PKB na jednego mieszkańca, tj. 99 543 zł za efekt zdrowotny (LYG lub QALY).

W wariantcie dodatkowym analizy oceniającym zastosowanie kłofarabiny w monoterapii otrzymane współczynniki ICER oraz ICUR dla porównania z wskazują iż terapia kłofarabiną jest bardziej skuteczna i droższa ale kosztowo-efektywna i kosztowo-użyteczna. Jedynie w przypadku porównania z inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności wnioskowanej technologii lekowej umiejscowiony jest ponad progiem opłacalności przyjętym na poziomie trzykrotności wartości PKB na jednego mieszkańca, tj. 99 543 zł za efekt zdrowotny (LYG lub QALY).

Powyższe wnioskowanie zostało przeprowadzone przy uwzględnieniu historycznego progu opłacalności zdefiniowanego przez AOTM. Dodatkowo w analizie uwzględniono realny próg opłacalności.

⁶ Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 14 maja 2012 r. w sprawie pierwszego szacunku wartości produktu krajowego brutto w 2011 r. <http://monitorpolski.gov.pl/MP/2012/317/1> [stan na 29.05.2012 r.].

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

W tym przypadku dla klofarabiny stosowanej w monoterapii w porównaniu

Można zatem wnioskować iż monoterapia klofarabiną stosowaną w schemacie zgodnym z ChPL jest terapią użyteczną kosztowo.

Ponadto, na uwagę zasługuje fakt, iż trzykrotność PKB *per capita* jest progiem opłacalności rekomendowanym przez WHO w przypadku standardowych ocen opłacalności, niedotyczących (w sposób szczególny) problemu chorób rzadkich. Szacuje się, że w Wielkiej Brytanii dla produktów stosowanych w chorobach rzadkich próg opłacalności wynosi 200 - 300 tys. funtów brytyjskich - wartość ta stanowi 10-krotność progu opłacalności dla leków „standardowych”, tj. nieposiadających statusu leku sierociego [37].

W kontekście otrzymanych wyników można stwierdzić, że za podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Evoltra® w analizowanym wskazaniu w warunkach polskich przemawiają następujące przesłanki:

- oceniany produkt należy do grona preparatów sierocych, dla których ocena opłacalności mogłaby być prowadzona z uwzględnieniem niestandardowych kryteriów, z możliwością akceptacji kosztu uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu wyższego niż standardowo stosowany próg opłacalności w wysokości 99 543 zł,

zdaniem ekspertów klinicznych w Polsce co roku należy się spodziewać

- stosowanie produktu leczniczego Evoltra® znacząco poprawia przeżycie pacjentów (dzięki możliwości przeprowadzenia HSCT u chorych u których doszło do odpowiedzi na leczenie), co w chorobach nowotworowych jest, obok jakości życia, kluczowym wyznacznikiem skuteczności terapii,

- finansowanie ze środków publicznych będzie stanowiło przełom terapeutyczny w warunkach polskich,
- wnioskowana technologia lekowa jest kosztowo-efektywna oraz kosztowo-użyteczna zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne w odniesieniu do [REDACTED] i niezależnie od schematu jej podawania (terapia skojarzona lub monoterapia),
- produkt leczniczy Evoltra® otrzymał pozytywną rekomendację Rady Konsultacyjnej oraz Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych odnośnie podjęcia finansowania w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii w rozważanym wskazaniu, z zastrzeżeniem stosowania klofarabiny u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych [63], [64].

Za zasadnością finansowania produktu leczniczego Evoltra® w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii przemawia również fakt, że obecnie wszystkie substancje czynne stosowane w leczeniu I, II i III ([REDACTED]) rzutu ostrej białaczki limfoblastycznej (ICD-10: C91.0) finansowane są ze środków publicznych [43] w ten właśnie sposób. Wnioskowany sposób refundacji jest również rekomendowany przez Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych.

Odnalezione, aktualnie opublikowane rekomendacje finansowe zagranicznych agencji HTA dotyczące klofarabiny są pozytywne. W wyniku przeszukiwania stron internetowych zagranicznych organizacji doradczych w zakresie oceny HTA odnaleziono trzy pozytywne rekomendacje dla produktu sierociego Evoltra®.

- SMC wydało pozytywną rekomendację odnośnie finansowania ze środków publicznych terapii klofarabiną pod warunkiem ścisłego przestrzegania wskazań rejestracyjnych, w grupie pacjentów, którzy oczekują na przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych oraz są leczeni wyłącznie przez specjalistów hematologów. Dodatkowo, w opinii SMC, leczenie paliatywne z wykorzystaniem klofarabiny nie jest kosztowo efektywne [59].
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*) rekomenduje finansowanie klofarabiny w populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym, z zastrzeżeniem, że leczeniu powinni zostać poddani pacjenci, u których głównym celem jest dążenie do wykonania przeszczepu. Zaleca się, aby leczenie przebiegało pod ścisłą kontrolą hematologów. Nie rekomenduje się natomiast leczenia paliatywnego z wykorzystaniem klofarabiny jako technologii nie efektywnej kosztowo [60].
- Francuska HAS (*Haute Autorité de Santé*) zaleca umieszczenie leku Evoltra® na liście leków zatwierdzonych do stosowania w ostrej białaczce limfoblastycznej w szpitalach [58].

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

W podsumowaniu przeprowadzonej dyskusji należy podkreślić, iż klofarabina daje przełomowe efekty terapeutyczne i powinna znaleźć zastosowanie u dzieci z chorobą rzadką - ostrą białaczką limfoblastyczną z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli (w ramach trzeciego cyklu terapii), jeśli nie ma innego sposobu leczenia, który pozwoliłby uzyskać remisję.

Stosowanie klofarabiny w niższej dawce (40 mg na m² p. c.) w ramach terapii skojarzonej wg schematu Locatelli pozwala uzyskać pacjentom lepsze odpowiedzi na leczenie niż podawanie klofarabiny w monoterapii, przy dobrym i w pełni akceptowalnym profilu bezpieczeństwa (u 40% pacjentów leczonych schematem Locatelli nie wystąpiły żadne działania niepożądane) [55]. Stosowanie klofarabiny w schemacie Locatelli jest także kosztowo-efektywne oraz kosztowo-uzyteczne w porównaniu do stosowania [REDACTED]

[REDACTED] Schemat Locatelli jest obecnie głównym schematem podawania klofarabiny w praktyce klinicznej, finansowanym ze środków publicznych terapeutycznym programie zdrowotnym świadczeń chemioterapii niestandardowej (kod programu: 03.0000.087.02). Schemat Locatelli jest także zgodny z charakterystyką produktu leczniczego Evoltra®, która to dopuszcza możliwość obniżenia dawki nawet do 39 mg na m² p. c. (tj. 75% dawki 52 mg na m² p. c.) w celu zmniejszenia toksyczności leku [22].

Warto również podkreślić, iż atutem leczenia klofarabiną jest jej skuteczność w leczeniu białaczek, wywodzących się zarówno z komórek B, jak i T [REDACTED]

Podsumowując, zastosowanie klofarabiny może pomóc pacjentowi uzyskać na tyle dobry stan zdrowia, że będzie możliwe wykonanie przeszczepu. Dane z dostępnych badań klinicznych pokazują, że wyniki terapii klofarabiną pozwalają na uzyskanie remisji, w następstwie której pacjenci mogą zostać poddani przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych. Bez możliwości leczenia klofarabiną jedynym sposobem terapii ostrej białaczki limfoblastycznej z nawrotem lub opornej na leczenie jest leczenie paliatywne. Biorąc pod uwagę wyniki badań klinicznych oraz brak skutecznych terapii alternatywnych wydaje się uzasadnione zwiększenie dostępności do stosowania klofarabiny dla chorych z analizowanej populacji.

8. Wnioski końcowe

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie leku sierocego klofarabiny w terapii skojarzonej z cyklofosfamidem i etopozydem jest bardziej skuteczne klinicznie, droższe ale kosztowo-efektywne i kosztowo-użyteczne z obydwu rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych w odniesieniu do wszystkich uwzględnionych w opracowaniu [REDACTED] przy uwzględnieniu ceny zbytu netto leku Evoltra[®] [REDACTED], w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji oraz przy maksymalnym koszcie uzyskania jednostki dodatkowego efektu zdrowotnego wynoszącym 99 543 zł.

Chemioterapia według schematu Locatelli jest najczęściej stosowanym w praktyce klinicznej w Polsce schematem terapeutycznym z użyciem klofarabiny. Schemat Locatelli jest zalecany przez Polskie (PUO 2011) i światowe (NCI 2012) wytyczne praktyki klinicznej, które zalecają stosowanie klofarabiny w terapii skojarzonej w przypadku braku reakcji na leczenie wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży.

Przy ocenie zasadności ekonomicznej dla stosowania klofarabiny w monoterapii (wariant dodatkowy analizy) wykazano, że oceniany schemat terapeutyczny jest bardziej skuteczny klinicznie, droższy i co najmniej tak samo kosztowo-efektywny i kosztowo-użyteczny z obydwu rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych jak uwzględnione w opracowaniu refundowane technologie opcjonalne [REDACTED]

Przy uwzględnieniu historycznego progu opłacalności zdefiniowanego przez AOTM stosowanie klofarabiny w monoterapii wśród pacjentów z analizowanej populacji okazało się bardziej skuteczne klinicznie, droższe i nieopłacalne w odniesieniu do [REDACTED]

[REDACTED] Uwzględniając jednak realny próg opłacalności oszacowany na poziomie [REDACTED] stosowanie klofarabiny w monoterapii w porównaniu do [REDACTED]

[REDACTED] Można zatem wnioskować iż monoterapia klofarabiną stosowana w schemacie zgodnym z ChPL jest terapią również użyteczną kosztowo.

Podsumowując w ramach niniejszej analizy ekonomicznej wykazano zasadność ekonomiczną dla finansowania wnioskowanej technologii lekowej - produktu sierocego Evoltra[®] w ramach Katalogu refundowanych leków stosowanych w chemioterapii u dzieci i młodzieży z rzadką chorobą jaką jest ostra białaczka limfoblastyczna, w Polsce.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

9. Bibliografia

- [1] Jeha S, Gaynon PS, Razzouk BI, Franklin J, Kadota R, Shen V, Luchtman-Jones L, Rytting M, Bomgaars LR, Rheingold S, Ritchey K, Albano E, Arceci RJ, Goldman S, Griffin T, Altman A, Gordon B, Steinherz L., Weitman S, Steinherz P: Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2006; 24:1917-23.
- [2] Jeha S, Gaynon P, Razzouk B, Steinherz P: Clofarabine in paediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia (ALL). Presented at the 38th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) in Geneva, Switzerland. September 2006; [Abstract no. PD.092].
- [3] Handgretinger R, Razzouk B, Steinherz P, Chan KW, Jeha S: Outcome of stem cell treatment in paediatric relapsed/refractory acute lymphoblastic leukaemia (ALL) patients treated with clofarabine. Presented at the 38th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) in Geneva, Switzerland. September 2006; [Abstract no. PF.011].
- [4] Steinherz P, Razzouk B, Gaynon P, Jeha S: Response duration with single agent clofarabine in children with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukaemia (ALL). Presented at the 38th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) in Geneva, Switzerland. September 2006; [Abstract no. PD.018].
- [5] Jeha S, Razzouk B, Gaynon P, Kadota R, Rheingold S, Luchtman-Jones L, Arceci A, Fernandez M, Weitman S, Steinherz P: Phase II trials of clofarabine in paediatric acute leukemia. Presented at ASCO Annual Meeting, May 2005; [Abstract no. 6588].
- [6] Jeha S, Razzouk B, Gaynon P et al.: Clofarabine in children with refractory/relapsed acute leukemia: results of 2 phase II open label studies. *Blood.* 2008; 108 (11).
- [7] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Medycyna Praktyczna Kraków* 2008.
- [8] Portal internetowy Głównego Urzędu Statystycznego, <http://www.stat.gov.pl> (data ostatniej aktualizacji: 08.10.2012).
- [9] Seferyńska I, Biliński P, Warzocha K: Epidemiologia ostrych białaczek. *Acta Haematol Pol.* 2005; 36(3):269-281.
- [10] Bogusławska-Jaworska J i Kowalczyk JR: Ostre białaczki u dzieci. *Onkologia kliniczna, tom II, wyd. II rozszerzone, Warszawa* 2006: 1423-1450.
- [11] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych, www.aotm.gov.pl (data ostatniej aktualizacji: 08.10.2012).
- [12] Kowalczyk JR, Dudkiewicz E, Balwierz W, Bogusławska-Jaworska J, Rokicka-Milewska R: Incidence of childhood cancers in Poland in 1995-1999. *Med Sci Monit.* 2002; 8:Cr 587-590.
- [13] Nurzyńska-Flak J, Kowalczyk RJ: Występowanie białaczek u dzieci i młodzieży na Lubelszczyźnie w latach 1988-2000. *Wiad. Lek.* 2005; 58:284-286.
- [14] O'Brien MM, Lacayo NJ: Acute leukemia in children. *Dis Mon.* 2008; 54:202-25.
- [15] Greaves M: Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia. *Nat Rev Cancer.* 2006;6:193-203.

-
- [16] Portal internetowy Medycyny Praktycznej, www.mp.pl (data ostatniej aktualizacji: 08.10.2012).
- [17] Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C: Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol.* 1976; 33:451-8.
- [18] Greaves M: Molecular genetics, natural history and the demise of childhood leukaemia. *Eur J Cancer.* 1999; 35:1941-53.
- [19] Conter V, Rizzari C, Sala A, Chiesa R, Citterio M, Biondi A: Acute Lymphoblastic Leukemia. *Orphanet Encyclopedia.* December 2004.
- [20] Portal internetowy Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), www.who.int (data ostatniej aktualizacji: 08.10.2012).
- [21] Bonate PL, Arthaud L, Cantrell WR Jr, Stephenson K, Secrist JA 3rd, Weitman S: Discovery and development of clofarabine: a nucleoside analogue for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2006; 5:855-63.
- [22] Charakterystyka produktu leczniczego Evoltra[®], www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/evoltra/H-613-PI-pl.pdf
- [23] Cancer Therapy Evaluation Program 1 Common Toxicity Criteria, Version 2.0 DCTD, NCI, NIH, DHHS March 1998, Publish Date: April 30, 1999.
- [24] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [25] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [26] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [27] Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P: International Classification of Childhood Cancer, Third Edition. *Cancer* 2005;103:1457-67.
- [28] Buckley BM: Clinical trials of orphan medicines. *Lancet.* 2008; 371:2051-2055.
- [29] The European Agency for Evaluation of Medicinal Products, Report on the first 3-year mandate of the Committee of Orphan Medicinal Products (COMP), April 2000-April 2003.
- [30] ALL IC-BFM 2002 - A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood non-B Acute Lymphoblastic Leukemia, Final Version of Therapy Protocol from May 3, 2002.

Ankieta wypełniona

Ankieta wypełniona

- [33] Evoltra[®] (clofarabine) Economic Model, Analiza farmakoekonomiczna złożona do Scottish Medicines Consortium (SMC), 2007.
- [34] Gassas A, Kashif Ishaqi M, Afzal S, Dupuis A, Doyle J, Outcome of haematopoietic stem cell transplantation for paediatric acute lymphoblastic leukemia in third complete remission: a vital role of graft-versus-host-disease/graft-versus-leukemia effect in survival, *British Journal of Haematology* 2007; 140: 86-89

Ankieta wypełniona

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

- [36] Ankieta wypełniona [REDACTED]
[REDACTED]
- [37] National Institute for Health and Clinical Excellence, Appraising Orphan Drugs, [http://www.nice.org-
.uk/niceMedia/pdf/smt/120705item4.pdf](http://www.nice.org.uk/niceMedia/pdf/smt/120705item4.pdf)
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- [39] Tan-Torres Edejer T et al.: Making Choices in Health: WHO Guide to Cost-Effectiveness Analysis. World Health Organization Publications. Geneva, 2003.
- [40] Portal internetowy Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii, <http://85.128.14.124/krn/> (data ostatniej aktualizacji: 08.10.2012).
- [41] Przeprowadzony przez [REDACTED] przegląd systematyczny badań klinicznych pod tytułem: „Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych) Przegląd systematyczny badań dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.” (Kraków, czerwiec-październik 2012 r.).
- [42] Portal internetowy CEA Registry, <https://research.tufts-nemc.org/cear>.
- [43] Katalog leków refundowanych stosowanych w chemioterapii – Załącznik do zarządzenia nr 41/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 lipca 2012 r., www.nfz.gov.pl.
- [44] Rely K., Salinas E.G., Pierre K.A., Dorantes M.E.A. Cost- effectiveness analysis of clofarabine in the treatment of acute lymphoblastic leukemia in Mexico. Value in Health 2009 12:7 (A496).
- [45] Katalog świadczeń podstawowych – leczenie szpitalne – chemioterapia, załącznik 1e do Zarządzenia Nr 26/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r., www.nfz.gov.pl.
- [46] Katalog świadczeń wspomagających – leczenie szpitalne – chemioterapia, załącznik nr 1j do Zarządzenia Nr 26/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r., www.nfz.gov.pl.
- [47] Katalog grup - załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 11/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2012 r.
- [48] Katalog świadczeń odrębnych - załącznik nr 1b do Zarządzenia nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r.
- [49] Katalog świadczeń do sumowania - załącznik nr 2 do Zarządzenia nr 11/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2012 r.
- [50] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych - załącznik nr 5a do Zarządzenia nr 81/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 listopada 2011 r.
- [51] Informator o umowach na rok 2012 zawartych przez Narodowy Fundusz Zdrowia ze świadczeniodawcami tytułem finansowania leczenia szpitalnego i ambulatoryjnego, <http://www.nfz.gov.pl/new/>
-

- [52] Rada Konsultacyjna przy Agencji Oceny Technologii Medycznych; Stanowisko nr 41/12/2009 z dnia 8 czerwca 2009 r. w sprawie finansowania klofarabiny (Evoltra[®]) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży; http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_RK_AOTM-41_12_2009_klofarabina_Evoltra.pdf (data aktualizacji: 08.10.2012 r.).
- [53] Ustawa z dnia 26 listopada 2010 r. o zmianie niektórych ustaw związanych z realizacją ustawy budżetowej.
- [54] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.
- [55] Locatelli et.al.: Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide as single-course re-induction therapy for children with refractory/multiple relapsed acute lymphoblastic leukaemia. British Journal of Haematology, 2009. 147,371–37
- [57] [REDACTED]
- [58] Evoltra 1 mg/ml, solution to be diluted for infusion. Box of 4 bottles of 20 ml (CIP: 569 877- 8). HAS Transparency Committee Opinion, 13 December 2006. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/-application/pdf/2010-01/evoltra_ct_3682.pdf.
- [59] Clofarabine, 1mg/ml concentrate for solution for infusion (Evoltra[®]) (Detailed Advice No. 327/06); www.scottishmedicines.org.uk/files/clofarabine_1mgml_concentrate_solution_infusion_Evoltra.pdf.
- [60] Final Appraisal Report Clofarabine (Evoltra[®]) Advice No: 0107 – June 2007; <http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Clofarabine%20FAR%20website.pdf>.
- [61] Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2011 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2007-2009, Monitor Polski 2011 nr 99 poz. 1003.
- [62] Komunikat Prezesa AOMT z 5 marca 2012 r. w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=560>.
- [63] Rekomendacja nr 2/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 16 stycznia 2012 r. w sprawie zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej „podanie klofarabiny we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, <http://www.aotm.gov.pl>.
- [64] Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 3/2012 z dnia 16 stycznia 2012 r. w sprawie zmiany sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

przewidywanie długotrwałej odpowiedzi przy wykorzystaniu klofarabiny (Evoltra®)",
<http://www.aotm.gov.pl>.

- [65] Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, www.mz.gov.pl (ostatnia aktualizacja: 08.10.2012).
- [66] Kearns P., Michel G., Nelken B., et al. A European phase II study (BIOV-111) of clofarabine (Evoltra®) in refractory and relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: final results. Wyniki przedstawione na konferencji American Hematology Society, Atlanta USA 2007 rok.
- [67] Raport z badania COG P9673 (PGAA2001); <http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/1885.pdf>.

- [72] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r.

- [74] GUS, Departament Badań Demograficznych. Trwanie życia w 2011 r., Warszawa 2012;
http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/LUD_trwanie_zycia_2011.pdf
- [75] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - terapeutyczne programy zdrowotne. Załącznik 1 do Zarządzenia nr 28/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r. z późn. zm.
- [76] Bland JM, Kerry SM. Statistics notes. Weighted comparison of means. BMJ. 1998 Jan 10;316(7125):129.
- [77] Charakterystyka produktu leczniczego Atriance; [www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/-EPAR - Product Information/human/000752/WC500027918.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/-EPAR_-_Product_Information/human/000752/WC500027918.pdf)
- [78] Zarządzenie Nr 68/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii, www.nfz.gov.pl.

- [79] Średnioważone kursy walut obcych w złotych liczone za poszczególne miesiące 2012 roku; <http://nbp.pl/kursy/archiwum/wagi.xls>. Ostatnia aktualizacja: 05.10.2012 roku (uwzględniono dane za wrzesień 2012 roku).
- [80] Gorczyńska E, Chybicka A. Pierwsza wznowa ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci. W: Krzaklewski M [red]. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Via Medica 2011.
- [81] NCI, National Cancer Institute, <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childALL/HealthProfessional/page3>.
- [82] Zarządzenie Nr 28/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra[®] w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

10. Aneks

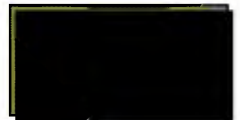
10.1. Badanie kwestionariuszowe

10.1.1. Wzór ankiety wykorzystanej w opracowaniu

Poniżej przedstawiono wzór kwestionariusza rozesłanego, przez autorów niniejszego opracowania, do 5 ekspertów z ośrodków klinicznych, w których stosowano produkt leczniczy Evoltra[®]. Dodatkowo autorzy omówili kwestionariusze w drodze rozmowy telefonicznej, w celu wyjaśnienia ewentualnych niejasności.

Tabela 30. Wzór ankiety wykorzystanej w opracowaniu.

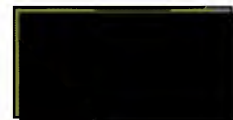
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]



	[Redacted]	
	[Redacted]	
	[Redacted]	
	[Redacted]	
	[Redacted]	
[Redacted]		
■	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	
	[Redacted]	
	[Redacted]	
	[Redacted]	
	[Redacted]	
	[Redacted]	
	[Redacted]	
	[Redacted]	
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich





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

10.1.2. Wyniki badania kwestionariuszowego

Poniżej przedstawiono wyniki kwestionariusza rozesłanego, przez autorów niniejszego opracowania, do 5 ekspertów z ośrodków klinicznych, w których stosowano produkt leczniczy Evoltra[®], które zostały wykorzystane w niniejszym opracowaniu. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



Tabela 31. Wyniki ankiety wykorzystane w opracowaniu.

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

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

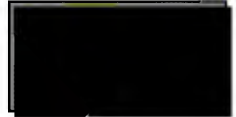


[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

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

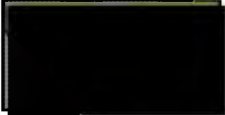
Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



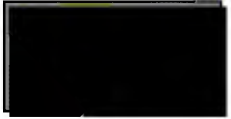


[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]					[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

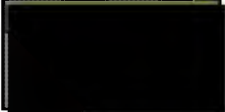


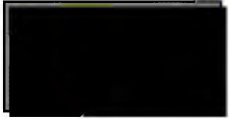
[REDACTED]										
[REDACTED]	■		■		■		■		■	
[REDACTED]	■		■		■		■		■	
[REDACTED]	■		■		■		■		■	
[REDACTED]			■		■		■		■	
■			■		■				■	
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]	■	■



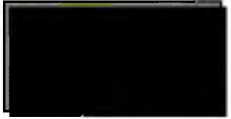
		[REDACTED]				[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich





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



██████	██	██	██	██	██
██████	██	██	██	██	██
██████	██	██	██	██	██
██	██	██	██	██	██
██	██	██	██	██	█

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra[®] w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

10.2. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych

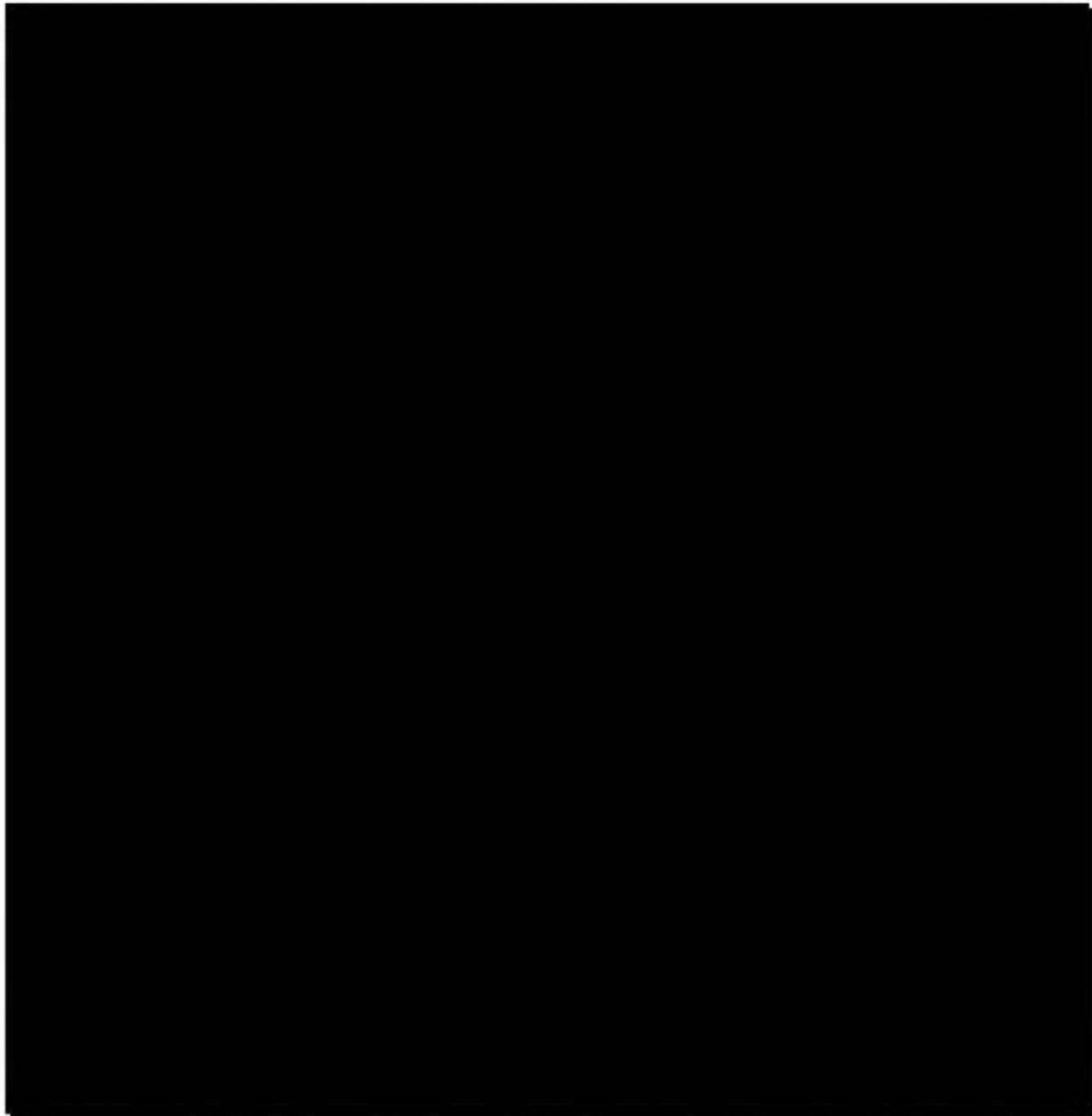
W poniższej tabeli przedstawiono zastosowane kwerendy w bazach bibliograficznych oraz proces selekcji opracowań ekonomicznych. Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Collaboration*, EMBASE, PubMed, *The Cost-Effectiveness Analysis Registry* [42], *Centre for Reviews and Dissemination*, *NIHR Health Technology Assessment programme*, portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym: *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. Data ostatniego przeszukania: 08 października 2012 roku.



Tabela 32. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych pomocnych przy walidacji wyników niniejszego opracowania.

■		■	■	■
■		■	■	■
■		■	■	■
■		■	■	■
■		■	■	■
■		■	■	■
		■		
		■		
		■		
		■		
		■		
		■		
		■		
		■		
		■		

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra[®] w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



Rysunek 7. Diagram selekcji i identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA).





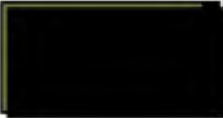
10.3. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności

Poniżej przedstawiono wyniki przeglądu wraz ze stosowanymi kwerendami bazy danych. Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Collaboration*, EMBASE, PubMed, *The Cost-Effectiveness Analysis Registry* [42], *Centre for Reviews and Dissemination*, *NIHR Health Technology Assessment programme*, portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym: *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.

Tabela 33. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: jakość życia pacjentów z analizowanej populacji.

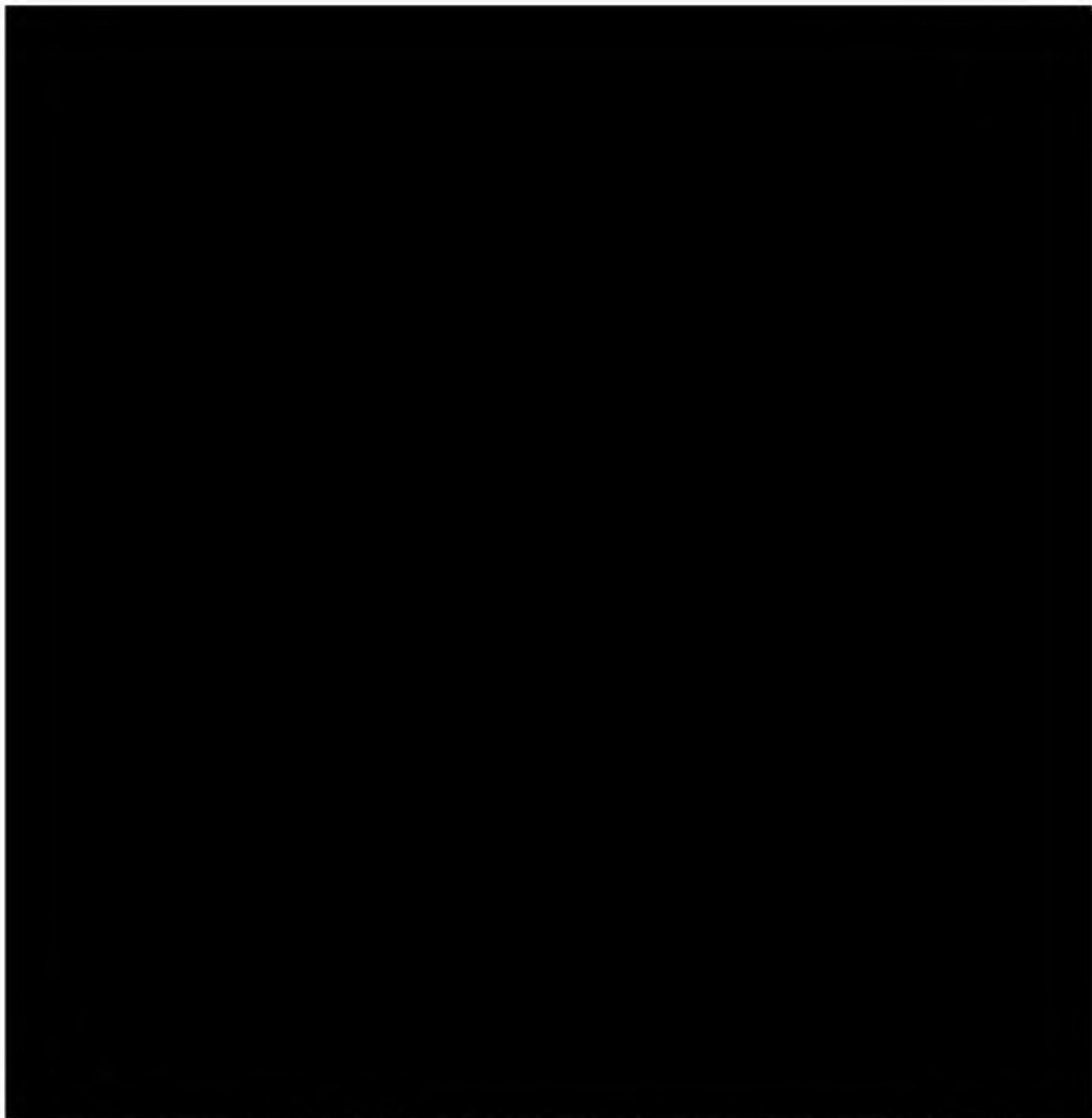
■	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	■	■	■
■	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	■	■	■
■	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	■	■	■

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



■		■		■
■		■		■
■		■		■
■		■		■

[Redacted text block containing several lines of obscured information.]



Rysunek 8. Diagram selekcji i identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: jakość życia pacjentów z analizowanej populacji (PRISMA).

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra[®] w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

10.4. Opis problemu zdrowotnego

Ostre białaczki (ang. *Acute Leukemias*, AL) to różnorodna pod względem biologicznym grupa nowotworów wywodzących się z komórek prekursorowych układu krwiotwórczego i chłonnego. Choroba rozwija się w wyniku proliferacji komórek nowotworowych w szpiku i wyparcia prawidłowej hematopoezy, a czasem także w wyniku zajęcia przez komórki nowotworowe innych narządów poza szpikiem. Szacuje się, iż ostre białaczki stanowią około 40% wszystkich zdiagnozowanych białaczek. Współczynnik zachorowalności na te nowotwory w krajach rozwiniętych wynosi 5/100 000 ludności i stale wzrasta [9].

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL)

Ostra białaczka limfoblastyczna jest wywołana namnażaniem się komórek prekursorowych białych krwinek, które uległy przemianie nowotworowej. Komórki te są niedojrzałe, gdyż ich rozwój został zablokowany na wczesnym etapie różnicowania [19]. Komórki prekursorowe, nazywane blastami, u zdrowych osób znajdują się tylko w szpiku kostnym. Ich obecność we krwi obwodowej często wskazuje na istnienie ostrej białaczki [21].

Ostra białaczka limfoblastyczna stanowi 12% wszystkich zdiagnozowanych odmian białaczek. W Stanach Zjednoczonych rocznie rejestruje się 3 800 nowych zachorowań. Według danych amerykańskiego Narodowego Instytutu Zdrowia (ang. *National Institute of Health*, NIH) standaryzowany współczynnik zachorowalności na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) dla całej populacji wynosi 1,5/100 000 ludności rocznie. Współczynnik ten jest wyższy u płci męskiej i wynosi 1,7/100 000 ludności w porównaniu do płci żeńskiej, u której jego wartość osiąga 1,3/100 000 ludności. Znamienym jest fakt, iż bez względu na grupę wiekową ostra białaczka limfoblastyczna częściej występuje wśród chłopców i mężczyzn [9][19], a różnice te widoczne są szczególnie wyraźnie w okresie dojrzewania [19].

Zachorowalność u rasy białej jest częstsza niż u rasy czarnej [9][10][12]. W przypadku rasy białej standaryzowany współczynnik zachorowalności jest dwukrotnie wyższy niż u Afroamerykanów i wynosi odpowiednio 1,6/100 000 i 0,8/100 000 ludności. Różnica ta jest szczególnie widoczna w grupie dzieci w wieku od 0-4 lat - współczynniki zachorowalności wynoszą 6,9/100 000 u dzieci rasy białej, natomiast u dzieci Afroamerykanów – 2,6/100 000 [9].

Odnotowuje się również geograficzne zróżnicowanie częstości zachorowań na ostrą białaczkę limfoblastyczną u dzieci [9][10][12]. Podobną jak w USA wysoką zachorowalność, która wynosi 32-

44%, obserwuje się w Australii, Niemczech i na Kostaryce. Czasem do grupy państw, w których zachorowalność jest wysoka włącza się również Danię i Szwecję, w których u dzieci w wieku 0-4 lat odnotowuje się odpowiednio 7,1/100 000 i 6,3/100 000 nowych przypadków [9]. Jednak w większości krajów europejskich zachorowalność waha się w granicach 23-29% [10] diagnozowanych nowotworów. W Polsce ostra białaczka limfoblastyczna stanowi 21% rozpoznawanych nowotworów u dzieci [10]. Najniższą zachorowalność obserwuje się w Nigerii – 1,1/100 000, Indiach - 1,9/100 000 [9], a wśród krajów europejskich w Bułgarii – 2,4/100 000 [9]. Nie wiadomo, co jest powodem odnotowywanych różnic. Przypuszcza się, iż dzieci w krajach wysoko rozwiniętych i wśród rasy białej w USA są w większym stopniu i częściej narażone na działanie czynników środowiskowych, które zwiększają ryzyko wystąpienia białaczki. W Europie Zachodniej [15] i w Stanach Zjednoczonych ostra białaczka limfoblastyczna jest najczęściej występującym nowotworem u dzieci, natomiast w krajach Afryki Północnej i Zachodniej choroba ta zajmuje drugie miejsce wśród nowotworów u dzieci [9]. Na niską wartość współczynników zachorowalności może mieć także wpływ gorsza diagnostyka i rejestracja chorych dzieci w krajach słabiej rozwiniętych [9][12].

Szczyt zachorowań na ostrą białaczkę limfoblastyczną obserwuje się między 2 a 5 rokiem życia dziecka [9][10][15][19]. W Stanach Zjednoczonych diagnozuje się wtedy aż 6,2/100 000 przypadków rocznie [9]. Między 2 a 3 rokiem życia liczba rejestrowanych zachorowań dochodzi do ponad 80 przypadków na 1 mln i jest niemal 4-krotnie wyższa niż u niemowląt i niemal dziesięciokrotnie wyższa niż u osób powyżej 19 roku życia. Bardzo wysoki współczynnik zachorowalności zmniejsza się już w grupie wiekowej 8-10 lat do 20 przypadków na 1 mln [14], natomiast u osób powyżej 20 roku życia spada do wartości mniejszej niż 1/100 000 ludności i na tym poziomie utrzymuje się do momentu ukończenia 60 lat. Wtedy zachorowalność ponownie wzrasta aż do 2,4/100 000 ludności w grupie osób, które ukończyły 80 lat [9].

Z danych zebranych w Polsce wynika, że białaczki stanowią około 26%–28% [10][12] nowotworów u dzieci poniżej 17 roku życia, standaryzowany współczynnik zachorowalności w tej grupie wiekowej wynosi 37/1 000 000 dzieci. W Stanach Zjednoczonych w grupie poniżej 15 roku życia ostre białaczki stanowią 30% zachorowań, a wśród dzieci i młodzieży poniżej 20 roku życia – 25% [14]. Częstość zachorowań na ten rodzaj nowotworu w Polsce utrzymuje się na stałym poziomie [10][12], podczas gdy w Wielkiej Brytanii, USA czy Australii obserwuje się wzrost [10].

Ostra białaczka limfoblastyczna stanowi 80% spośród wszystkich diagnozowanych białaczek u dzieci w Polsce i USA [9][10][13][14][15], a 85% w Wielkiej Brytanii [15].

Przeprowadzone w Polsce badania dotyczące występowania ostrych białaczek u dzieci są ograniczone. W 2005 roku ukazało się opracowanie przedstawiające wyniki analizy występowania białaczek u dzieci

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

w wieku 0-17 lat na Lubelszczyźnie. W badaniach tych uwzględniono nowe zachorowania w okresie 1988-2000, a chorobę klasyfikowano w oparciu o wytyczne Międzynarodowej Klasyfikacji Nowotworów Dziecięcych (ang. *International Classification of Childhood Cancer, ICCC*) [13][27]. W przeprowadzonym badaniu w ocenianej populacji dzieci odnotowano mniejszą zachorowalność na białaczki niż w pozostałej części kraju, natomiast największa zachorowalność u dzieci do 5 roku życia i większy odsetek zachorowań u chłopców niż u dziewcząt niezależnie od wieku – wyniki te zgadzały się z obserwowanym na świecie trendem. Począwszy od 1992 roku odnotowano spadek zachorowalności na białaczki. Obserwowany efekt wynikał głównie ze spadku zachorowań u dzieci w grupie wiekowej do 5 lat, gdyż u starszych dzieci zachorowalność utrzymywała się na stałym poziomie [13].

10.4.1. Etiologia ostrej białaczki limfoblastycznej

Białaczki rozwijają się w wyniku zmian genetycznych (mutacji) w komórkach progenitorowych układu krwiotwórczego. Mutacje dziedziczone są przez komórki potomne i prowadzą do zahamowania kontroli i regulacji namnażania komórek nowotworowych [10][14][15].

Bezpośrednie przyczyny ostrej białaczki limfoblastycznej nie zostały do końca poznane. Przyjmuje się obecnie, że wiele różnych oddziałujących ze sobą czynników przyczynia się do rozwoju choroby.

Są to: ekspozycja na czynniki chorobotwórcze, wpływ otaczającego środowiska i predyspozycje genetyczne [10][15][19].

Czynniki genetyczne

Zmiany genetyczne to przede wszystkim zaburzenia procesu naprawy DNA, niestabilność chromosomalna, nadwrażliwość na uszkodzenia DNA i wynikająca z tego zwiększona podatność na mutacje. Kolejnym uwarunkowaniem są wrodzone choroby o podłożu genetycznym. Wystąpienie niektórych z tych chorób zwiększa prawdopodobieństwo rozwoju ostrej białaczki limfoblastycznej zwłaszcza u dzieci i młodzieży.

Oprócz wyżej wymienionych do grupy czynników, których udział w rozwoju ostrej białaczki limfoblastycznej jest powszechnie akceptowany należą: wspomniana już płeć męska, wiek 2-5 lat, dobry stan socjoekonomiczny, rasa biała lub czarna, ale także ekspozycja na promieniowanie w życiu płodowym czy opisana poniżej ekspozycja na promieniowanie w czasie radioterapii leczniczej [2]. Stwierdzono również, że czynniki genetyczne i środowiskowe przyczyniają się do rozwoju białaczek wśród członków tej samej rodziny.

Czynniki środowiskowe

Promieniowanie jonizujące jest jedynym czynnikiem, co do którego nie ma wątpliwości, że odgrywa rolę w rozwoju białaczek u dzieci [15]. Powoduje uszkodzenie podwójnej nici DNA i zwiększa częstość mutacji w komórkach. Napromienianie stosowane w leczeniu nowotworów również zwiększa ryzyko rozwoju wtórnej białaczki [9].

Substancje chemiczne to przede wszystkim benzen, który dobrze wchłania się przez skórę i płuca, a odkłada w tkance tłuszczowej i komórkach nerwowych. Kumulacja tego związku w komórkach jest bezpośrednim czynnikiem sprzyjającym rozwojowi choroby [9], chociaż uważa się, że ma znaczenie przede wszystkim w etiologii choroby u osób dorosłych [15]. Inne substancje chemiczne, które mogą działać kancerogennie to czterochlorek węgla, dwusiarczek węgla, butadien, styren i inne rozpuszczalniki organiczne, a także stosowane w rolnictwie herbicydy i pestycydy [9].

Infekcje wydają się stanowić czynnik sprzyjający rozwojowi białaczek przede wszystkim u dzieci [9][15].

U niemowląt z ostrą białaczką limfoblastyczną chorobę wywołuje zarówno ekspozycja na czynniki środowiskowe, jak i wszelkie zaburzenia genetyczne wpływające na hematopoezę, pojawiające się w okresie życia płodowego [15]. W przypadku białaczki rozwijającej się u dzieci, które skończyły drugi rok życia przyjmuje się hipotezę, że rozwój choroby następuje w dwóch etapach rozdzielonych czasowo.

10.4.3. Klasyfikacja ostrej białaczki limfoblastycznej

W 1976 roku siedmiu hematologów ze Stanów Zjednoczonych, Francji i Wielkiej Brytanii opublikowało klasyfikację ostrych białaczek opartą na analizie morfologicznej komórek szpiku kostnego i krwi 200 chorych. Wśród ostrych białaczek wyodrębniono białaczkę szpikową i limfoblastyczną [17].

Na podstawie cech morfologicznych takich jak: wielkość komórki, stopień heterogenności i kondensacji chromatyny, kształt jądra komórkowego, występowanie jąderek i odczyn zasadowy cytoplazmy oraz na podstawie dystrybucji tych cech w komórkach białaczkowych, wyodrębniono trzy podtypy ostrej białaczki limfoblastycznej – L1, L2 i L3 [17].

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

Tabela 34. Klasyfikacja ostrej białaczki limfoblastycznej na podstawie cech morfologicznych komórek krwi i szpiku kostnego [17][19].

Cechy morfologiczne	L1	L2*	L3
Wielkość komórki	Przeważnie małe komórki	Duże o różnych kształtach	Duże o podobnym kształcie
Postać chromatyny	Homogenna	Heterogenna	Homogenna
Kształt jądra komórkowego	Regularne, rzadkie zagłębienia błony komórkowej	Różnorodne, częste zagłębienia błony komórkowej	Regularne, owalne lub okrągłe
Ilość jąderek komórkowych	Niewidoczne lub bardzo małe	Jedno lub więcej, duże	Duże, pęcherzykowate, jedno lub więcej
Ilość cytoplazmy	Skąpa	Średnia	Średnia
Odczyn zasadowy cytoplazmy	Słaby lub średni, rzadko silny	Zmienny	Silny
Ilość wakuoli w cytoplazmie	Zmienna	Zmienna	Duża

* Podtyp L2 może być trudny do rozróżnienia na podstawie morfologii komórek od podtypu M1 ostrej białaczki szpikowej. W celu rozpoznania choroby przeprowadza się barwienie na obecność mieloperoksydazy, która powinna być obecna w komórkach podtypu M1.

U około 85% dzieci występuje podtyp L1, u 14% spotyka się L2, a podtyp L3 u 1% chorych [19].

Klasyfikacja ta ulegała zmianom w ciągu następných lat w miarę poznawania kolejnych cech charakterystycznych komórek białaczkowych. W latach 70-tych i na początku lat 80-tych stało się jasne, że ostra białaczka limfoblastyczna może wywodzić się z komórek B lub T oraz, że blasty są komórkami niedojrzałymi, które zatrzymały się na wczesnym etapie różnicowania lub na etapie komórek prekursorowych [18].

W 1999 roku na konferencji Światowej Organizacji Zdrowia ogłoszono, iż klasyfikacja FAB w przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej jest raczej klasyfikacją historyczną, która nie uwzględnia współczesnych metod diagnostycznych – immunofenotypowych, cytogenetycznych i wyników badań klinicznych [14]. Wyjątkiem w tej klasyfikacji jest podtyp L3 choroby, w którym komórki limfoblastyczne są niezróżnicowane, mają duże jąderko i cytoplazmę barwiącą się na ciemno-niebieski kolor. Ten podtyp ostrej białaczki limfoblastycznej nosi też nazwę białaczki Burkitta [14][19].



Często u dzieci białaczki klasyfikowane są zgodnie z zaleceniami Międzynarodowej Klasyfikacji Nowotworów Dziecięcych [27]. W przypadku białaczek klasyfikacja ta jest następująca:

Białaczki, choroby mieloproliferacyjne, mielodysplazje:

- ostra białaczka limfoblastyczna:
 - białaczka komórek prekursorowych,
 - białaczka dojrzałych komórek B,
 - białaczka dojrzałych komórek T i komórek NK,
 - białaczka limfoidalna, NOS,
- ostra białaczka szpikowa,
- przewlekła choroba mieloproliferacyjna,
- mielodysplazja i inne choroby mieloproliferacyjne,
- inne specyficzne białaczki i białaczki niespecyficzne [27].

10.4.4. Rokowania

Ostra białaczka limfoblastyczna jest przykładem choroby nowotworowej, w leczeniu której osiągnięto ogromny postęp na przestrzeni ostatnich lat. W połowie zeszłego stulecia była to choroba śmiertelna, a pod koniec wieku uleczalna w 75% przypadków [18][19]. Obecnie leczenie dzieci chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną określa się dla poszczególnych pacjentów indywidualnie, biorąc pod uwagę ryzyko związane z zastosowaną terapią oraz potencjalne korzyści, które mogą się z nią wiązać. Bardzo istotną rolę odgrywa podział pacjentów na grupy w zależności od parametrów klinicznych, cytogenetycznych i immunofenotypowych charakteryzujących rozpoznawaną odmianę białaczki i będących też podstawą rokowań na przyszłość. Pozwala to ograniczyć do minimum toksyczne skutki terapii u pacjentów zakwalifikowanych do grupy niskiego ryzyka, a u pacjentów należących do grupy wysokiego ryzyka zastosować radykalne leczenie, łącznie z przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych, jeśli jest to możliwe. Takie podejście przyniosło bardzo dobry skutek np. u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z komórek T. Ta odmiana białaczki spotykana jest głównie wśród chłopców, u których obserwuje się podwyższoną liczbę leukocytów oraz guzy w klatce piersiowej i naciekanie ośrodkowego układu nerwowego. Zanim nie powiązano sposobu leczenia z oceną ryzyka, rokowania w białaczkę wywodzącej się z linii komórek T były złe. Dzięki zastosowaniu intensywnego leczenia osiągnięto przeżywalność rzędu 70-80%, podobnie jak w przypadkach, które rokują znacznie lepiej.

Polska Pediatria Grupa ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków (PPGL-BiCh) stosuje się do zaleceń programu ALL IC BFM 2002 (*Acute Lymphoblastic Leukemia Intercontinental Berlin-Frankfurt-Muenster 2002*; badanie kliniczne rozpoczęte w 2002 roku, a prowadzone interkontynentalnie zgodnie z protokołem powstałym po modyfikacji protokołu opracowanego przez międzynarodową grupę

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

strategiczną Berlin-Frankfurt-Muenster w latach 80-tych zeszłego stulecia) [30]. Wyróżnia on trzy grupy ryzyka, które wymagają odrębnego leczenia. Kryteriami są: wstępna reakcja na leczenie kortykosteroidami, obecność komórek blastycznych w szpiku w 15 i 33 dobie leczenia, obecność rearanżacji BCR/ABL lub MLL/AF4 w blastach, wiek i wstępna leukocytoza w momencie diagnozy [10]. Najgorzej rokują chorzy z mutacją BCR/ABL lub MLL/AF4, u których chorobę wykryto późno, gdyż z wiekiem gromadzą się w komórkach kolejne mutacje związane z utratą kontroli cyklu komórkowego i apoptozy – delecja p15/p16, mutacja genu N-RAS lub p53 [18].

Na podstawie obserwacji przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych stwierdzono stałą tendencję wzrostu zachorowań na ostrą białaczkę limfoblastyczną, zwłaszcza wśród rasy białej. Współczynnik zachorowalności w ciągu niemal 30 lat wzrósł z 1,1/100 000 do 1,4/100 000 ludności w 2001 roku. Podobną tendencję wzrostową odnotowano w Europie, natomiast zachorowalność wśród Afroamerykanów w Stanach Zjednoczonych utrzymywała się na stałym poziomie w tym samym okresie obserwacji [9].

Optymizmem napawa fakt, iż śmiertelność wywołana ostrą białaczką limfoblastyczną spada. W Stanach Zjednoczonych na przestrzeni 30 lat zaobserwowano obniżenie ryzyka zgonu o około 50% z 1/100 000 do 0,5/100 000 ludności, a wśród dzieci w wieku 0-4 lat nawet do 0,3/100 000 ludności. Również 5-letnie przeżycie chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną wśród dzieci jest wysokie. W Europie w latach 1990-1999 odnotowano 5-letnie przeżycie w przypadku około 80% dzieci w grupie do 14 lat. Na podstawie 20-letniej obserwacji w Stanach Zjednoczonych 5-letnie przeżycie odnotowano u 76% dzieci i młodzieży do 19 roku życia. Podobne dane opublikowano w Wielkiej Brytanii, gdzie 5-letni okres wolny od choroby obserwuje się u 80% dzieci, a wartość ta wykazuje tendencję wzrostową [9][12].

10.4.5. Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej

Wszystkim dzieciom w momencie diagnozy białaczki i pobierania materiału w czasie punkcji łądźwiowej czy aspiracyjnej biopsji szpiku kostnego zakładany jest cewnik centralny, który ułatwia podawanie leków i pobieranie próbek krwi w trakcie leczenia. Rodzaj cewnika zależy od wieku dziecka i stanu rozwoju choroby. U małych dzieci i niemowląt oraz u tych pacjentów, u których rozważa się przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych zakłada się zewnętrzne, wielokanałowe dojscie centralne. Zabieg odbywa się w znieczuleniu ogólnym. W przypadku chorych, u których stwierdzono obecność masy komórek nowotworowych w śródpiersiu i z tego względu niemożliwe jest



zastosowanie znieczulenia ogólnego, stosuje się znieczulenie miejscowe i zakłada cewnik obwodowy na tak długo, aż dzięki zastosowaniu chemioterapii uda się zredukować guza [14].

Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej obejmuje kilka faz:

- indukcję remisji,
- wczesną konsolidację i późną intensyfikację remisji,
- postępowanie zapobiegające rozwojowi nacieku ośrodkowego układu nerwowego,
- postępowanie podtrzymujące remisję [10].

Amerykańscy badacze wyróżniają 3 fazy leczenia, gdyż nie rozdzielają fazy wczesnej konsolidacji i późnej intensyfikacji remisji od postępowania zapobiegającego rozwojowi nacieku ośrodkowego układu nerwowego, mimo że zachowują chronologię postępowania. Czas trwania poszczególnych faz to 4-6 tygodni – indukcja remisji, wczesna konsolidacja i późna intensyfikacja remisji wraz z postępowaniem zapobiegającym rozwojowi nacieku ośrodkowego układu nerwowego to kolejne 6 miesięcy, a całe leczenie może trwać od 24-36 miesięcy [14]. W zależności od grupy ryzyka leczenie ma niejednakową intensywność [10].

Faza I - Indukcja remisji

Indukcja remisji u pacjentów zaliczanych do grupy standardowego ryzyka obejmuje trzy rodzaje chemioterapeutyków: kortykosterydy (prednizon lub deksametazon) przyjmowane codziennie, doustnie przez 28 dni, cztery dawki winkrystyny podawanej dożylnie raz w tygodniu przez cztery kolejne tygodnie i jedną dawkę podanej domięśniowo asparaginazy [14]. Jest to połączone z leczeniem zapobiegającym naciekananiu centralnego układu nerwowego i podaniem podoponowo metotreksatu [10][14]. W przypadku pacjentów należących do grupy wysokiego ryzyka, terapię wzbogaca się antracykliną, by zwiększyć szansę uzyskania remisji [10].

Takie leczenie pozwala na uzyskanie remisji średnio u 98% chorych. Obraz morfologiczny szpiku kostnego to M1, czyli mniej niż 5% komórek blastycznych z przywróconą hematopoezą krwinek białych, czerwonych i płytek krwi oraz prawidłową ilością tych komórek w krwi obwodowej w 29 dniu od momentu rozpoczęcia indukcji remisji. Pacjenci, u których w 29 dniu nie zaobserwowano remisji i mający od 5 do 25% komórek nowotworowych w szpiku kostnym (M2) są poddawani dodatkowej terapii trwającej dwa tygodnie. Natomiast pacjentów, którzy w 29 dniu indukcji remisji mieli ponad 25% blastów w szpiku kostnym (M3) kwalifikuje się jako tych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie. Jeśli po 6 tygodniach indukcji remisji nie uzyska się zamierzonego efektu - rokowania są bardzo złe, a pacjenci powinni być zakwalifikowani do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych tak szybko, jak tylko uda się uzyskać remisję, stosując inny rodzaj terapii [14].

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra[®] w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

W czasie trwania I fazy terapii może pojawić się wiele powikłań, którym można zaradzić, stosując intensywne leczenie wspomagające. Przedłużające się stosowanie kortykosteroidów w dużych dawkach może wywołać nadciśnienie, hiperglikemię, duży wzrost masy ciała, zaburzenia nastroju i zapalenie błony śluzowej żołądka. Mogą też wystąpić zaburzenia czynników krzepnięcia krwi w wyniku stosowania terapii asparaginazą, co wpływa na produkcję białek w wątrobie i może prowadzić do wystąpienia krwawienia lub trombozy w zależności od stanu równowagi między czynnikami sprzyjającymi krzepnięciu krwi i antykoagulantami. Podawanie asparaginazy może także wywołać nasilenie reakcji zapalnej, jak również ostre zapalenie trzustki. Pojawienie się obu tych objawów powinno być powodem do zaniechania leczenia asparaginazą w czasie dalszych etapów terapii. Wyjątek stanowi sytuacja, w której można podać inny lek zawierający asparaginazę niż stosowany dotychczas. W przypadku leczenia antracykliną należy monitorować czynność serca, z kolei winkrystyna może wywołać neuropatię obwodową, zaparcia i niedrożność jelit. Ryzyko infekcji oraz wystąpienia zespołu rozpadu guza jest największe na tym etapie leczenia [14].

Faza II - Konsolidacja i późniejsza intensyfikacja remisji

Po uzyskaniu pierwszej remisji intensywność terapii na etapie wczesnej konsolidacji, jak i późniejszej intensyfikacji zależy od wyniku ponownej oceny ryzyka, którą przeprowadza się w oparciu o parametry kliniczne, badania cytogenetyczne i odpowiedź na zastosowaną terapię oraz obecność minimalnej choroby resztkowej [14].

W okresie całkowitej remisji w organizmie nadal znajduje się 1×10^9 komórek białaczkowych. Ten etap terapii służy redukcji przetrwałej masy komórek nowotworowych [10].

Konsolidacja polega na leczeniu z zastosowaniem cyklofosfamidu, cytarabiny, 6-tioguaniny i 6-merkaptopuryny, asparaginazy i winkrystyny. U pacjentów z grupy niskiego ryzyka można leczenie ograniczyć do winkrystyny i antymetabolitów. W zależności od grupy ryzyka konsolidacja trwa 4-8 tygodni [14].

Po zakończeniu konsolidacji następuje okres podtrzymujący (nie jest to IV faza leczenia, ale etap fazy II), który trwa 8 tygodni i obejmuje terapię antymetabolitami oraz podawaną raz dziennie, doustnie 6-merkaptopurynę, raz w tygodniu metotreksat również doustnie, przerywane podawanie winkrystyny i doraźne glukokortykoidów oraz podoponowe podawanie metotreksatu w ramach profilaktyki nacieków centralnego układu nerwowego [14].

U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka etap podtrzymujący fazy II jest dodatkowo uzupełniony wzrastającą dawką dożylnie podawanego metotreksatu i asparaginazy [14].

Po tym mniej intensywnym etapie terapii następuje intensyfikacja, która polega na reindukcji remisji i rekonsolidacji. W przypadku pacjentów z grupy wysokiego ryzyka może nastąpić kolejny etap podtrzymujący i późna intensyfikacja, zanim zostaną oni poddani kolejnej fazie leczenia [14].

W tej fazie terapii u wszystkich pacjentów niezależnie od grupy ryzyka należy zwrócić uwagę na narządy, które w przebiegu choroby są szczególnie narażone na rozwój nacieków nowotworowych, ze względu na utrudnione leczenie farmakologiczne wynikające z istnienia barier fizjologicznych. Są to: centralny układ nerwowy i jądra u pacjentów płci męskiej. Jeśli stwierdzi się nacieki nowotworowe lub powiększenie jąder już w momencie diagnozy białaczki powinno się przeprowadzić badanie ultrasonograficzne, a obecność komórek białaczkowych potwierdzić, przeprowadzając biopsję jąder. Jeśli wyniki badania potwierdzą istnienie nacieków nowotworowych, stosuje się obustronną radioterapię łączną dawką 2400 cGy w ciągu 12 dni - po 200 cGy raz dziennie [14].

Faza III - Postępowanie zapobiegające rozwojowi nacieków w obrębie ośrodkowego układu nerwowego

Leczenie to wprowadzono w 1960 roku w St. Jude Children's Hospital w Stanach Zjednoczonych. Zapobiega ono nawrotom opanowym białaczki oraz zwiększa prawdopodobieństwo wyleczenia choroby [10]. Centralny układ nerwowy jest miejscem szczególnie narażonym na rozwój białaczki, ponieważ leki stosowane podczas chemioterapii słabo penetrują tkanki ośrodkowego układu nerwowego ze względu na istnienie bariery krew-mózg. Zanim terapia ta została wprowadzona, zaobserwowano, że u bardzo wielu pacjentów bez nacieków centralnego układu nerwowego w momencie diagnozy, u których nie stosowano leczenia profilaktycznego zapobiegającego takim naciekom, następowała wznowa w centralnym układzie nerwowym, mimo że obserwowano jednoczesną remisję szpikową. Naciekanie centralnego układu nerwowego diagnozuje się na podstawie wyniku punkcji lędźwiowej w następujący sposób:

- CNS 1 - > 5 białych krwinek i brak komórek blastycznych w płynie mózgowo-rdzeniowym (CNS; ang. *Central Nervous System*; centralny/ośrodkowy układ nerwowy),
- CNS 2 - < 5 białych krwinek i widoczne komórki blastyczne,
- CNS 3 - \geq 5 białych krwinek, widoczne komórki blastyczne i jawne oznaki nacieków białaczkowych centralnego układu nerwowego, takie jak porażenie nerwu twarzowego [14].

Obecnie stosuje się podoponowo powtarzające się dawki metotreksatu we wszystkich fazach terapii. Pacjenci z białaczką, która rozwija się również w centralnym układzie nerwowym, otrzymują dodatkowe dawki metotreksatu podoponowo podczas indukcji remisji, a następnie są leczeni

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra[®] w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

jak pacjenci z CNS 1. Natomiast naświetlanie czaszki dawką 1800 cGy wraz z podawaniem podoponowo metotreksatu stosuje się u pacjentów z CNS 3, czyli z jawną klinicznie białaczką centralnego układu nerwowego lub w dawce 1200-1800 cGy u pacjentów bez nacieków układu nerwowego, ale należących do grupy wysokiego ryzyka wznowy w ośrodkowym układzie nerwowym, tak jak w przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej wywodzącej się z komórek T [10][14].

Faza IV - Leczenie podtrzymujące remisję

Leczenie polega na podawaniu codziennie 6-merkaptopuryny doustnie i metotreksatu raz w tygodniu również doustnie, raz w miesiącu dożylnie winkrystyny i 5-dniowych przerywanych dawek deksametazonu. Leczenie trwa przez okres 2 lat od rozpoczęcia etapu podtrzymującego w II fazie leczenia u dziewcząt i 3 lat u chłopców. Zróżnicowana długość leczenia związana jest z gorszą prognozą u chłopców, którą jednak można poprawić, przedłużając terapię [14].

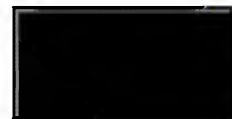
W Polsce leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej przebiega zgodnie z zaleceniami Polskiej Pediatricznej Grupy do spraw Leczenia Białaczek i Chłoniaków według programu ALL IC BFM 2002 [10]. Założenia tego programu są bardzo podobne do przedstawionych powyżej. Różnice dotyczą m. in. czasu trwania leczenia podtrzymującego remisję, który jest jednakowy dla chłopców i dziewcząt, a wynosi 24 miesiące. Ponadto w leczeniu podtrzymującym remisję stosuje się doustnie metotreksat z synergistycznie działającą merkaptopuryną, a w niektórych protokołach poleca się w tej fazie dające bardzo dobre wyniki powtarzanie cykli indukcyjnych [10].

Leczenie pacjentów z grup wysokiego ryzyka

Zgodnie z wytycznymi COG (ang. *Children's Oncology Group*; grupa zrzeszająca ośrodki onkologii dziecięcej w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie) do grupy wysokiego ryzyka zaliczani są pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną, którzy mają słabo rokujące wyniki, a szanse osiągnięcia okresu 5-letniego przeżycia wynoszą mniej niż 45%. Są to chorzy z następującymi genetycznymi podtypami białaczki:

- translokacją t(9;22),
- hipodiploidią,
- rearanżacją genu *MLL* ze słabą wczesną odpowiedzią na indukcję remisji chemioterapią i u których terapia zawiodła (M3 >25% blastów w szpiku kostnym i minimalna choroba resztkowa > 1% w momencie zakończenia terapii indukcyjnej).

U tych pacjentów szczególnie wskazane jest przeprowadzenie allogenicznego przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych w czasie pierwszej remisji. Dodatkowo, aby zwiększyć szanse



powodzenia leczenia u chorych z t(9;22), stosuje się imatinib (inhibitor kinazy tyrozynowej) w połączeniu z intensywną wieloczynnikową chemioterapią, natomiast u niemowląt z rearanżacją MLL po szybkim uzyskaniu odpowiedzi na indukcję remisji leczenie polega na intensywnej chemioterapii, tak jak w przypadku pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, ponieważ u tych dzieci obserwowano wysoki odsetek zgonów po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych [14].

Leczenie wznowy

Wznowa oznacza powtórne pojawienie się komórek białaczkowych gdziekolwiek w organizmie [10]. Mimo, że leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci przynosi dobre rezultaty i jest coraz bardziej efektywne wraz z postępem rozwoju nauki, to leczenie wznowy jest ciągle ogromnym wyzwaniem. Intensywne leczenie zgodnie z podziałem na grupy ryzyka w przypadku 15-20% chorych nie chroni przed wznową, która jeśli się pojawi, jest ostateczną przyczyną śmierci większości pacjentów. Około 75% nawrotów choroby pojawia się w ciągu 3 lat od momentu postawienia diagnozy [14]. Nawroty choroby najczęściej pojawiają się w czasie leczenia lub w ciągu pierwszych dwóch lat od jego zakończenia. Obserwowane są też późne wznowy szpikowe, a także pozaszpikowe oponowe i jądrowe [10]. Leczenie nawrotu i dalsze rokowania zależą od momentu, kiedy stwierdzono ponowne ognisko komórek nowotworowych – miejsca, w którym jest ono zlokalizowane – szpik lub poza szpikiem kostnym oraz od immunofenotypu komórek nowotworowych.

Wyniki leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej

Liczba dzieci wyleczonych z ostrej białaczki limfoblastycznej na świecie w latach 90-tych wyniosła 72-80%. W Polsce w latach 1993-2002 9-letni okres przeżycia bez pojawienia się jakichkolwiek oznak choroby wyniósł w grupie standardowego ryzyka 77%. W wyniku wprowadzenia zalecanego przez PPG-LBiCh programu ALL IC BFM 2002 3-letni okres wolny od oznak choroby wyniósł dla grupy standardowego ryzyka – 96%, pośredniego ryzyka – 81% i wysokiego ryzyka 73%.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

10.5. Charakterystyka produktu leczniczego Evoltra® [22]

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe. Kod ATC: L01 BB 06.

Produkt leczniczy Evoltra® został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą „dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach”. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej korzyści i ryzyka związanych ze stosowaniem tego produktu leczniczego.

Nadanie statusu leku sierocego: 5 luty 2002 [29].

O leku sierocym można mówić wtedy, gdy znajduje on zastosowanie w leczeniu rzadkiej choroby (lub ultraradkiej). W krajach Unii Europejskiej choroba rzadka to taka, która występuje w liczbie 5 lub mniej przypadków na 10 000 mieszkańców Unii [21][28].

Mechanizm działania: klofarabina jest antymetabolitem nukleozydu puryn. Uważa się, że aktywność przeciwnowotworowa klofarabiny wynika z 3 mechanizmów:

- zahamowanie polimerazy DNA o powodujące zatrzymanie wydłużania łańcucha DNA i(lub) syntezy/naprawy DNA,
- zahamowanie reduktazy rybonukleotydomowej wraz z obniżeniem puli komórkowych trifosforanów deoksyrybonukleotydomowych (dNTP),
- przerwanie integralności błony mitochondriów z uwolnieniem cytochromu C i innych czynników proapoptotycznych, prowadząc do zaprogramowanej śmierci komórek nawet w przypadku limfocytów nie dzielących się.

Klofarabina musi najpierw przeniknąć lub zostać przetransportowana do komórek docelowych, gdzie ulega sekwencyjnej fosforylacji do mono i difosforanów za pośrednictwem kinaz wewnątrzkomórkowych a na końcu do aktywnego koniugatu klofarabina 5'-trifosforan. Klofarabina wykazuje duże powinowactwo do jednego z aktywujących enzymów fosforylujących – kinazy deoksycytydynowej, która przekracza powinowactwo naturalnego substratu deoksycytydyny. Ponadto, klofarabina wykazuje większą oporność na rozkład w komórce przez deaminazę adenozynową i mniejszą podatność na rozpad fosforolityczny niż inne substancje aktywne w jej klasie, podczas gdy powinowactwo trifosforanów klofarabiny do polimerazy DNA o i reduktazy rybonukleotydomowej jest podobne lub większe niż takie powinowactwo trifosforanów deoksyadenozyyny.

Postać farmaceutyczna: koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).



Wskazania: leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na prawdopodobne uzyskanie długotrwałej odpowiedzi. Pacjenci powinni być w wieku ≤ 21 lat w momencie rozpoznania białaczki.

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na kłofarabinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, stosowanie u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, karmienie piersią.

Dawkowanie i sposób podawania:

Zalecana dawka 52 mg/m² powierzchni ciała podawana jest we wlewie dożylnym trwającym 2 godziny, przez 5 kolejnych dni. Powierzchnię ciała należy obliczyć na podstawie rzeczywistego wzrostu i masy ciała pacjenta przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia.

Cykle należy powtarzać co 2-6 tygodni licząc od pierwszego dnia poprzedniego cyklu po przywróceniu normalnej hematopoezy, tj. do momentu osiągnięcia ANC $\geq 0,75 \times 10^9$ (ang. *Absolute Neutrophil Count*, bezwzględna liczba neutrofilii) i powrotu do czynności wyjściowych narządów. W przypadku wystąpienia objawów dużej toksyczności leku możliwe jest zmniejszenie dawki o 25%.

Zalecaną dawkę należy podać we wlewie dożylnym, mimo że w badaniach klinicznych podawana jest przez cewnik centralny. Leku nie można mieszać ani podawać jednocześnie w tym samym zestawie do wlewu dożylnego z innymi lekami.

Specjalne środki ostrożności należy zachować w przypadku:

- dzieci, których masa ciała jest mniejsza niż 20 kg i rozważyć czy ze względu na zredukowanie objawów niepokoju i drażliwości oraz uniknięcie niepotrzebnie wysokiego stężenia kłofarabiny nie zwiększyć czasu podawania leku powyżej 2 godzin,
- dzieci poniżej 1 roku życia – bezpieczna i skuteczna dawka nie została dla nich ustalona. Należy ją dopiero ustalić,
- pacjentów z niewydolnością nerek – zabronione jest podawanie kłofarabiny przy ciężkiej niewydolności nerek, natomiast u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością należy lek podawać ostrożnie, obserwując tych pacjentów, gdyż nie ma dostatecznych danych, co do dawkowania u pacjentów ze zmniejszonym klirensiem kreatyniny (stężenie kreatyniny $\geq 2 \times$ górnej granicy normy),
- pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby – należy kłofarabinę stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny $>1,5 \times$

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra[®] w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

górną granicy normy oraz AspAT i AIAT >5x górnej granicy normy), gdyż wątroba jest potencjalnym narządem docelowym dla działania toksycznego,

- zmniejszenia dawki u pacjentów z toksycznością hematologiczną – jeśli liczba neutrofilów nie ulegnie poprawie w ciągu 6 tygodni od rozpoczęcia cyklu, trzeba wykonać aspiracyjną biopsję szpiku kostnego, by określić stopień oporności choroby. Jeśli nie stwierdzono jednoznacznie odpornej białaczki, to przy wzroście ACN do $\geq 1 \times 10^9/l$ powinno się zmniejszyć dawkę leku o 25% w kolejnym cyklu. Jeśli u pacjenta przez 4 tygodnie od rozpoczęcia ostatniego cyklu będzie występować ACN $< 0,5 \times 10^9/l$, również zaleca się zmniejszyć dawkę o 25% w kolejnym cyklu,
- pacjentów z toksycznością niehematologiczną gdy:
 - dojdzie do zakażenia – można wtedy klofarabinę odstawić, a po opanowaniu zakażenia wrócić do leczenia w pełnej dawce; w przypadku kolejnego istotnego klinicznie zakażenia, po odstawieniu klofarabiny i opanowaniu zakażenia leczenie przywraca się w dawce o 25% mniejszej niż poprzednia,
 - wystąpią ciężkie objawy toksyczności – jeśli u pacjenta zaobserwuje się jeden lub kilka symptomów ciężkiej toksyczności – 3 stopnia wg NCI CTC [23], oprócz nudności i wymiotów, leczenie należy opóźnić do ustąpienia objawów toksyczności i powrotu do parametrów wyjściowych lub stanu, gdy toksyczność nie jest ciężka, a potencjalne korzyści z kontynuacji leczenia przewyższają ryzyko związane z podawaniem leku; niemniej jednak dawkę leku należy obniżyć o 25%,
 - objawy ciężkiej toksyczności pojawią się ponownie; zaleca się wtedy opóźnienie leczenia do momentu ustąpienia objawów toksyczności i powrotu do parametrów wyjściowych lub stanu, gdy toksyczność nie jest ciężka, a potencjalne korzyści z kontynuacji leczenia przewyższają ryzyko związane z podawaniem leku; dawkę leku należy obniżyć o kolejne 25%. Jeśli po raz trzeci wystąpiły objawy ciężkiej toksyczności i nie ustępują w ciągu 14 dni z wyjątkiem nudności i wymiotów, lub jeśli wystąpiły objawy 4 stopnia toksyczności – zagrażające życiu lub powodujące niesprawność, leczenie klofarabiną należy przerwać.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Genzyme Europe BV, Gooimeer 10, 1411DD Naarden, Holandia.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

- EU/1/06/334/001 3 fiołki,
- EU/1/06/334/002 4 fiołki,
- EU/1/06/334/003 10 fiołek,
- EU/1/06/334/004 20 fiołek,



- EU/1/06/334/005 1 fiołka.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 maja 2006 roku.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra[®] w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

10.6. Substancje czynne uwzględnione w opracowaniu – dane kosztowe oraz sprzedażowe

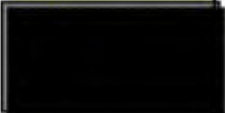
W poniższej tabeli przedstawiono koszt dla płatnika publicznego (limit finansowania) poszczególnych preparatów z daną substancją czynną, finansowanych w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii, określony na podstawie [43], [72]. W tabeli przedstawiono również wielkość sprzedaży w kwietniu 2012 r. poszczególnych preparatów uwzględnionych w opracowaniu, określoną na podstawie danych IMS Health Polska



Tabela 35. Limit finansowania oraz wielkość sprzedaży uwzględnionych w opracowaniu preparatów, na podstawie [43], [72], IMS Health Polska.

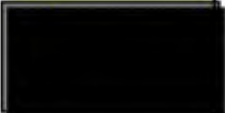
Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Dawka	Opakowanie	Liczba mg w opakowaniu	Kod EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania (koszt NFZ)	Sprzedaż (IV.2012 r.)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

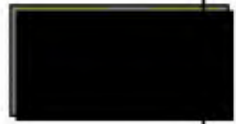


Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Dawka	Opakowanie	Liczba mg w opakowaniu	Kod EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania (koszt NFZ)	Sprzedż (IV.2012 r.)
████████	████████████████	████	█	█	█	████████	████████████████	████	█
████████	████████████████	████	█	█	█	████████	████████████████	████	█
████████	████████████████	████	█	█	█	████████	████████████████	████	█
████████	████████████████	████	█	█	█	████████	████████████████	████	█
████████	████████████████ ████████████████	████	█	█	█	████████	████████████████ ████████████████ ████████████████	████	█
████████	████████████████ ████████████████	████ ████	█	█	█	████████	████████████████ ████████████████ ████████████████	████	█
████████	████████████████ ████████████████	████ ████	█	█	█	████████	████████████████ ████████████████ ████████████████	████	█
████████	████████████████ ████████████████ ████████	████ ████	█	█	█	████████	████████████████ ████████████████ ████████████████	████	█

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

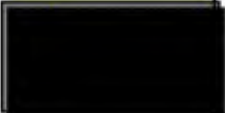


Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Dawka	Opakowanie	Liczba mg w opakowaniu	Kod EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania (koszt NFZ)	Sprzedaż (IV.2012 r.)



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Dawka	Opakowanie	Liczba mg w opakowaniu	Kod EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania (koszt NFZ)	Sprzedż (IV.2012 r.)
████████	████████ ████████	████████	█	█	█	████████	████████ ████████	████████	█
████████	████████ ████████	████████	█	█	█	████████	████████ ████████	████████	█
████████	████████ ████████	████████	█	█	█	████████	████████ ████████	████████	█
████████	████████ ████████	████████	█	█	█	████████	████████ ████████	████████	█
████████	████████ ████████ ████████	████████ ████████	█	█	█	████████	████████ ████████	████████	████
████████	████████ ████████ ████████	████████ ████████	█	█	█	████████	████████ ████████	████████	████
████████	████████ ████████ ████████	████████	█	█	█	████████	████████ ████████	████████	████

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

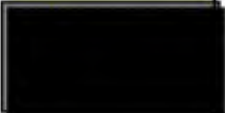


10.7. Szczegółowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości

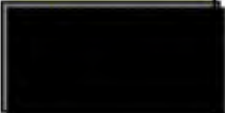
Tabela 36. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – klofarabina w terapii skojarzonej, część 1.

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

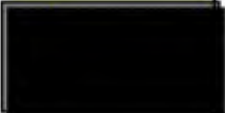
Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

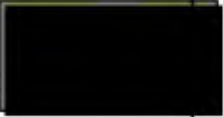


Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

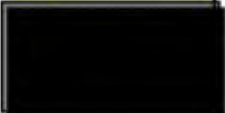


Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

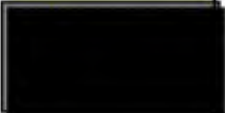




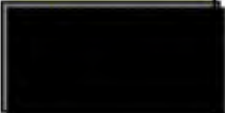
Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



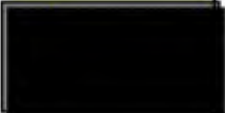
Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



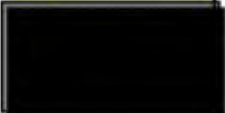
Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

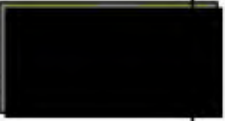


Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

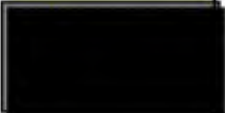


Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

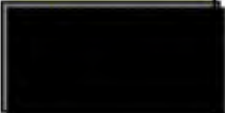




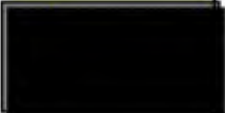
Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



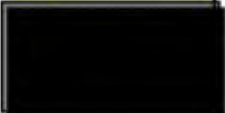
Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



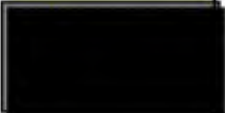
Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

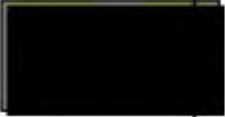


Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

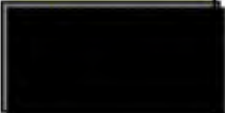


Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

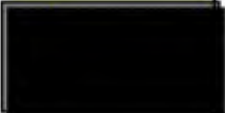




Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

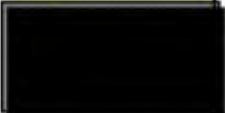
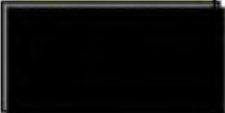


Tabela 37. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – klofarabina w terapii skojarzonej, część 2.

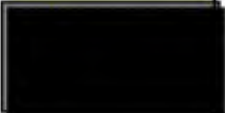
	[Redacted]						[Redacted]						[Redacted]		[Redacted]					
	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



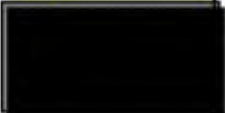
	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]		[REDACTED]					
	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



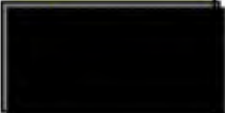
	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]		[REDACTED]					
	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



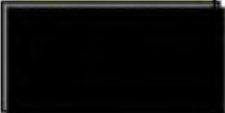
	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]		[REDACTED]					
	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



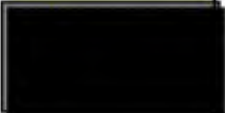
	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]		[REDACTED]					
	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



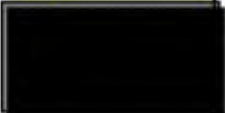
	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]		[REDACTED]					
	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



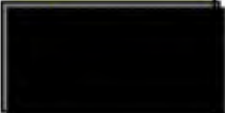
	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]		[REDACTED]					
	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



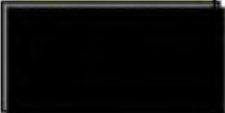
	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]		[REDACTED]					
	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



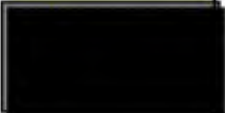
	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]		[REDACTED]					
	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



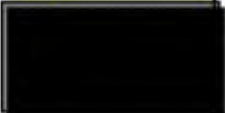
	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]		[REDACTED]					
	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



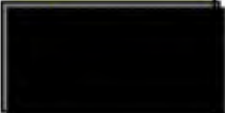
	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]		[REDACTED]					
	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



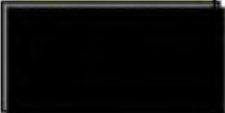
	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]		[REDACTED]					
	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



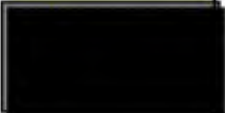
	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]		[REDACTED]					
	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



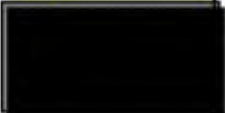
	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]		[REDACTED]					
	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



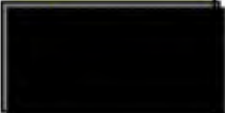
	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]		[REDACTED]					
	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



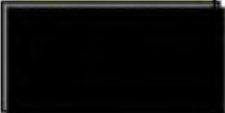
	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]		[REDACTED]					
	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



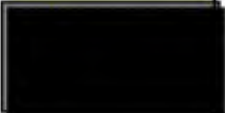
	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]		[REDACTED]					
	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



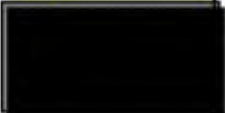
	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]		[REDACTED]					
	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



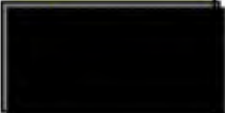
	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]		[REDACTED]					
	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



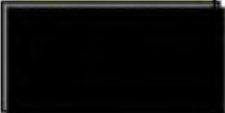
	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]		[REDACTED]					
	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



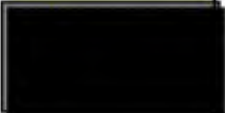
	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]		[REDACTED]					
	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

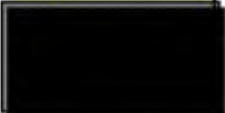
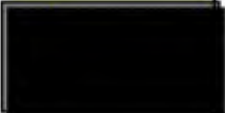


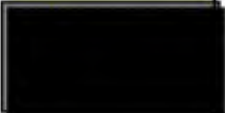
Tabela 38. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – klofarabina w monoterapii, część 1.

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

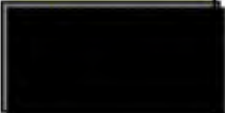
Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



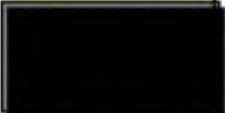
Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



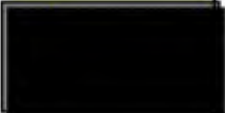
Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



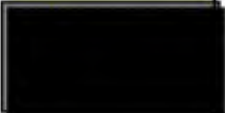
Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



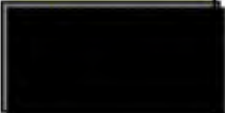
Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



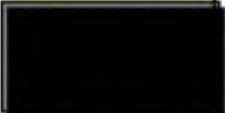
Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



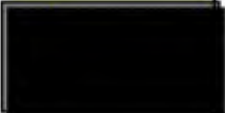
Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



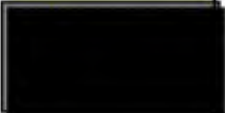
Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



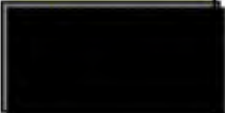
Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



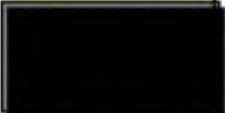
Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



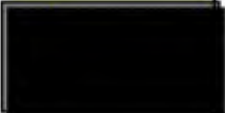
Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



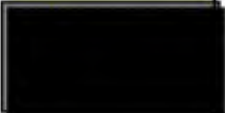
Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



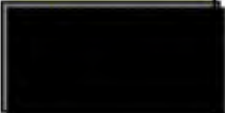
Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

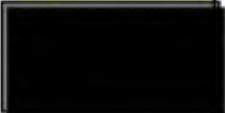
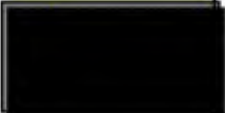


Tabela 39. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – klofarabina w monoterapii, część 2.

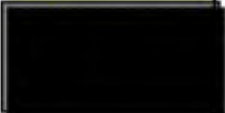
	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]		[REDACTED]					
	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



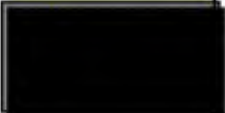
	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]		[REDACTED]					
	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



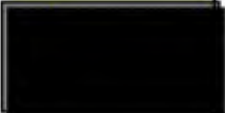
	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]		[REDACTED]					
	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



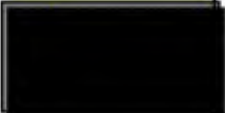
	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]		[REDACTED]					
	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



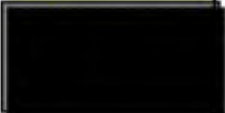
	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]		[REDACTED]					
	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



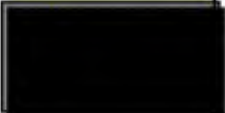
	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]		[REDACTED]					
	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



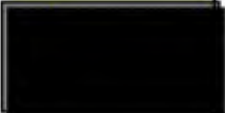
	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]		[REDACTED]					
	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



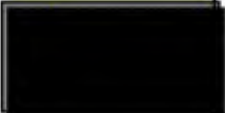
	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]		[REDACTED]					
	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



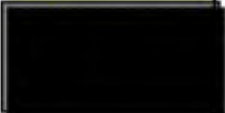
	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]		[REDACTED]					
	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



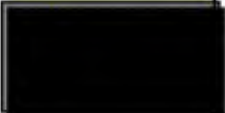
	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]		[REDACTED]					
	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



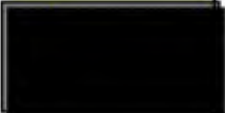
	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]		[REDACTED]					
	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



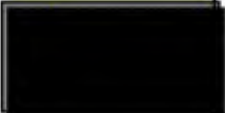
	[Redacted]						[Redacted]						[Redacted]		[Redacted]					
	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



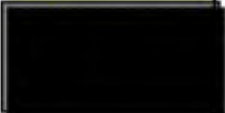
	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]		[REDACTED]					
	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



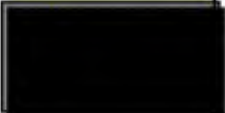
	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]		[REDACTED]					
	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



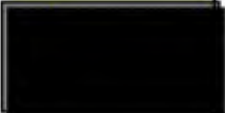
	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]		[REDACTED]					
	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



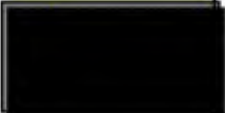
	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]		[REDACTED]					
	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



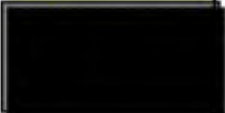
	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]		[REDACTED]					
	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



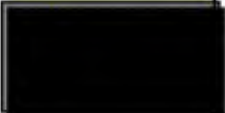
	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]		[REDACTED]					
	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



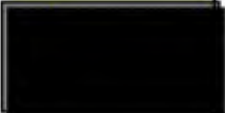
	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]		[REDACTED]					
	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



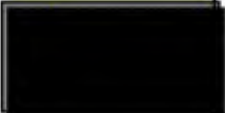
	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]		[REDACTED]					
	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



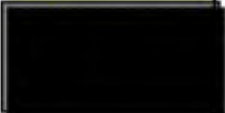
	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]		[REDACTED]					
	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



	Koszty						Skutki						Koszty		Skutki					
	Koszty		Skutki		Koszty		Skutki		Koszty		Skutki		Koszty		Skutki		Koszty		Skutki	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
1																				
2																				
3																				
4																				
5																				

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

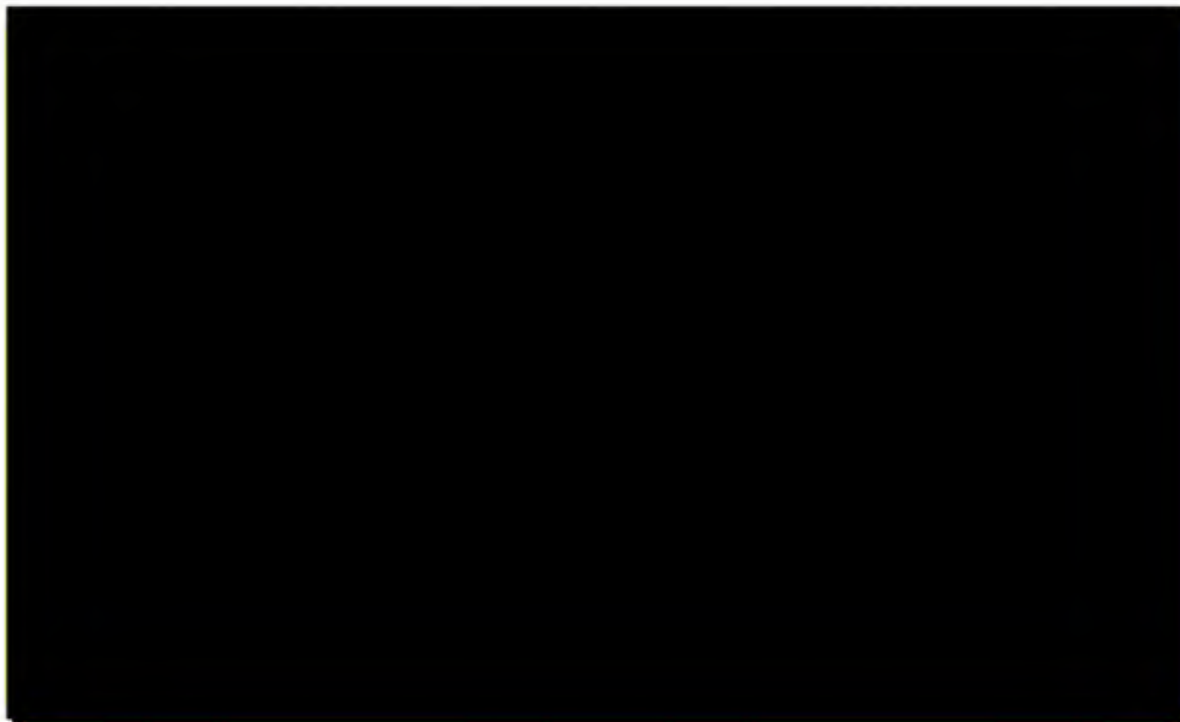


	Koszty leczenia						Koszty diagnostyki						Koszty opieki		Koszty opieki					
	Leczenie		Leczenie		Leczenie		Diagnostyka		Diagnostyka		Diagnostyka		Opieka		Opieka		Opieka		Opieka	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

10.8. Szczegółowe wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

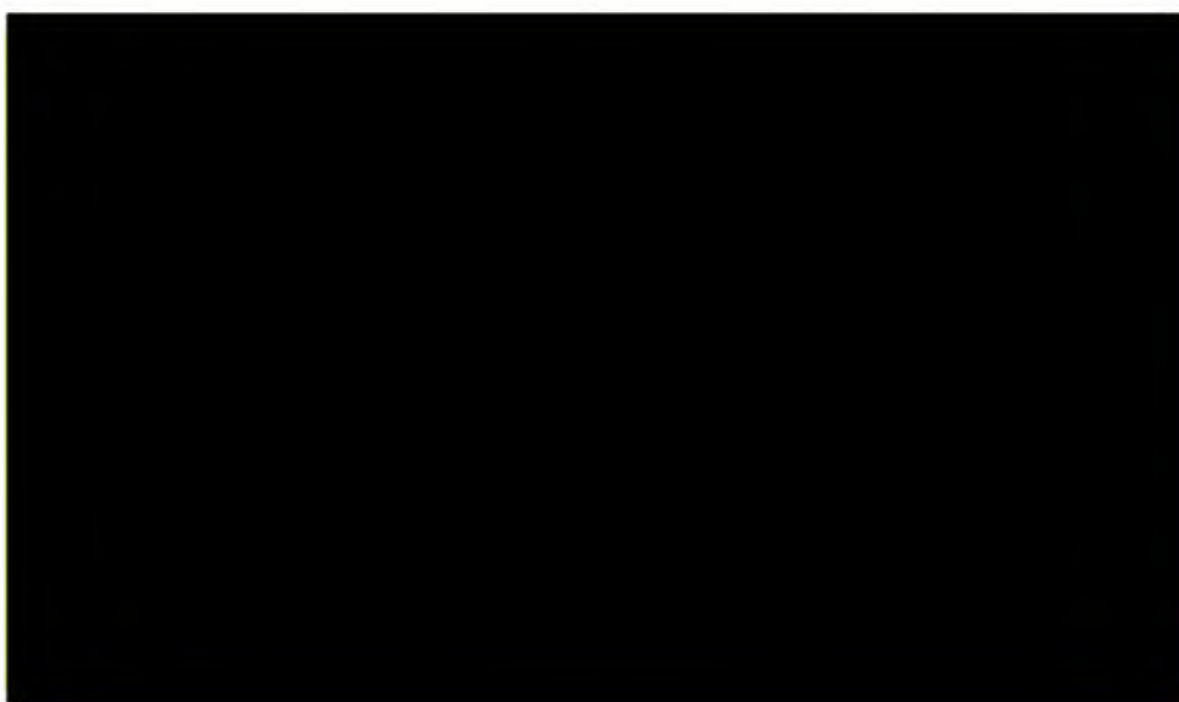
Poniżej przedstawiono krzywe akceptowalności kosztów efektywności (CEAC) z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne dla stosowania klofarabiny w terapii skojarzonej oraz stosowania klofarabiny w monoterapii (wariant dodatkowy).



Rysunek 9. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności z perspektywy płatnika publicznego i przy ocenie skłonności do zapłaty za QALY – klofarabina w terapii skojarzonej.



Rysunek 10. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności z perspektywy płatnika publicznego i przy ocenie skłonności do zapłaty za LYG – klofarabina w terapii skojarzonej.

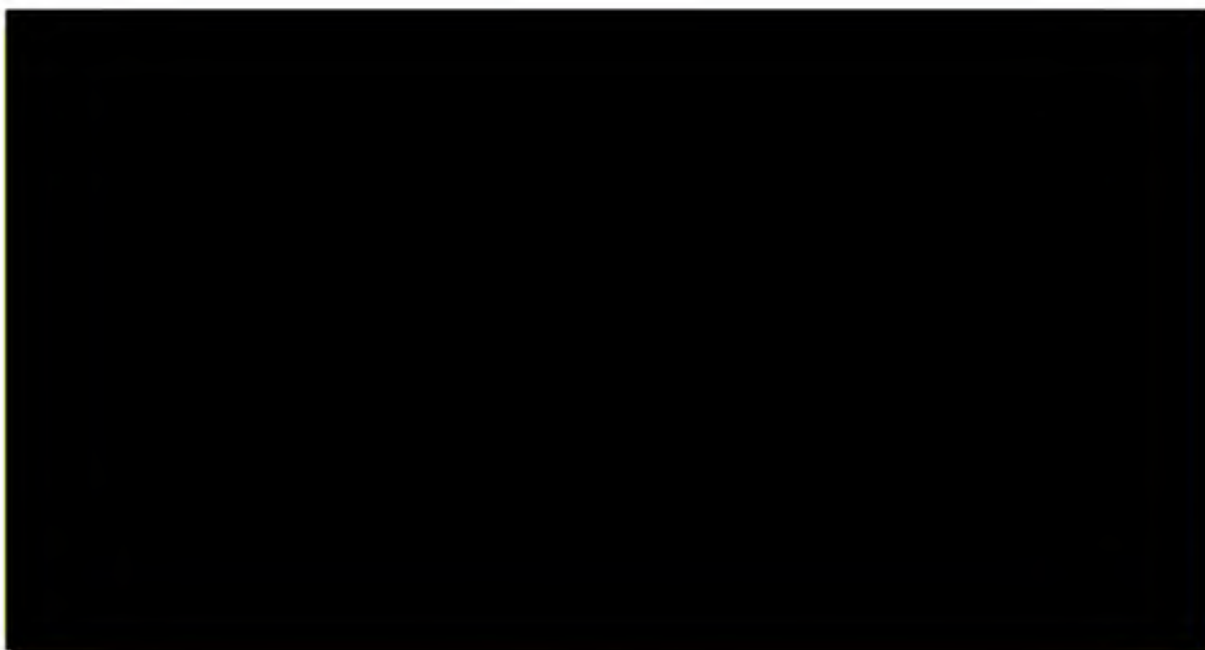


Rysunek 11. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i przy ocenie skłonności do zapłaty za QALY – klofarabina w terapii skojarzonej.

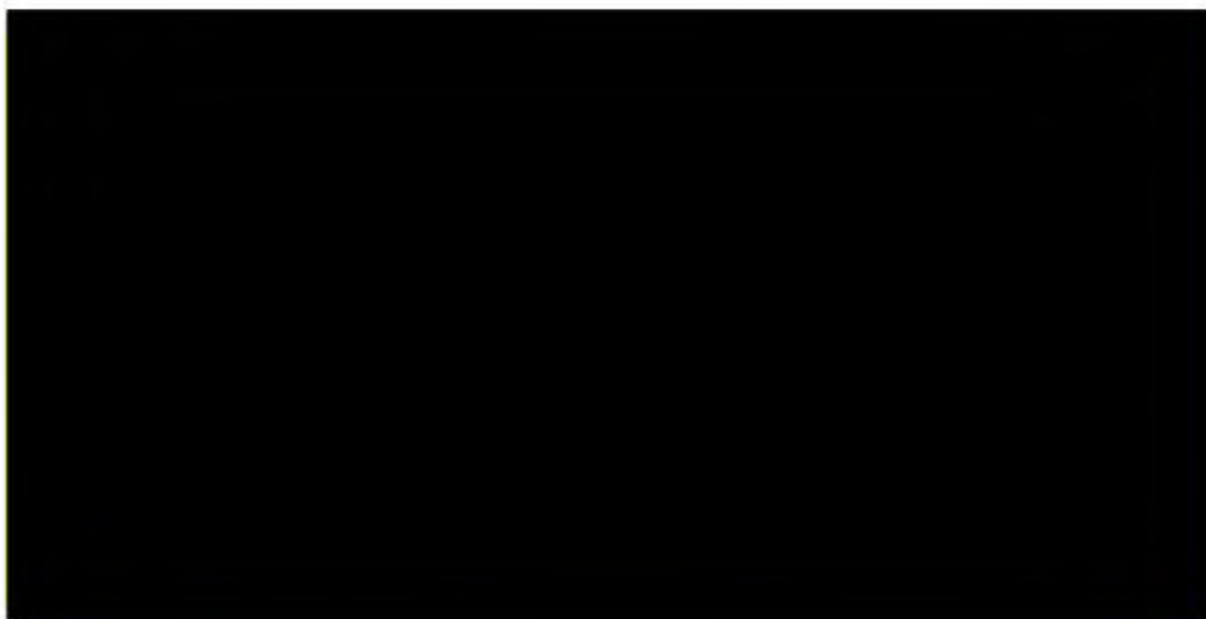
Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



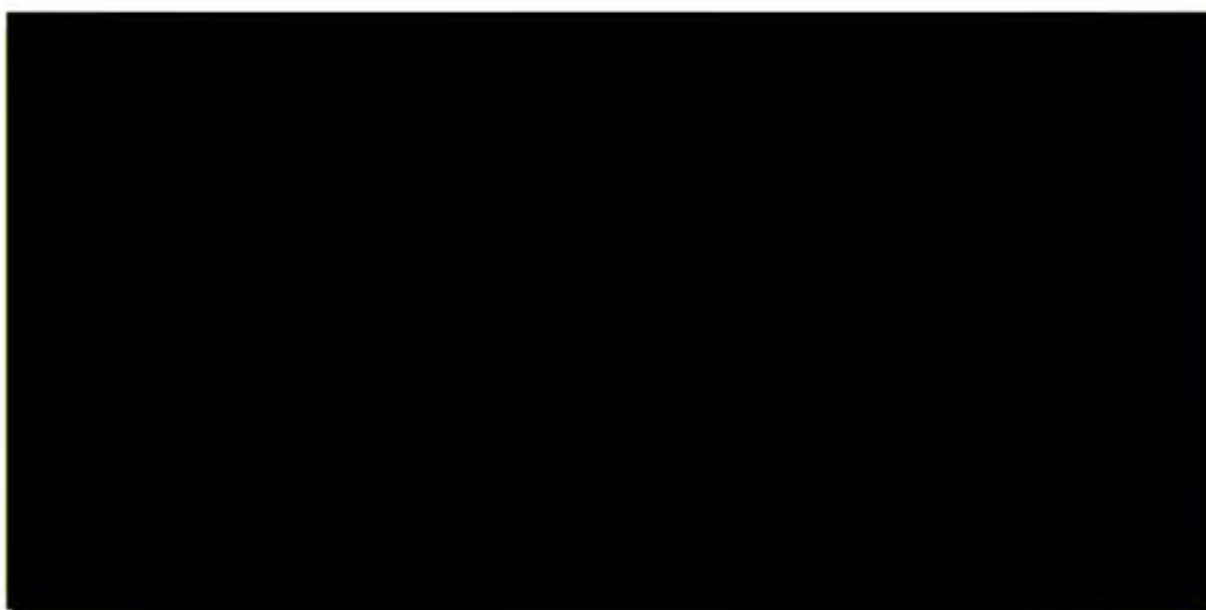
Rysunek 12. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i przy ocenie skłonności do zapłaty za LYG – klofarabina w terapii skojarzonej.



Rysunek 13. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności z perspektywy płatnika publicznego i przy ocenie skłonności do zapłaty za QALY – klofarabina w monoterapii.

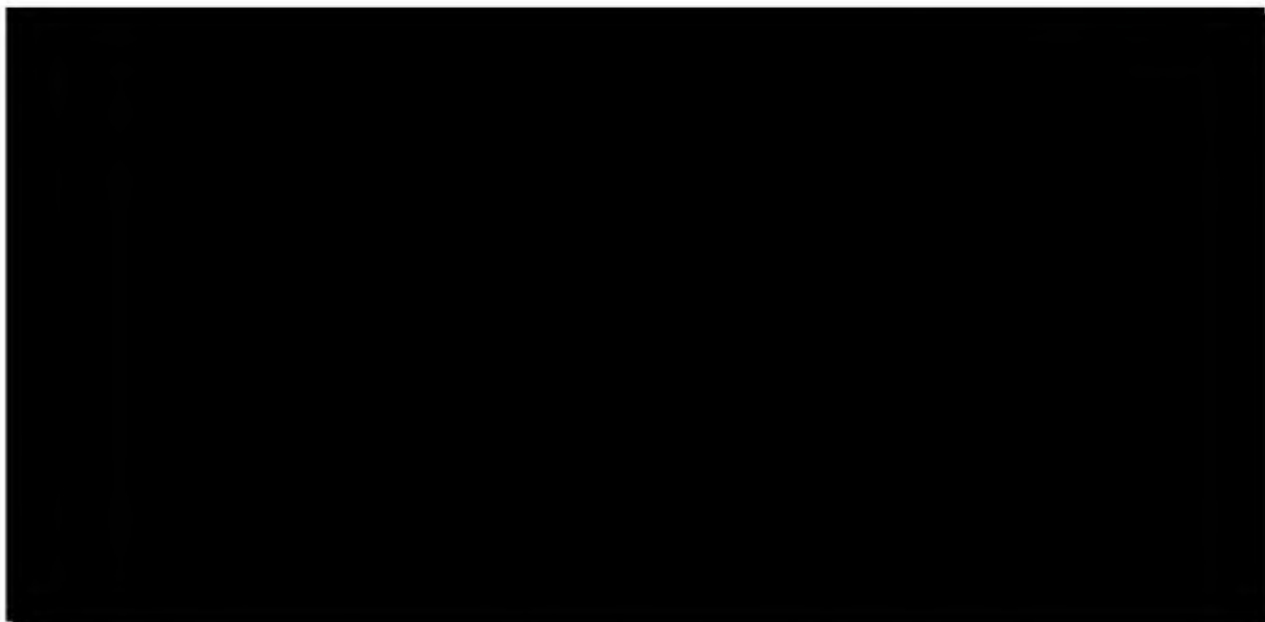


Rysunek 14. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności z perspektywy płatnika publicznego i przy ocenie skłonności do zapłaty za LYG – klofarabina w monoterapii.



Rysunek 15. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i przy ocenie skłonności do zapłaty za QALY – klofarabina w monoterapii.

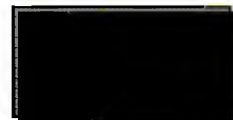
Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



Rysunek 16. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i przy ocenie skłonności do zapłaty za LYG – klofarabina w monoterapii.

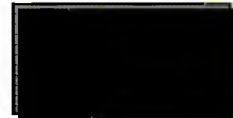
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości pod postacią zakresu zmienności wyników analizy podstawowej przedstawiono w tabelach poniżej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



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

**Spis tabel**

Tabela 1. Liczba cykli klofarabiny stosowanej w monoterapii.	27
Tabela 2. [REDACTED]	30
Tabela 3. Prawdopodobieństwo przeżycia określonych okresów po HSCT po terapii klofarabiną.	45
Tabela 4. Odpowiedź na leczenie – klofarabina w terapii skojarzonej, [REDACTED]	55
Tabela 5. Odpowiedź na leczenie – klofarabina w monoterapii (wariant dodatkowy).	56
Tabela 6. Prawdopodobieństwo przeprowadzenia przeszczepu.	57
Tabela 7. Czas przeprowadzenia przeszczepu.	58
Tabela 8. Długość życia pacjentów przeżywających krócej niż 2 lata od HSCT.	60
Tabela 9. Jakość życia pacjentów z analizowanej populacji.	65
Tabela 10. Zależna od wieku jakość życia pacjenta przeżywającego więcej niż 2 lata od HSCT.	65
Tabela 11. Ośrodki kliniczne oraz eksperci biorący udział w badaniu kwestionariuszowym.	70
Tabela 12. Kalkulacja ceny hurtowej brutto produktu leczniczego Evoltra [®] (klofarabina; 1 fiolka po 20 mg).	73
Tabela 13. Maksymalną wysokość taryfy dla opakowania oraz 1 mg produkt leczniczego Evoltra [®]	74
Tabela 14. Koszty jednostkowe chemioterapii (terapia skojarzona tzw. schemat wg Locatelli) oraz leków przeciwwymiotnych.	75
Tabela 15. Koszty preparatu klofarabiny (Evoltra [®]), chemioterapii, środków przeciwwymiotnych oraz podawania farmakoterapii z perspektywy płatnika publicznego.	76
Tabela 16. Koszty jednostkowe [REDACTED].	81
Tabela 17. Koszty preparatu [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego.	82
Tabela 18. Koszty przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT) oraz powikłań z nim związanych z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta.	86
Tabela 19. Koszty leczenia działań niepożądanych trzeciego rzutu leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej z perspektywy płatnika publicznego.	89
Tabela 20. Koszt monitorowania stanu pacjenta po stosowaniu leczenia na 1 cykl z perspektywy płatnika publicznego.	90
Tabela 21. Roczne koszty [REDACTED]	91
Tabela 22. Parametry modelowania.	96
Tabela 23. Zestawienie kosztów-konsekwencji dla wyników analizy podstawowej w przeliczeniu na 1 pacjenta.	118
Tabela 24. Inkrementalne wyniki analizy podstawowej.	120
Tabela 25. Oszacowanie cen zbytu netto produktu Evoltra [®] zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia [65].	125
Tabela 26. Progowa wartość parametrów dla wnioskowania opartego na ICUR – klofarabina w terapii skojarzonej.	127
Tabela 27. Progową wartość parametrów dla wnioskowania opartego na ICUR – klofarabina w monoterapii.	129
Tabela 28. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – prawdopodobieństwo opłacalności wnioskowanej technologii.	131
Tabela 29. Przegląd systematyczny stosowania klofarabiny w odniesieniu do [REDACTED] w świetle opublikowanych analiz ekonomicznych.	139
Tabela 30. Wzór ankiety wykorzystanej w opracowaniu.	158

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra[®] w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

Tabela 31. Wyniki ankiety wykorzystane w opracowaniu.	162
Tabela 32. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych pomocnych przy walidacji wyników niniejszego opracowania.....	173
Tabela 33. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: jakość życia pacjentów z analizowanej populacji.....	175
Tabela 34. Klasyfikacja ostrej białaczki limfoblastycznej na podstawie cech morfologicznych komórek krwi i szpiku kostnego [17][19].	182
Tabela 35. Limit finansowania oraz wielkość sprzedaży uwzględnionych w opracowaniu preparatów, na podstawie [43], [72], IMS Health Polska.	195
Tabela 36. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – klofarabina w terapii skojarzonej, część 1.	200
Tabela 37. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – klofarabina w terapii skojarzonej, część 2.	232
Tabela 38. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – klofarabina w monoterapii, część 1.....	278
Tabela 39. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – klofarabina w monoterapii, część 2.....	310
Tabela 40. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – klofarabina w terapii skojarzonej.	361
Tabela 41. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – klofarabina w monoterapii.....	363

Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat drzewa decyzyjnego – klofarabina w terapii skojarzonej.....	50
Rysunek 2. Schemat modelu decyzyjnego – klofarabina w monoterapii.	51
Rysunek 3.	52
Rysunek 4.	53
Rysunek 5.	59
Rysunek 6.	62
Rysunek 7. Diagram selekcji i identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA).	174
Rysunek 8. Diagram selekcji i identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: jakość życia pacjentów z analizowanej populacji (PRISMA).	177
Rysunek 9. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności z perspektywy płatnika publicznego i przy ocenie skłonności do zapłaty za QALY – klofarabina w terapii skojarzonej.....	356
Rysunek 10. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności z perspektywy płatnika publicznego i przy ocenie skłonności do zapłaty za LYG – klofarabina w terapii skojarzonej.	357
Rysunek 11. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i przy ocenie skłonności do zapłaty za QALY – klofarabina w terapii skojarzonej.	357
Rysunek 12. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i przy ocenie skłonności do zapłaty za LYG – klofarabina w terapii skojarzonej.	358
Rysunek 13. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności z perspektywy płatnika publicznego i przy ocenie skłonności do zapłaty za QALY – klofarabina w monoterapii.	358



Rysunek 14. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności z perspektywy płatnika publicznego i przy ocenie skłonności do zapłaty za LYG – klofarabina w monoterapii.....	359
Rysunek 15. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i przy ocenie skłonności do zapłaty za QALY – klofarabina w monoterapii.....	359
Rysunek 16. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i przy ocenie skłonności do zapłaty za LYG – klofarabina w monoterapii.....	360

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]