





Dazatynib (Sprycel®) w leczeniu dorosłych pacjentów
z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem
Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności
lub nietolerancji wcześniejszej terapii –
analiza ekonomiczna

-UZUPEŁNIENIE-





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

30-732 Kraków, ul. Płk S. Dąbka 8
tel./fax. +48 12 263 60 38
<http://www.inar.pl/>

Raport wykonano na zlecenie firmy *Bristol-Myers Squibb*

SPIS TREŚCI

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA	6
2. INDEKS SKRÓTÓW	7
3. STRESZCZENIE	9
4. ANALIZA EKONOMICZNA	13
4.1. Metodyka	13
4.1.1. Cel analizy	13
4.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego.....	13
4.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej	15
4.1.4. Perspektywa	16
4.1.5. Horyzont czasowy.....	16
4.1.6. Dyskontowanie	16
4.1.7. Technika analityczna	17
4.1.7.1. Wybór techniki analitycznej	17
4.1.7.2. Analiza wrażliwości.....	18
4.1.7.3. Walidacja wewnętrzna modelu	19
4.1.7.4. Walidacja konwergencji	19
4.1.7.5. Walidacja zewnętrzna	19
4.2. Model decyzyjny	20
4.2.1. Opis modelu.....	20
4.2.2. Parametry modelu	22
4.2.2.1. Dane dotyczące skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	22
4.2.2.2. Analiza kosztów	33
4.2.2.3. Użyteczności	42
4.3. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość	44
4.4. Zestawienie parametrów modelu	46
4.5. Metodyka przeprowadzenia analizy progowej	54
4.6. Zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych	56
4.7. Wyniki analizy minimalizacji kosztów	58
4.7.1. Analiza podstawowa	58
4.7.1.1. Wyniki [REDAKTOWANE]	58
[REDAKTOWANE]	59
4.7.2. Analiza wrażliwości	59
4.8. Wyniki analizy koszty-efektywność i analizy koszty-użyteczność	68
4.8.1. Analiza podstawowa	68

4.8.1.1. Wyniki [REDACTED]	69
[REDACTED]	70
4.8.2. Analiza wrażliwości	72
5. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	103
5.1. Metodyka przeprowadzenia przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych	103
6. OGRANICZENIA ANALIZY	104
7. WNIOSKI.....	106
8. ZAŁĄCZNIKI	109
8.1. Dane kliniczne dotyczące występowania działań niepożądanych.....	109
8.2. Estymacja krzywych przeżycia	111
8.2.1. Metodyka estymacji krzywych przeżycia	111
8.2.2. Ogólne wzory matematyczne krzywych przeżycia	111
8.2.3. Wyniki regresji nieliniowej	112
8.3. Śmiertelność w populacji ogólnej (dane Głównego Urzędu Statystycznego)	117
8.4. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych i użyteczności.....	120
8.5. Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.....	128
8.6. Charakterystyka zidentyfikowanych publikacji przedstawiających użyteczności	130
9. SPIS TABEL	131
10. SPIS WYKRESÓW	133
11. SPIS RYSUNKÓW	134
12. PIŚMIENNICTWO	135

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDAKTOWANE]	Ekspert ds. ekonomicznych	<ul style="list-style-type: none">✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej✓ Modelowanie✓ Analiza kosztów✓ Przeprowadzenie obliczeń✓ Redakcja dokumentu
[REDAKTOWANE]	Starszy specjalista ds. ekonomicznych	<ul style="list-style-type: none">✓ Modelowanie✓ Analiza kosztów✓ Przeprowadzenie obliczeń✓ Redakcja dokumentu
[REDAKTOWANE]	Specjalista ds. ekonomicznych	<ul style="list-style-type: none">✓ Modelowanie✓ Analiza kosztów
[REDAKTOWANE]	Ekspert	<ul style="list-style-type: none">✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej
[REDAKTOWANE]	Ekspert	<ul style="list-style-type: none">✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej
Ekspert kliniczny		
[REDAKTOWANE]	Ekspert medyczny	<ul style="list-style-type: none">✓ Konsultacje w zakresie analizy kosztów i aktualnej praktyki leczenia pacjentów chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii

Data zakończenia analizy: czerwiec 2014 r.

[REDAKTOWANE]

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.
ul. Płk S. Dąbka 8
30-732 Kraków
tel./fax. +48 12 263 60 38
<http://www.inar.pl/>
email: kontakt@inar.pl

2. INDEKS SKRÓTÓW

ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. <i>acute lymphoblastic leukemia</i>)
AML	Ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myeloid leukemia</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AWMSG	<i>Wales Medicines Strategy Group</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CEA	Analiza efektywności kosztowej (ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
CER	Współczynnik koszt-efektywność (ang. <i>cost-effectiveness ratio</i>)
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CML	Przewlekła białaczka szpikowa (ang. <i>chronic myeloid leukemia</i>)
CR	Odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
CUA	Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>costy-utility analysis</i>)
CUR	Współczynnik koszt-użyteczność (ang. <i>cost-utillity ratio</i>)
DAZ	Dazatynib
DAZ_CHN	Dazatynib w ramach chemioterapii niestandardowej
DAZ_PL	Dazatynib w ramach programu lekowego
DDD	Definiowana dzienna dawka (ang. <i>defined daily dose</i>)
DFS	Przeżycie bez choroby (ag. <i>disease-free survival</i>)
FLAM	Fludarabina/arabinozyd/cytarabina/mitoksantron
GUS	Główny Urząd Statystyczny
h	Godzina
HR	Hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik koszt-efektywność (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
JGP	Jednorodne grupy pacjentów
LB-CML	Limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML
LN	Logarytm naturalny
LYG	Lata życia (ang. <i>life-years gained</i>)
m ²	Metr kwadratowy (jednostka powierzchni)
mg	Miligram
min	Minut(y)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	<i>National Health System</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OAIIT	Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii

OS	Przeżycie ogólne (ang. <i>overall survival</i>)
PFS	Przeżycie bez progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PH+	Obecność chromosomu Philadelphia
PKB	Produkt Krajowy Brutto
pkt	Punkt
PLN	Polski Nowy Złoty (jednostka monetarna)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality-adjusted life year</i>).
r.ż.	Rok życia
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>relative ratio</i>)
RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
HSCT	Przeszczepienie komórek hematopoetycznych (ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
str.	Strona
T-ALL	Białaczka limfoblastyczna T-komórkową
TKI	Inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. <i>tyrosine kinase inhibitor</i>)
T-LBL	Chłoniak limfoblastyczny T-komórkowy
TPZ	Terapeutyczny program zdrowotny
Ust.	Ustęp (jednostka redakcyjna aktów prawnych)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
CEA	Analiza efektywności kosztowej (ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
CER	Współczynnik koszt-efektywność (ang. <i>cost-effectiveness ratio</i>)
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CUA	Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>costy-utility analysis</i>)
DDD	Definiowana dzienna dawka (ang. <i>defined daily dose</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik koszt-efekt (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PFS	Przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression free survival</i>)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life-year</i>).
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
TPZ	Terapeutyczny program zdrowotny
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

3. STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności finansowania dazatynibu stosowanego w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną

z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii.

Analizę przeprowadzono na zlecenie firmy Bristol-Myers Squibb.

Metodyka

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o skonstruowany model farmakoekonomiczny. Model farmakoekonomiczny posłużył wymodelowaniu przebiegu życia pacjenta z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii. Modelując przebieg życia oszacowane zostały koszty oraz wyniki zdrowotne (lata życia oraz lata życia skorygowane o jakość) jakie generuje jeden „uśredniony” pacjent w dożywotnim horyzoncie czasowym. W modelu ujęto następujące stany zdrowia: przeżycie bez progresji, przeżycie po przeszczepie, przeżycie po progresji oraz zgon.

Opłacalność stosowania dazatynibu w ramach wnioskowanego programu lekowego oceniano w porównaniu:

- z aktualną praktyką leczenia pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii: dazatynib w ramach programu chemioterapii niestandardowej;
- ze schematem FLAM, który to schemat, w opinii eksperta medycznego, byłby stosowany w przypadku braku możliwości stosowania dazatynibu w ramach jakiegokolwiek świadczenia finansowanego ze środków publicznych.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem następujących technik:

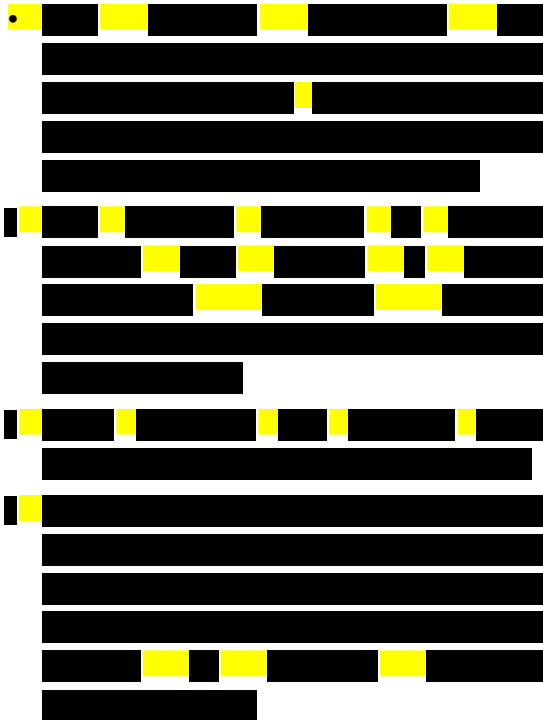
- Analiza minimalizacji kosztów (CMA; ang. *Cost-Minimization Analysis*): dotyczy

dazatynibu stosowanego w ramach wnioskowanego programu lekowego w porównaniu z dazatynibem stosowanym w ramach chemioterapii niestandardowej; wynikiem tej analizy jest różnica kosztów pomiędzy porównywanymi systemami finansowania; przyjęto, że system finansowania nie wpływa na skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania dazatynibu;

- Analiza koszty-efektywność (CEA; ang. *Cost-Effectiveness Analysis*): dotyczy dazatynibu stosowanego w ramach wnioskowanego programu lekowego w porównaniu ze schematem FLAM: wynikiem tej analizy jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LYG; ang. *Life-years gained*) przy zastąpieniu schematu FLAM przez dazatynib;
- Analiza koszty-użyteczność (CUA; ang. *Cost-Utility Analysis*): dotyczy dazatynibu stosowanego w ramach wnioskowanego programu lekowego w porównaniu ze schematem FLAM: wynikiem tej analizy jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY; ang. *Quality-Adjusted Life Years*) przy zastąpieniu schematu FLAM przez dazatynib.

W modelu farmakoekonomicznym uwzględniono następujące parametry, pozwalające modelować przebieg życia pacjenta:





Koszty oszacowano z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (budżet Narodowego Funduszu Zdrowia). Pacjent nie partycypuje w kosztach leczenia.

Użyteczności stanów zdrowia ujętych w modelu przyjęto w oparciu o przeprowadzony przegląd systematyczny.



Koszty dyskontowano na poziomie 5% rocznie, natomiast wyniki zdrowotne (QALY) na poziomie 3,5%.

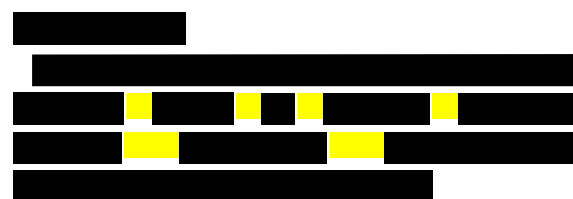
W celu oceny stabilności wyników przeprowadzono analizę wrażliwości.

Przyjęto aktualnie obowiązujący próg opłacalności na poziomie 111 381 PLN za zyskany rok życia lub rok życia skorygowanego o jakość.

Analizę przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych [1] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [3].

Wyniki analizy minimalizacji kosztów (dazatynib w programie lekowym vs dazatynib w ramach chemioterapii niestandardowej)

Dazatynib stosowany w programie lekowym **jest strategią tańszą** niż dazatynib stosowany w ramach chemioterapii niestandardowej: **oszczędność wynosi 562,52 PLN** w przeliczeniu na jednego chorego.



Analiza wrażliwości

analiza wrażliwości potwierdziła wnioski płynące z analizy podstawowej.

Wyniki analizy koszty-efektywność (dazatynib w programie lekowym vs FLAM)

Wyniki zdrowotne

W dożywnym horyzoncie czasowym w przeliczeniu na jednego dorosłego pacjenta z ALL z Ph+ w przypadku zastosowania dazatynibu

w ramach programu lekowego oraz FLAM uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 1,79 LYG oraz 1,17 LYG. Różnica wynosi 0,62 lat życia na korzyść dazatynibu.

Koszty

Dożywotnie koszty (w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta) wynikające z zastosowania dazatynibu we wnioskowanym wskazaniu [REDACTED]

są wyższe od analogicznych kosztów dla schematu FLAM (86 532 PLN).

Koszt zyskania dodatkowego roku życia (LYG) przy zastąpieniu FLAM przez dazatynib wynosi 98 598,63 PLN, co jest wartością niższą od ustawowego progu opłacalności (111 381 PLN/LYG).

Wyniki analizy koszty-użyteczność (dazatynib w programie lekowym vs FLAM)

Wyniki zdrowotne

W dożywotnym horyzoncie czasowym w przeliczeniu na jednego dorosłego pacjenta z ALL z Ph+ w przypadku zastosowania dazatynibu w ramach programu lekowego oraz FLAM uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 1,48 QALY oraz 0,94 QALY. Różnica wynosi 0,53 lat życia skorygowanych o jakość na korzyść dazatynibu.

Koszty

Dożywotnie koszty (w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta) wynikające z zastosowania dazatynibu we wnioskowanym wskazaniu [REDACTED]

są wyższe od analogicznych kosztów dla schematu FLAM (86 532 PLN).

Koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy

Wnioski końcowe

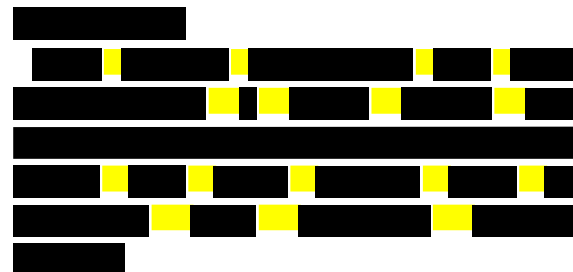
Wyniki analizy ekonomicznej dowodzą, że wprowadzenie programu lekowego dla dazatynibu jest kosztowo opłacalne w świetle obowiązującego ustawowego progu opłacalności. Należy jednak



Analiza wrażliwości

analiza wrażliwości generalnie potwierdziła wnioski płynące z analizy podstawowej. Największy wzrost kosztu uzyskania roku życia miał miejsce przy skróceniu horyzontu czasowego (do 3 lat; należy podkreślić, że jest to jednak okres zbyt krótki, aby uwzględnić długookresowe przeżycie po przeszczepie).

zastąpieniu FLAM przez dazatynib **wynosi 114 935,90 PLN**, co jest wartością bardzo zbliżoną od ustawowego progu opłacalności (111 381 PLN/LYG).



Analiza wrażliwości

analiza wrażliwości generalnie potwierdziła wnioski płynące z analizy podstawowej. Największy wzrost kosztu uzyskania roku życia skorygowanego o jakość miał miejsce przy skróceniu horyzontu czasowego (do 3 lat; należy jednak podkreślić, że jest to jednak okres zbyt krótki, aby uwzględnić długookresowe przeżycie po przeszczepie).

mieć na uwadze fakt, iż na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeglądu badań zawierających informacje dotyczące jakości życia w populacji dorosłych pacjentów z ostrą

białaczką limfoblastyczną i z obecnością chromosomu Philadelphia nie odnaleziono wartości użyteczności dla analizowanej grupy, co znacznie obniża wiarygodność analizy koszty-użyteczność. W tej sytuacji analiza koszty-efektywność (z zyskanymi latami życia jako miarą efektów klinicznych) powinna stanowić podstawę wnioskowania o opłacalności dazatynibu stosowanego w programie lekowym względem schematu FLAM.

Podsumowując, należy podkreślić, iż dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych dedykowanych do leczenia chorób rzadkich i ultraradkich związane jest z istotnymi ograniczeniami, do których należy niewątpliwie trudność wykazania aktywnego komparatora oraz brak badań klinicznych pozwalających na przeprowadzenie analiz porównawczych. Jednocześnie podkreślić należy, iż przy podejmowaniu decyzji refundacyjnej w odniesieniu do leków sierocych nie należy kierować się wyłącznie tradycyjnie stosowanymi kryteriami (skuteczność, bezpieczeństwo, kosztowa efektywność, dane oparte na dowodach – evidence based data, dostarczenie efektywnej terapii możliwie największej grupie pacjentów). Konieczne jest zorientowanie na dobro pacjenta, jego dostęp do wszystkich możliwych metod leczenia, stan zdrowia oraz ponoszone przez niego koszty w przypadku leków nier refundowanych.

Osoby z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia, które doświadczyły oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii nie mają obecnie, poza dazatynibem, dostępu do innej skutecznej terapii pozwalającej na uzyskanie całkowitej remisji, umożliwiającej przeprowadzenie przeszczepu komórek macierzystych. W związku

z powyższym, metoda leczenia, dająca szansę na lepszą przyszłość pacjentów ze źle rokującą postacią ALL, którą niewątpliwie jest obecność immunofenotypu z obecnością chromosomu Philadelphia, powinna nadal stanowić standardową terapią refundowaną z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia. Powyższe stwierdzenie znajduje uzasadnienie w ustawodawstwie unijnym: „Pacjenci cierpiący na rzadkie stany chorobowe powinni być uprawnieni do takiej samej jakości leczenia jak inni pacjenci”. Biorąc pod uwagę częsty brak alternatywnego sposobu leczenia, decyzja dotycząca refundacji leku sierocego powinna przede wszystkim zależeć od ciężkości przebiegu choroby, obecności zagrożenia życia oraz korzyści zdrowotnych wynikających ze stosowania takiej terapii.

Mając na uwadze rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r. (Dz. U. Nr 137, poz. 1126) w sprawie priorytetów zdrowotnych, wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli oraz zapewnienie uzyskania efektów zdrowotnych o wysokiej wartości efektywności kosztowej, należy oczekiwać, że udostępnienie terapii dazatynibem w populacji chorych, którzy wykazali oporność lub nietolerancję wcześniejszego leczenia, charakteryzującej się wysoką śmiertelnością, wniesie istotną korzyść dla osób o ogromnych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie innej skutecznej metody leczenia. Dla tej specyficznej grupy chorych dazatynib, jako lek o charakterze terapii ratunkowej, stosowanej w ciężkim stadium choroby, wpisuje się w ustanowione priorytety zdrowotne zmniejszania przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych.

4. ANALIZA EKONOMICZNA

4.1. Metodyka

4.1.1. Cel analizy

Niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej rozszerzenia wskazania refundacyjnego dla produktu leczniczego Sprycel® (dazatynib) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL, ang. *acute lymphoblastic leukemia*) z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii.

Stosowanie produktu leczniczego Sprycel® (dazatynib) w dodatkowym wskazaniu, w którym 23 grudnia 2005 roku produkt leczniczy Sprycel® otrzymał status leku sierocznego wnioskowane jest w ramach programu lekowego.

Analizę przeprowadzono na zlecenie firmy *Bristol-Myers Squibb*.

4.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Problem decyzyjny został ustalony zgodnie z projektem opisu programu lekowego [18]

(nazywanego dalej Projektem Programu Lekowego).

Tabela 1.
Problem zdrowotny dla analizy ekonomicznej

Składnik problemu decyzyjnego	Opis składnika problemu decyzyjnego	Komentarz/uzasadnienie
Populacja	Dorośli chorzy na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0) z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii	Populacja zgodna z Projektem Programu Lekowego [18] i Charakterystyką Produktu Leczniczego Sprycel® [7]
Interwencja	Dazatynib podawany w dawce 140 mg na dobę, doustnie. Lekarz prowadzący leczenie może modyfikować dawkowanie leku w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego.	Interwencja zgodna z Projektem Programu Lekowego [18] i i Charakterystyką Produktu Leczniczego Sprycel® [7]
Komparator (technologia opcjonalna)	Dazatynib w ramach chemioterapii niestandardowej	Zarówno w świetle polskich zaleceń [19] oraz opinii eksperta medycznego dazatynib jest obecnie jedyną opcją terapeutyczną w analizowanej populacji

Składnik problemu decyzyjnego	Opis składnika problemu decyzyjnego	Komentarz/uzasadnienie
	FLAM (fludarabina, cytarabina, mitoksantron)	FLAM jest jedną z opcji terapeutycznych w przypadku braku dostępności dazatynibu. W opinii eksperta medycznego w przypadku braku dostępności dazatynibu "Rozważane byłaby eskalacja chemioterapii, farmakoterapia niestandardowa z użyciem inhibitora II generacji nilotynibu, ratunkowa transplantacja allogenicznych komórek krwiotwórczych lub leczenie paliatywne. Wybór interwencji zależałby od stadium zaawansowania choroby, stanu biologicznego i wieku chorego, dostępności dawcy".
Wyniki zdrowotne	Lata życia skorygowane o jakość (QALY*)	Jest to wynik zdrowotny preferowany przez Rozporządzenie w sprawie wymagań minimalnych [3]
	Lata życia (LYG)**	Jest to wynik zdrowotny akceptowalny przez Rozporządzenie w sprawie wymagań minimalnych [3]

* ang. *Quality Adjusted Life-Years*;

** ang. *Life-Years Gained*.

Analiza zasadności nieuwzględnienia nilotynibu w analizie ekonomicznej

W trakcie definiowania problemu decyzyjnego jako jedną z możliwych technologii opcjonalnych dla dazatynibu rozpatrywano nilotynib. Jednakże po analizie przedstawionych poniżej: rekomendacji Prezesa AOTM oraz projektu Ustawy o zmianie ustawy o refundacji leków zdecydowano się nie uwzględniać nilotynibu jako komparatora w analizie ekonomicznej.

W praktyce klinicznej produkt leczniczy Tasigna® (nilotynib) jest technologią medyczną możliwą do zastosowania u pacjentów chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną. Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia w okresie od stycznia 2012 r. do końca czerwca 2013 r. wpłynęło 5 wniosków (3 w 2012 r. oraz 2 w 2013 r.) o finansowanie nilotynibu we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna w ramach chemioterapii niestandardowej, ostatecznie wydano 3 zgody (1 w 2012 r. oraz 2 w 2013 r.) [13].

Zgodnie z zapisami art. 1. ust. 1 pkt 32 Projektu Ustawy o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw (projekt z dnia 18 września 2013 r. [12]) zapisy art. 40b ust. 3 pkt 2 i 3 Ustawy o refundacji dopuszczają stosowanie leku w ramach programu dostępu poza wskazaniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Jednocześnie – zgodnie z zapisami rzeczonego Projektu Ustawy – według zapisów art. 40d. ust. 2 i 3 Ustawy o refundacji objęcie świadczeniobiorcy¹ programem dostępu zależne jest od spełnienia warunków zawartych w rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, o których mowa w art. 31.c ust. 7 Ustawy o świadczeniach:

- w sytuacji wydania przez Prezesa Agencji rekomendacji w sprawie zasadności zakwalifikowania danego świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia gwarantowanego

¹ Zgoda na objęcie świadczeniobiorcy programem dostępu byłaby wydawana przez dyrektora oddziału wojewódzkiego Fundusz.

(art. 31.c ust. 7 pkt 1 Ustawy o świadczeniach), wydawana jest zgoda na objęcie świadczeniobiorcy programem dostępu (art. 40d. ust. 2 Ustawy o refundacji według zapisów Projektu Ustawy);

- w sytuacji wydania przez Prezesa Agencji rekomendacji w sprawie niezasadności zakwalifikowania danego świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia gwarantowanego (art. 31.c ust. 7 pkt 2 Ustawy o świadczeniach), wydawana jest odmowa udzielenia zgody na objęcie świadczeniobiorcy programem dostępu (art. 40d. ust. 3 Ustawy o refundacji według zapisów Projektu Ustawy).

Projekt Ustawy o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw (projekt z dnia 18 września 2013 r.) jest najaktualniejszym aktem prawnym pozwalającym prognozować na akceptowalnie wiarygodnym poziomie przyszłą sytuację prawną w zakresie obecnie stosowanej chemioterapii niestandardowej. W związku z powyższym można przyjąć, że rekomendacja negatywna Prezesa Agencji dotycząca finansowania ze świadczeń publicznych nilotynibu u chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną [13,14] stanowić będzie podstawę do wydawania odmowy udzielenia zgody na objęcie świadczeniobiorcy programem dostępu. Powyższe pozwala przyjąć, że nilotynib nie będzie (co najmniej do chwili wydania pozytywnej Rekomendacji Prezesa Agencji) technologią medyczną finansowaną w ostrej białaczce limfoblastycznej, w związku z czym **nie jest zasadne rozważanie nilotynibu jako technologii opcjonalnej w analizie ekonomicznej**. Należy zaznaczyć, że zgodnie z zapisami art. 70 Ustawy o refundacji nilotynib nie może być aktualnie (stan na 2014 r.) finansowany ze środków publicznych w ramach chemioterapii niestandardowej [1].

4.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych [11] przewiduje się trzy strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

1. Na podstawie wiarygodnej analizy ekonomicznej, badającej rozważany problem decyzyjny (np. wykonanej w innym kraju),
2. Na podstawie aktualnej i wiarygodnej analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny), wykonanej za granicą lub w Polsce,
3. Na podstawie opracowanej uprzednio przez wykonawcę analizy efektywności klinicznej.

Niniejsza analiza ekonomiczna jest nową analizą wykonaną na podstawie opracowanej uprzednio przez wykonawcę analizy efektywności klinicznej [17]. Rzeczona analiza kliniczna, przeprowadzona metodą przeglądu systematycznego, dostarczyła dowodów naukowych odnośnie skuteczności oraz bezpieczeństwa technologii medycznych porównywanych w niniejszej analizie ekonomicznej.

Pozostałymi danymi wejściowymi do modelu były:

- koszty związane ze stanami chorobowymi uwzględnionymi w modelu; koszty zostały oszacowane przez autorów niniejszej analizy w oparciu o aktualne zalecenia kliniczne, opinie eksperta medycznego oraz taryfikatory opłat (zobacz rozdział 4.2.2.2 na str. 33);
- użyteczności stanów chorobowych ujętych w modelu; użyteczności zostały przyjęte w oparciu o przeprowadzony (przez autorów niniejszej analizy) przegląd systematyczny (zobacz rozdziały 1 na str. 120 oraz 1.1 na str. 130).

4.1.4. Perspektywa

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – perspektywa Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu (...) [3] analizę ekonomiczną należy przeprowadzić również z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (Narodowego Funduszu Zdrowia i pacjenta), jednakże mając na uwadze jednostkę chorobową, stan kliniczny pacjentów z populacją docelowej (oporność na leczenie lub nietolerancja na leczenie wcześniejszymi liniami terapii, wysoka śmiertelność oraz częste hospitalizacje), a także ramy organizacyjne leczenia ALL (program lekowy, chemioterapia niestandardowa), należy stwierdzić, że koszty leczenia chorych ponosi Narodowy Fundusz Zdrowia. W bieżącej analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów: chemioterapia, podanie chemioterapii, diagnostyka i monitorowanie leczenia, leczenie działań niepożądanych, przeszczep, monitorowanie po przeszczepie oraz leczenie paliatywne. W ramach prac nad analizą nie zidentyfikowano kosztów z perspektywy pacjenta, które w sposób istotny mogłyby wpłynąć na wynik opracowania. Mając na uwadze powyższe uwarunkowania analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ).

4.1.5. Horyzont czasowy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla horyzontu dożywnotnego pacjenta. Przyjęto, że górna granica wieku w modelu wynosi 100 lat, tj. przebieg życia pacjenta został modelowany do momentu osiągnięcia 100 roku życia.

4.1.6. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych [3].

W ramach analizy wrażliwości rozważano dyskontowanie na poziomie [4]:

- 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych,

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

4.1.7. Technika analityczna

4.1.7.1. Wybór techniki analitycznej

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono dwa porównania z wykorzystaniem następujących technik analitycznych:

1. Sprycel® (dazatynib) finansowany w ramach programu lekowego vs Sprycel® (dazatynib) finansowany w ramach chemioterapii niestandardowej.

Obecnie stosowanie dazatynibu w leczeniu pacjentów z ALL z chromosomem Philadelphia (Ph+) finansowane jest w ramach programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej. Zarówno w świetle polskich zaleceń [19] oraz opinii eksperta medycznego dazatynib jest obecnie jedyną opcją terapeutyczną w analizowanej populacji. W przypadku wprowadzenia programu lekowego powyższa interwencja zostanie przez niego zastąpiona – stąd potrzeba porównania przyszłego programu ze stosowaną do tej pory interwencją. W związku z brakiem dowodów naukowych pozwalających przyjąć, że sposób finansowania dazatynibu wpływa na bezpieczeństwo lub na skuteczność stosowania leku przyjęto, że wyniki zdrowotne dla stosowania dazatynibu w ramach programu lekowego oraz chemioterapii niestandardowej będą sobie równe. W związku z brakiem różnic w wynikach zdrowotnych zasadne jest przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów [3].

2. Sprycel® (dazatynib) finansowany w ramach programu lekowego vs FLAM; analiza koszty-żyteczność oraz analiza koszty-efektywność.

W związku z brakiem publikacji przedstawiających wyniki badań klinicznych bezpośrednio porównujących dazatynib vs FLAM, konieczne było wykorzystanie wyników klinicznych z odrębnych badań klinicznych. W związku z powyższym zasadne było przeprowadzenie modelowania przebiegu życia chorego w analizowanym wskazaniu.

W niniejszej analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu życia pacjenta w analizowanym wskazaniu (szczegółowy opis modelu przedstawiono w rozdziale 4.2.1, str. 20). Wyznaczając przebieg życia pacjenta w modelu, możliwe jest zarówno oszacowanie kosztów jak i wyników zdrowotnych (tj. wyznaczenie zarówno przeżycia ogólnego jak również przeżycia skorygowanego o jakość QALY). Horyzont czasowy w modelu został podzielony na równe okresy czasu zwane długością cyklu (długość cyklu modelu wynosiła 1 miesiąc). Długość cyklu określa przedział czasu w jakim uwzględniona została w modelu możliwość zmiany stanu zdrowia pacjenta (stany zdrowia ujęte w modelu przedstawiono w rozdziale 4.2.1, str. 20). W każdym z cykli modelu pacjent, znajdując się w danym stanie modelu, generuje koszt (wydatki płatnika) oraz efekt (1 miesiąc życia w przypadku analizy koszty-efektywność oraz jeden miesiąc życia skorygowany o jakość w przypadku analizy koszty-żyteczność). Technologie medyczne różniące się skutecznością i bezpieczeństwem skutkują różnym przebiegiem choroby, co w modelu przekładać się może na różne prawdopodobieństwa przechodzenia pomiędzy stanami modelu. Po upływie horyzontu

czasowego koszty oraz wyniki zdrowotne są sumowane oddzielnie dla każdej z technologii medycznych. Zsumowane wartości wykorzystywane są do wyznaczenia wyników inkrementalnych (tj. wyników obejmujących porównanie kosztów oraz wyników zdrowotnych ocenianej technologii medycznej z technologią opcjonalną).

Wynikiem analizy minimalizacji kosztów jest różnica pomiędzy kosztami (tzw. koszt inkrementalny) stosowania produktu leczniczego Sprycel® w ramach programu lekowego (interwencja) oraz kosztami stosowania produktu leczniczego Sprycel® w ramach chemioterapii niestandardowej (komparator). Różnicę kosztów obliczono według następującej standardowej formuły matematycznej:

$$\text{Koszt inkrementalny} = \text{koszt}_{(\text{dazatynib w programie lekowym})} - \text{koszt}_{(\text{komparator})}$$

Zasadniczym aspektem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Zestawienie wyników kosztowych oraz wyników zdrowotnych dla porównywanych technologii medycznych pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik koszty-efektywność (ICER, ang. *incremental cost-effectiveness ratio*) oraz koszty-użyteczność (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*). Współczynnik ICER wyraża koszt, w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnym, uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu opcjonalnej technologii medycznej przez dazatynib finansowany w ramach programu lekowego. Współczynnik ICUR wyraża koszt, w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnym, uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu opcjonalnej technologii medycznej przez dazatynib finansowany w ramach programu lekowego. Współczynniki ICER oraz ICUR obliczono według następującej standardowej formuły matematycznej:

$$\text{ICUR / ICER} = \frac{\text{koszt}_{(\text{dazatynib w programie lekowym})} - \text{koszt}_{(\text{komparator})}}{\text{wynik zdrowotny}_{(\text{dazatynib w programie lekowym})} - \text{wynik zdrowotny}_{(\text{komparator})}}$$

gdzie wynik zdrowotny oznacza: lata życia w przypadku analizy koszty-efektywność oraz lata życia skorygowane o jakość w przypadku analizy koszty-użyteczność.

4.1.7.2. Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę wrażliwości (jednokierunkową i wielokierunkową), oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu związanych z kosztami, efektami, metodyką i założeniami oraz ich wpływ na wyniki i wnioski analizy.

4.1.7.3. Walidacja wewnętrzna modelu

Przeprowadzenie walidacji wewnętrznej modelu służy uniknięciu błędów w strukturze modelu oraz błędów w obliczeniach przeprowadzanych przez model.

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu.

4.1.7.4. Walidacja konwergencji

Przeprowadzenie walidacji konwergencji ma na celu zestawienie wyników modelowania z wynikami innych analiz ekonomicznych oraz dyskusję ewentualnych podobieństw lub różnic w metodykach modelowania.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem dazatynibu w analizowanym wskazaniu. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną analizę ekonomiczną *AWMSG 2007*, oceniającą dazatynib w dawce 70 mg ×2 razy/dobę w porównaniu z imatynibem w dawce 400 mg × 2 razy/dobę [15]. Szczegółowy opis odnalezionej publikacji przedstawiono w rozdziale 8.5 na str. 128. W publikacji *AWMSG 2007* przedstawione zostały jedynie wyniki w postaci różnicy wyników zdrowotnych (QALY), różnicy kosztów oraz kosztu uzyskania roku życia skorygowanego o jakość. W związku z powyższym nie było możliwe zestawienie wyników niniejszej analizy z wynikami odnalezionej analizy *AWMSG 2007* [15].

4.1.7.5. Walidacja zewnętrzna

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

W publikacji *Lilly 2012*, oceniającej efektywność kliniczną dazatynibu, przedstawiono analizę przeżycia ogólnego w postaci krzywych Kaplana-Meiera w horyzoncie 26 miesięcy [28]. Dane szcztane z wykresu wskazują, że w 24 miesiącu żyło 11% pacjentów. W niniejszej analizie ekonomicznej, przeprowadzone modelowanie wskazuje, że do 24. miesiąca dożyło 10% pacjentów (dane dostępne w modelu w arkuszu *Markow_Das_PL*, w komórce arkusza *S35*), co jest wartością zbliżoną do wartości z publikacji *Lilly 2010* [28].

Dla schematu FLAM nie odnaleziono danych mogących posłużyć walidacji zewnętrznej.

4.2. Model decyzyjny

4.2.1. Opis modelu

W celu oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania porównanych technologii medycznych przeprowadzono modelowanie przebiegu życia pacjenta w rozważanym wskazaniu. Model (służący modelowaniu przebiegu życia) został skonstruowany w skoroszybie kalkulacyjnym oprogramowania Microsoft Office Excel® 2007 z wykorzystaniem języka programowania Visual Basic for Application (plik *Sprycel_ALL_Ph+_Modele.xlsm*) z wykorzystaniem języka programowania VBA (*Visual Basic for Application*).

Technika modelowania została wykorzystana w celu:

- przełożenia wyników badań eksperymentalnych na praktykę kliniczną,
- oceny długoterminowych kosztów oraz wyników zdrowotnych wśród pacjentów z odpowiedzią na leczenie, u których przeprowadzony został przeszczep komórek krwiotwórczych; badania kliniczne włączone do analizy klinicznej nie oceniały długoterminowego wpływu przeszczepienia na przeżycie pacjenta.

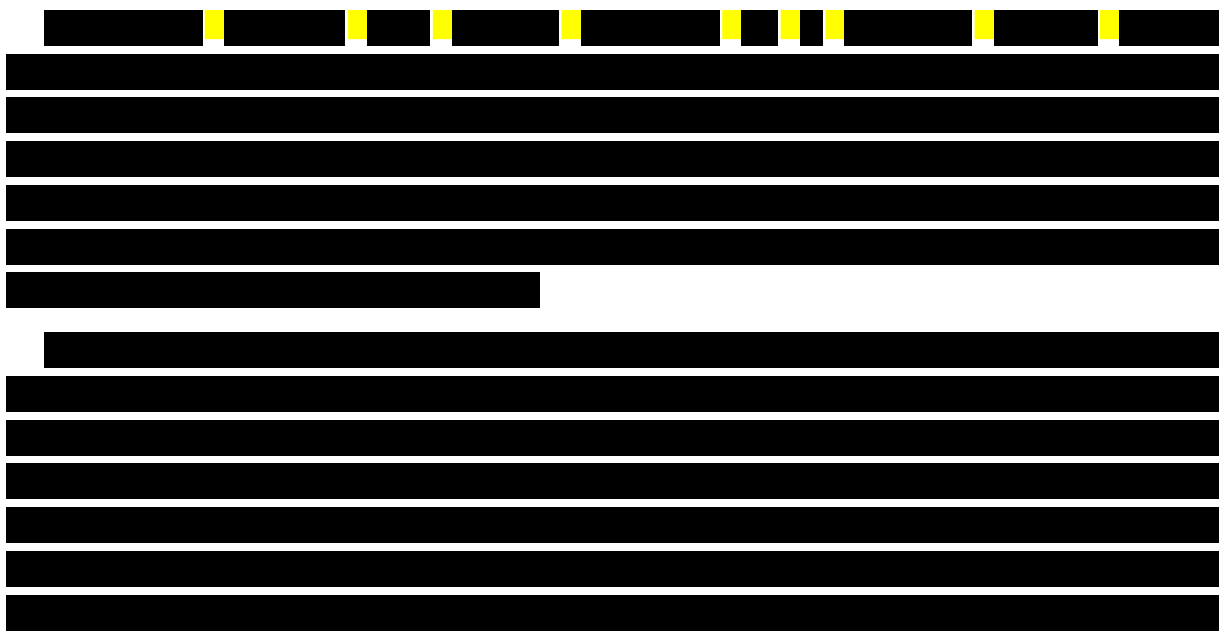
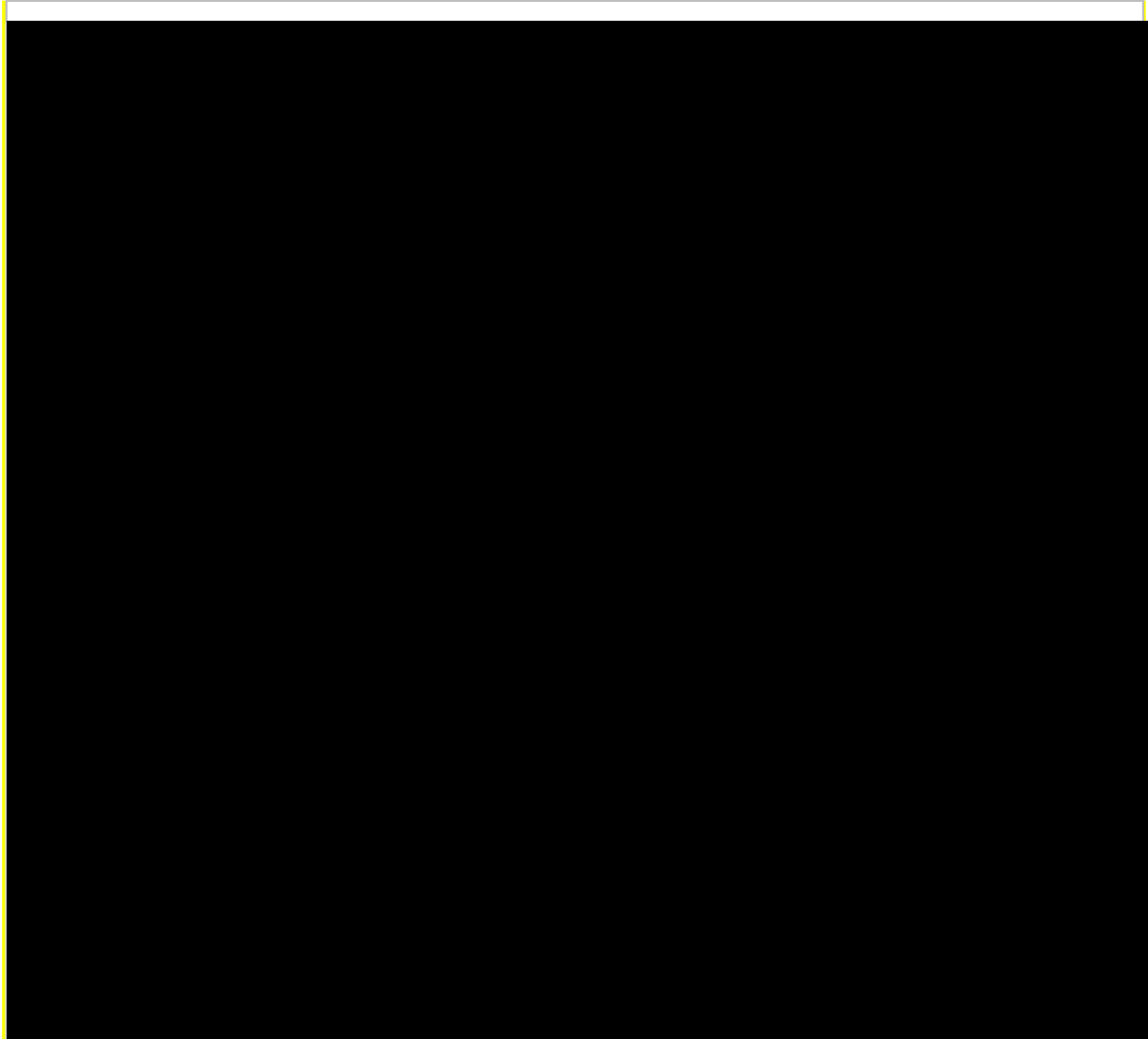
W modelu zastosowanym w niniejszej analizie wykorzystane zostały wyniki międzynarodowych badań klinicznych oraz dane o zużytych zasobach i kosztach jednostkowych odpowiadających praktyce klinicznej w Polsce i polskim warunkom ekonomicznym. Wykorzystanie międzynarodowych danych klinicznych było możliwe, ponieważ w przeciwieństwie do danych ekonomicznych, wyniki badań klinicznych w przypadku większości chorób nie są uważane za specyficzne dla danego kraju.

Modelowanie przeprowadzono w oparciu o opracowany Model Markowa, uwzględniający stany zdrowia związane z modelowanymi przebiegiem życia. Strukturę modelu Markowa przyjęto w oparciu o możliwy przebieg życia pacjenta z ALL Ph+ [19, 20, 21]. Cechą modelu Markowa jest modelowanie przebiegu życia z uwzględnieniem rozłącznych stanów zdrowia (tj. w danym momencie pacjent może znajdować się wyłącznie w jednym stanie modelu).



Schemat modelu Markowa z przedstawieniem dopuszczalnych przejść pomiędzy stanami zdrowotnymi modelu przedstawiono poniżej (patrz Rysunek 1).

Rysunek 1.
Struktura modelu Markowa



4.2.2. Parametry modelu

4.2.2.1. Dane dotyczące skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Dane dotyczące skuteczności leczenia z zastosowaniem dazatynibu oraz schematu FLAM przyjęto w oparciu badania włączone do analizy klinicznej, przeprowadzone metodą przeglądu systematycznego [17]. Inne publikacje uwzględnione w analizie ekonomicznej dotyczące skuteczności innych stanów modelu zostały odnalezione w trakcie wyszukiwania niesystematycznego.

W analizie klinicznej odnaleziono 7 publikacji przedstawiających wyniki badań klinicznych oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania dazatynibu u chorych na ALL Ph+ w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii [28,29,30,31,32,33,34]. Jedynie publikacja *Lilly 2010* [28] przedstawiała wyniki w populacji stosującej dawkę 140 mg raz na dobę, tj. dawkę zgodną z Charakterystyką produktu leczniczego [7] (zgodnie z projektem programu lekowego dawka może być modyfikowana [18]). Na podstawie powyższego w modelu dla dazatynibu wykorzystano wyniki przedstawione w publikacji *Lilly 2010* [28]. W związku z brakiem dowodów naukowych pozwalających przyjąć, że sposób finansowania dazatynibu wpływa na bezpieczeństwo lub na skuteczność stosowania dazatynibu, dla skuteczności dazatynibu stosowanego w ramach proponowanego programu lekowego i dazatynibu stosowanego w ramach programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej przyjęto te same dane dotyczące skuteczności.

W analizie klinicznej odnaleziono 3 badania oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania schematu FLAM [36,37,38]. W niniejszej analizie ekonomicznej uwzględniono wyniki z publikacji *Giebel 2006* [36], jako jedynej publikacji, w której podano informacje o odsetku pacjentów z Ph+. Do badania *Giebel 2006* włączono pacjentów z opornością (*refractory*) na wcześniejsze schematy leczenia lub z nawrotem choroby (*relapsed*) przy czym jedynie u 28% (14 spośród 50) pacjentów wyróżniono Ph+. Dodatkowo należy zaznaczyć, że badanie *Giebel 2006* zostało przeprowadzone w latach 2002-2004, gdy imatynib nie był powszechnie stosowany w Polsce, wobec czego populacja uwzględniona w badaniu *Giebel 2006* (nawet po co najmniej jednym nawrocie choroby lub stwierdzeniu co najmniej jednej oporności na leczenie) mogła

cechować się znacząco lepszym rokowaniem niż populacja włączona do badania *Lilly 2010*, gdzie włączano pacjentów po niepowodzeniu leczenia imatynibem, lekiem znacząco wpływającym na wydłużenie przeżycia pacjentów z ALL Ph+ [40]. W związku z powyższym zdecydowano o skalibrowaniu krzywych przeżycia dla schematu FLAM, tak aby krzywe przeżycia w znacznie większym stopniu odpowiadały populacji po niepowodzeniu imatynibem. Przeprowadzenie analizy ekonomicznej bez kalibracji sprawiłoby, że obliczony zostałby koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu schematu FLAM w populacji ogólnej ALL przez dazatynib w populacji ALL Ph+, co z metodologicznego punktu widzenia czyniłoby analizę ekonomiczną bezużyteczną (w analizie ekonomicznej należy porównywać technologie medyczne zastosowane w identycznych - albo przynajmniej bardzo zbliżonych – populacjach [4]).

Tabela 2 przedstawia opisy parametrów modelu dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa.

Tabela 2.
Dane kliniczne dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa przyjęte w modelu

Punkt końcowy	Definicja punktu końcowego	Wykorzystanie w modelu / uzasadnienie wykorzystania	Wyniki szczegółowe	Źródło
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Punkt końcowy	Definicja punktu końcowego	Wykorzystanie w modelu / uzasadnienie wykorzystania	Wyniki szczegółowe	Źródło
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Punkt końcowy	Definicja punktu końcowego	Wykorzystanie w modelu / uzasadnienie wykorzystania	Wyniki szczegółowe	Źródło
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Punkt końcowy	Definicja punktu końcowego	Wykorzystanie w modelu / uzasadnienie wykorzystania	Wyniki szczegółowe	Źródło
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Punkt końcowy	Definicja punktu końcowego	Wykorzystanie w modelu / uzasadnienie wykorzystania	Wyniki szczegółowe	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Punkt końcowy	Definicja punktu końcowego	Wykorzystanie w modelu / uzasadnienie wykorzystania	Wyniki szczegółowe	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Punkt końcowy	Definicja punktu końcowego	Wykorzystanie w modelu / uzasadnienie wykorzystania	Wyniki szczegółowe	Źródło
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Punkt końcowy	Definicja punktu końcowego	Wykorzystanie w modelu / uzasadnienie wykorzystania	Wyniki szczegółowe	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Punkt końcowy	Definicja punktu końcowego	Wykorzystanie w modelu / uzasadnienie wykorzystania	Wyniki szczegółowe	Źródło
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

4.2.2.2. Analiza kosztów

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- Koszty chemioterapii: dazatynib w programie lekowym, dazatynib w programie terapeutycznym chemioterapia niestandardowa, schemat FLAM,
- Koszty podania chemioterapii,
- Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- Koszty leczenia działań niepożądanych,
- Koszty przeszczepu,
- Koszty chemioterapii po przeszczepie,
- Koszty monitorowania po przeszczepie,
- Koszty po progresji choroby (opieki paliatywnej).

4.2.2.2.1 Ceny i limity finansowania produktu leczniczego Sprycel® w ramach programu lekowego

Obecnie produkt leczniczy Sprycel® jest refundowany w Polsce w ramach programu lekowego Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.1), dla grupy pacjentów w wieku powyżej 18 lat, z rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia (Ph+). [41]

W bieżącej analizie uwzględniono ceny i limity finansowania produktu leczniczego Sprycel® z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.53) [41].

Tabela 3.
Ceny i limity finansowania produktu leczniczego Sprycel® (dazatynib)

Nazwa, postać, dawka leku, zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
Sprycel, tabl. powł., 20 mg × 60 tabl. (but.)	5909990621323	1059.0, Dazatynib	5 603,88	5 884,07	5 884,07	bezpłatne	0
Sprycel, tabl. powł., 50 mg × 60 tabl. (but.)	5909990621354		14 009,72	14 710,21	14 710,21		0
Sprycel, tabl. powł., 100 mg × 30 tabl. (but.)	5909990671601		14 009,72	14 710,21	14 710,21		0

Nazwa, postać, dawka leku, zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
Sprycel, tabl. powł., 80 mg × 30 tabl. (but.)	5909990818631		11 207,76	11 768,15	11 768,15		0
Sprycel, tabl. powł., 140 mg × 30 tabl. (but.)	5909990818655		19 613,61	20 594,29	20 594,29		0

Tabela sporządzona na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [41].

W poniższej tabeli przedstawiono średni koszt za 1 mg dazatynibu w podziale na opakowania produktu leczniczego Sprycel®.

Tabela 4.
Średni koszt za 1 mg dazatynibu w podziale na opakowania produktu leczniczego Sprycel® (dazatynib)

Opakowanie	EAN	Liczba mg /opakowanie	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Kwota refundacji / 1mg* [PLN]	Średnia kwota refundacji za 1 mg [PLN]	Miesięczna kwota refundacji* [PLN]
Sprycel, tabl. powł., 20 mg	5909990621323	1 200	5 884,07	4,9034	4,9034	20 880,31
Sprycel, tabl. powł., 50 mg	5909990621354	3 000	14 710,21	4,9034		
Sprycel, tabl. powł., 100 mg	5909990671601	3 000	14 710,21	4,9034		
Sprycel, tabl. powł., 80 mg	5909990818631	2 400	11 768,15	4,9034		
Sprycel, tabl. powł., 140 mg	5909990818655	4 200	20 594,29	4,9034		

* iloraz wysokości limitu finansowania i liczby mg w opakowaniu;

** koszt terapii jednego pacjenta; iloczyn średniej dawki za 1 mg, mediany dawki dazatynibu (140 mg/dobę [28]) oraz średniej liczby dni w miesiącu (365/12).

Średnia miesięczna kwota refundacji dazatynibu wynosi **20 880,31 PLN**. Świadczeniobiorca nie partycypuje w koszcie dazatynibu.

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

4.2.2.2.3 Ceny i limity finansowania produktu leczniczego Sprycel® w ramach chemioterapii niestandardowej

W niniejszej analizie ekonomicznej przyjęto, że w ramach programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej ceny i limity finansowania produktu leczniczego Sprycel® są równe taryfikatorom z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie

wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [41].

4.2.2.2.4 Koszty leków wchodzących w skład schematu FLAM

Dawkowanie schematu FLAM przyjęto w oparciu o dawkowanie opisane w publikacji *Giebel 2006* [36].

Tabela 7.
Schemat dawkowania schematu FLAM

Schemat leczenia	Dawkowanie substancji wchodzących w skład schematu leczenia	Źródło danych
Dawkowanie schematu FLAM	Fludarabina: 15 mg/m ² (30-min infuzje) co 12 h w dniach 1, 2, 8, i 9 AraC (cytarabina): 100 mg/m ² (45-min infuzje) co 3 h w dniach 1, 2, 8, i 9 Mitoxantrone: 10 mg/m ² (20-min infuzje) w dniu 3 i 10.	<i>Giebel 2006</i> [36]

Zgodnie z danymi z publikacji *Giebel 2006* [36] podanie schematu FLAM wiązało się z długim okresem hospitalizacji (mediana 35 dni) oraz wystąpieniem intensywnej leukopenii u wszystkich pacjentów, dodatkowo 16% pacjentów zmarło z powodu niedokrwistości aplastycznej. Biorąc pod uwagę stan kliniczny tej grupy pacjentów w analizie przyjęto, że koszt podania schematu FLAM jest rozliczany w ramach grupy JGP S01 „Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż.”, która zgodnie z katalogiem NFZ obejmuje wdrożenie leczenia (indukcję) oraz reindukcję (Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. [55]).

Hospitalizacja związana z podaniem schematu FLAM obejmuje nie tylko koszty fludarabiny, cytarabiny oraz mitoxantronu, lecz także zawiera w sobie koszty diagnostyki pacjentów, monitorowania terapii, podania wlewów, a także leczenia działań niepożądanych związanych z leczeniem. W celu uwzględnienia wszystkich wymienionych kategorii kosztów, wyznaczając koszt całkowity hospitalizacji odwołano się do Statystyk JGP Narodowego Funduszu Zdrowia [64], w których podano średni koszt związany z rozliczeniem hospitalizacji w ramach grupy S01, zawierający nie tylko średni koszt dla grupy JGP, lecz także koszt procedur sumowanych, takich jak chemioterapia, pobyt w Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii czy przetoczenie preparatów krwi i innych substancji. Zgodnie z danymi NFZ średnia wartość hospitalizacji dla grupy Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż. w 2013 roku wyniosła 49 562,68 PLN [64]. Podsumowanie kosztu hospitalizacji związanej z podaniem schematu FLAM zostało przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 8.

Koszt schematu FLAM: substancje czynne, podanie chemioterapii, diagnostyka i monitorowanie pacjentów oraz leczenie działań niepożądanych

Kategoria kosztów	Grupa JGP*	Kod *	Średnia wartość grupy [PLN]**	Średnia wartość hospitalizacji [PLN]**
Schemat FLAM: substancje czynne, podanie chemioterapii, diagnostyka i monitorowanie pacjentów oraz leczenie działań niepożądanych	S01 INTENSYWNE LECZENIE OSTRYCH BIAŁACZEK > 17 R.Ż	5.51.01.0016001	30 129,37	49 562,68 ***

* Zgodnie z Załącznikiem nr 1 do zarządzenia Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. [55]

** na podstawie Statystyk JGP Narodowego Funduszu Zdrowia [64]

*** koszt zawiera procedury sumowane z grupą JGP takie jak: chemioterapia, dializy, leczenie żywieniowe, pobyt w Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii, przetoczenie preparatów krwi i innych substancji, programy lekowe i inne („pozostałe świadczenia”) [64]

Reportowane dane NFZ wskazują na medianę długości hospitalizacji 33 dni, natomiast udział pacjentów z ALL w całkowitej liczbie hospitalizacji rozliczanych w ramach grupy JGP S01 wyniósł 17,53%, co stanowi drugie najczęściej występujące rozpoznanie po ostrej białaczce szpikowej (69,18% przypadków) [64], a więc chorobie z podobnymi objawami klinicznymi jak ALL [60]. Należy zatem stwierdzić, że wykorzystane w analizie dane NFZ w wiarygodny sposób wyznaczają koszt hospitalizacji związanej z podaniem schematu FLAM.

Po zakończeniu hospitalizacji (1 pełny cykl terapii schematem FLAM) pacjenci, w przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie kwalifikowani są do przeszczepu, natomiast w przypadku progresji leczenia paliatywnie.

4.2.2.2.5 Koszty podania leków: dazatynib

Przyjęto, że podanie dazatynibu wiąże się z poradą ambulatoryjną niezależnie od formy finansowania (chemioterapia, program lekowy; w opinii eksperta medycznego, dazatynib tak właśnie jest podawany). Poniższa tabela przedstawia koszty jednostkowe świadczeń w ramach których następuje podanie dazatynibu.

Tabela 9.

Koszty jednostkowe świadczeń w ramach których następuje podanie dazatynibu

Kod świadczenia	Forma finansowania a schematu leczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa [pkt]	Cena punktu rozliczeniowego [PLN/pkt]	Koszt jednostkowy ¥ [PLN]
5.08.07.0000004	Programy lekowe	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu* [47]	2	52 [44]	104,00
5.08.05.0000007	Chemioterapia	porada ambulatoryjna związana z chemioterapią** [48]	2		104,00

* dazatynib w ramach programu lekowego;

** dazatynib w ramach programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej;

¥ iloczyn wartości punktowej i ceny punktu rozliczeniowego.

W analizie przyjęto, że pacjenci leczeni dazatynibem otrzymują lek w ramach porady ambulatoryjnej, która ma miejsce raz w miesiącu (w analizie wrażliwości testowano scenariusz z czterema poradami ambulatoryjnymi na miesiąc).

4.2.2.2.6 Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia

Przyjęto, że monitorowanie stanu pacjenta stosującego dazatynib w ramach programu lekowego odbywać się będzie w ramach świadczenia *Diagnostyka w programie leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii*, w ramach którego wykonywane są badania przeprowadzane przy kwalifikacji oraz monitorowanie leczenia. Świadczenie to zostanie utworzone po wprowadzeniu programu lekowego. W celu oszacowania kosztu przyjęto, że będzie on równy kosztom diagnostyki w obecnie funkcjonujących programach leczenia szpiczaka plazmatyczno-komórkowego oraz przewlekłej białaczki szpikowej. Roczny ryczałt za diagnostykę rozliczany jest proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie.

W przypadku stosowania dazatynibu w ramach chemioterapii niestandardowej przyjęto, że badania diagnostyczne przeprowadzane na początku leczenia rozliczane są w ramach świadczenia *„kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych”*. Monitorowanie terapii realizowane jest z kolei poprzez świadczenie *„okresowa ocena skuteczności chemioterapii”*, raz w miesiącu, jako kompleksowe świadczenie składające się z porady specjalistycznej oraz wykonywanych w trakcie tej porady badań laboratoryjnych lub obrazowych.

Poniższa tabela przedstawia charakterystykę świadczeń sprawozdawanych dla diagnostyki i monitorowania terapii dazatynibem.

Tabela 10.
Koszty jednostkowe świadczeń w ramach których przeprowadzana jest diagnostyka i monitorowanie pacjentów (dazatynib)

kod świadczenia	Interwencja	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa [pkt]	Cena punktu rozliczeniowego [PLN/pkt]	Koszt jednostkowy [PLN]
5.10.00.0000041	Dazatynib w programie chemioterapii niestandardowej (jednorazowo przy rozpoczęciu terapii)	Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych [49]	45	10 [44]	450,00
5.08.05.0000008	Dazatynib w programie chemioterapii niestandardowej (raz na miesiąc)	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii [50]	5	52 [44]	260,00
Zostanie utworzone po wprowadzeniu programu lekowego	Dazatynib w programie lekowym (ryczałt roczny)	Diagnostyka w programie leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej*	54*	52* [44]	325,00

* koszt został oszacowany na podstawie wyceny punktowej obecnie obowiązujących świadczeń: 5.08.08.0000019 (Diagnostyka w programie leczenia szpiczaka plazmatyczno-komórkowego (plazmocytozowego)) oraz 5.08.08.0000020 (Diagnostyka w programie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej) [57];

¥ iloczyn wartości punktowej i ceny punktu rozliczeniowego.

4.2.2.2.7 Koszt przeszczepu (alloHSCT)

Koszty przeszczepu przyjęto w oparciu o koszty oszacowane w analizie ekonomicznej ocenianej przez Agencję Oceny Technologii Medycznych (202 656,61 PLN) [53]. Koszty zostały oszacowane w oparciu katalogi świadczeń gwarantowanych oraz dane z rejestru Poltransplant.

Chorzy po przeszczepie komórek krwiotwórczych powinni pozostawać pod stałą opieką ośrodka transplantacyjnego do chwili osiągnięcia, co najmniej częściowej regeneracji układu krwiotwórczego [29]. W analizie przyjęto, że wizyta wraz z badaniami związanymi z monitorowaniem stanu zdrowia pacjentów (morfologia, kontrola funkcji nerek i wątroby) będzie rozliczana, jako świadczenie specjalistyczne 2-go typu w poradni transplantologicznej (konieczne wykazanie, co najmniej 3 procedur z listy W1).

Tabela 25
Koszt wizyty w poradni transplantologicznej

Nazwa grupy systemu Jednorodnych Grup Pacjentów realizowanych w trybie ambulatoryjnym	Wycena punktowa	Wartość punktu* [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Źródła danych
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	10,96	76,72	[24, 54, 55]

* średnia cena punktu z wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2014 w zakresie ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych - świadczenia w zakresie transplantologii [26]; #koszt ponosi jedynie płatnik publiczny (NFZ).

4.2.2.2.8 Koszt leczenia paliatywnego

W stanie modelu „Przeżycie po progresji” został uwzględniony koszt leczenia paliatywnego. Według zapisów Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu opieki paliatywnej i hospicyjnej, świadczenia opieki paliatywnej i hospicyjnej to wszechstronna, całościowa opieka nad świadczeniobiorcami chorującymi na nieuleczalne, niepoddające się leczeniu przyczynowemu, postępujące choroby. Celem opieki paliatywnej jest zapobieganie bólowi i innym objawom somatycznym oraz ich uśmierzenie, łagodzenie cierpień psychicznych, duchowych i socjalnych [42]. W niniejszej analizie założono, że pacjenci są leczeni paliatywnie w hospicjach domowych lub w oddziałach medycyny paliatywnej lub hospicjum stacjonarnym. W modelu koszty takiego leczenia są jednakowe, niezależnie od uwzględnionej opcji terapeutycznej i rozważanego scenariusza.

Charakterystyka świadczeń z Katalogu świadczeń w opiece paliatywnej i hospicyjnej została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 11
Charakterystyka świadczeń w opiece paliatywnej i hospicyjnej

Nazwa komórki organizacyjnej	Nazwa zakresu świadczeń	Kod zakresu świadczeń	Jednostka rozliczeniowa zakresu świadczeń	Średni koszt osobodnia** [PLN]
Hospicjum domowe	Świadczenia w hospicjum domowym	15.2180.027.04	osobodzień	42,36
Oddział medycyny paliatywnej/ hospicjum stacjonarne	Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/ hospicjum stacjonarnym	15.4180.021.04	osobodzień	215,01

* na podstawie Załącznika nr 1 do Zarządzenia nr 79/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 listopada 2011 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna („Katalog świadczeń w opiece paliatywnej i hospicyjnej” [43];

** na podstawie średniego kosztu osobodnia dla wszystkich placówek w Polsce w ramach kontraktu z NFZ [44].

Średni koszt jednego osobodnia w hospicjum stacjonarnym oraz domowym wynosi, odpowiednio: 215,01 PLN oraz 42,36 PLN [43, 44]. W oparciu o kontrakty zawarte przez oddziały NFZ, które to umowy dotyczą realizacji świadczeń w hospicjach stacjonarnych oraz hospicjach domowych [44], założono, że 82% pacjentów będzie korzystać z opieki w hospicjum domowym, pozostała część będzie leczona w oddziale medycyny paliatywnej. W oparciu o powyższe dane oszacowany 30-dniowy koszt opieki paliatywnej kształtuje się na poziomie 2 203,11 PLN, przy czym całość kosztów ponosi płatnik publiczny (NFZ).

4.2.2.2.9 Koszty leczenia działań niepożądanych

Koszty leczenia działań niepożądanych oszacowano na podstawie:

- Wyników badań klinicznych włączonych do analizy ekonomicznej (*Lilly 2010* [28] dla dazatynibu oraz Giebel [36] dla FLAM);
- Zarządzeń Prezesa NFZ: dotyczy świadczeń szpitalnych oraz porad ambulatoryjnych.

W analizie ekonomicznej uwzględniono działania niepożądane o stopniu nasilenia 3-4 w skali NCICTC (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia przedstawiono w tabelach znajdujących się w załączniku (rozdział Dane kliniczne dotyczące występowania działań niepożądanych).

W analizie założono, że działania niepożądane występują po rozpoczęciu terapii i wtedy następuje ich leczenie. W przypadku pacjentów, u których zdarzenia te utrzymują się pomimo zastosowanych interwencji, następuje przerwanie chemioterapii. W związku z powyższym koszt leczenia działań niepożądanych został uwzględniony w analizie jednorazowo, w pierwszym cyklu.

W przypadku podania schematu FLAM, wymagającego przeprowadzania infuzji, przyjęto, że podanie cytostatyków odbywa się w ramach hospitalizacji. Ponieważ pacjenci są hospitalizowani przez cały cykl chemioterapii oraz po jego zakończeniu, (mediana długości hospitalizacji w badaniu *Giebel 2006* [36] wynosi 35 dni), w analizie założono, że koszty leczenia działań niepożądanych zawarte są w koszcie hospitalizacji (grupa JGP S01) i dlatego nie stanowią w analizie odrębnej kategorii.

Dla ramienia dazatynibu koszt leczenia poszczególnych działań niepożądanych oszacowano jako iloczyn odsetka pacjentów z działaniem niepożądanym i kosztu leczenia tego zdarzenia. Należy podkreślić, że raportowane w badaniu *Lilly 2010* [28] częstości wystąpień dotyczą poszczególnych zdarzeń rozpatrywanych niezależnie. Przykładowo dla grupy z leukemiami u 35% pacjentów zaobserwowano anemię, u 52,5% leukocytopenię, u 65% neutropenię, a u 70% trombocytopenię. W praktyce klinicznej dla sporej grupy chorych rozliczenie kosztów leczenia tych zdarzeń zostanie wykonane w ramach jednej hospitalizacji, podczas gdy w analizie każdemu z nich przyporządkowano osobny koszt. Jest to złożenie o charakterze konserwatywnym.

W tabelach poniżej przedstawiono koszty hospitalizacji oraz porady ambulatoryjnej związanych z leczeniem działań niepożądanych stopnia ≥ 3 dla ramienia dazatynibu.

Tabela 12
Leczenie działań niepożądanych – hospitalizacje (dazatynib)

Działanie niepożądane	Grupa JGP*	Kod świadczenia*	Wycena punktowa świadczenia	Koszt jednostkowy [PLN]**
Anemia	S04	5.51.01.0016004	15	780,00
Biegunka	P12	5.51.01.0014012	30	1 560,00
Duszność	D37	5.51.01.0004037	36	1 872,00
Gorączka neutropeniczna	S55	5.51.01.0016055	27	1 404,00
Infekcje***	D47	5.51.01.0004047	37	1 924,00
Krwawienie z przewodu pokarmowego	F66	5.51.01.0006066	26	1 352,00
Leukocytopenia	S07	5.51.01.0016007	6	312,00
Neutropenia	S07	5.51.01.0016007	6	312,00
Trombocytopenia	S04	5.51.01.0016004	15	780,00
Wysięk opłucnowy	D26	5.51.01.0004026	53	2 756,00
Zapalenie żołądka	F16	5.51.01.0006016	37	1 924,00

* na podstawie Załącznika nr 1 do zarządzenia Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. [55];

** przyjęto cenę punktu rozliczeniowego równą 52,00 PLN [44].

*** z uwagi na fakt, że w badaniu klinicznym nie podano szczegółowo, jakiego typu infekcje występowały u badanych pacjentów, w niniejszej analizie założono, że jest to powikłane zapalenie płuc wymagające leczenia w warunkach szpitalnych

Tabela 13.
Leczenie działań niepożądanych – porady ambulatoryjne (dazatynib)

Działanie niepożądane	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa świadczenia	Koszt jednostkowy [PLN] *
Nudności	5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu* [47]	2	104,00

* przyjęto cenę punktu rozliczeniowego równą 52,00 PLN [44].

Po uwzględnieniu odsetków pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane dla rozpatrywanej kategorii koszt leczenia wynosi 1 817,40 PLN.

4.2.2.3. Użyteczności

W celu odnalezienia wartości użyteczności uwzględnionych stanów zdrowotnych ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) z obecnością chromosomu Philadelphia (Ph+) w populacji dorosłych pacjentów przeprowadzono systematyczny przegląd badań klinicznych dokonując wyszukiwań w bazach medycznych *Embase*, *Medline* przez *PubMed*, *Cohrane* oraz *CRD*. Strategie wyszukiwania oraz wyniki szczegółowo przedstawiono w rozdziale *Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych i użyteczności*. W procesie selekcji odnalezionych publikacji analizowanych w postaci pełnych tekstów kierowano się następującymi kryteriami wykluczenia badań: nieadekwatna populacja, brak użyteczności stanów zdrowia (w publikacjach, w których badano jakość życia pacjentów, lecz nie podano wartości użyteczności), odnalezione wartości użyteczności nie odpowiadają stanom zdefiniowanym w modelu.

Na podstawie publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono wartości użyteczności dla analizowanej populacji dorosłych chorych z ALL z obecnością chromosomu Ph+. W związku z powyższym przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie użyteczności w dokumentach dołączonych do rekomendacji refundacyjnych wydawanych przez Agencje HTA (*AOTM*, *National Institute for Health and Care Excellence [NICE]*, *Scottish Medicines Consortium [SMC]*, *All Wales Medicines Strategy Group [AWMSG]*, *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee [PTAC]*, oraz *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [CADTH]*).

W odnalezionej w wyniku wyszukiwania analizie ekonomicznej uwzględnionej w procesie wydania rekomendacji przez *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG 2007 [14])* nie podano wartości użyteczności przyjętych w tym opracowaniu, za wyjątkiem użyteczności dla stanu „*standard adverse event*” (wartość 0,515). W związku z powyższym zdecydowano się oprzeć na innej odnalezionej rekomendacji AWMSG: *Nelarabine (Atriance®) for the treatment of T-cell acute lymphoblastic leukaemia and T-cell lymphoblastic lymphoma (AWMSG 2009 [58])*.

Do populacji docelowej rozpatrywanej w analizie-koszty użyteczność opisanej w dokumencie *AWMSG 2009 [58]* również zaliczono pacjentów z ALL, podobnie jak w bieżącej analizie, jednakże ze względu na zdefiniowane wskazanie kliniczne są to różne grupy pacjentów (w *AWMSG 2009 [58]* dzieci, młodzież, dorośli z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym (T-LBL), u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujący się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych). Biorąc pod uwagę brak innych dostępnych źródeł dla ALL zdecydowano się wykorzystać użyteczności z odnalezionego dokumentu, przy czym należy podkreślić, że przyjęte w nim wartości nie zostały oszacowane pod kątem badania jakości życia w populacji leczonej neralabiną z T-ALL, więc również mogą zostać odniesione do rozpatrywanej w bieżącej analizie grupy chorych.

W tabeli poniżej przedstawiono użyteczności wykorzystane w rekomendacji *AWMSG 2009 [58]*, wraz z pierwotnym źródłem danych i metodą ich wyznaczania.

Tabela 14
Użyteczności wykorzystane w rekomendacji AWMSG 2009 [58]

Stan zdrowia	Użyteczność wyjściowa	Źródło danych	Populacja pacjentów	Metoda oszacowania
Pacjenci nieodpowiadający na leczenie	0,64	Baza danych Health Outcomes Data Repository (HODaR) (Cardiff)	Białaczka limfatyczna (ogółem)	SF-36 i EQ-5D
Pacjenci odpowiadający na leczenie, u których nie wykonano przeszczepu	0,78	AWMSG 2009 [58]	-	Średnia arytmetyczna z użyteczności dla grupy nieodpowiadającej na leczenie oraz po przeszczepie $(0,64+0,92)/2$
Pacjenci po przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych	0,92	Sung 2003 [59]	Ostra białaczka szpikowa (AML, ang. <i>acute myeloid leukaemia</i>)	Standard Gamble (12 ekspertów klinicznych)
Pacjenci stosujący chemioterapię – działania niepożądane (dla pierwszego tygodnia leczenia)	0,42			

Słabością danych z rekomendacji AWMSG 2009 [58] jest przyjęcie użyteczności z różnych źródeł, co wiąże się z zastosowaniem różnych metod ich wyznaczania (SF-36 i EQ-5D, *standard gamble*, założenia własne). Znaczącym ograniczeniem jest także wykorzystanie danych o jakości życia dla grupy pacjentów z ostrą białaczką szpikową, jednakże zgodnie z literaturą medyczną ALL i AML mają podobne objawy kliniczne [60].

Wartości występujące w publikacji AWMSG 2009 [58] przyporządkowano do stanów bieżącego modelu:

Tabela 15
Użyteczności wykorzystane w analizie podstawowej

Stan zdrowia	Użyteczność
Przeżycie po progresji	0,64
Przeżycie bez progresji i bez przeszczepu*	0,78
Przeżycie po przeszczepie	0,92
Zgon	0,00

* przyjęto, takie same wartości użyteczności dla pacjentów leczonych dazatynibem i schematem FLAM (założenie konserwatywne).

Ponieważ przyjęto, że działania niepożądane występują na początku stosowania chemioterapii (i podejmowane jest ich leczenie lub/i pacjenci rezygnują z terapii) w analizie uwzględniono obniżoną wartość użyteczności (0,42) w pierwszych dwóch tygodniach horyzontu czasowego (stan modelu: przeżycie bez progresji i bez przeszczepu).

Zgodnie z literaturą medyczną objawy kliniczne w ostrej białaczce limfoblastycznej są podobne do obserwowanych w ostrej białaczce szpikowej [60], z kolei manifestacja kliniczna, przeżycie,

odpowiedzi na leczenie, a także wyniki badań laboratoryjnych i cytogenetycznych w obu wymienionych białaczkach są porównywalne do fazy blastycznej przewlekłej białaczki szpikowej (CML, *chronic myeloid leukaemia*) [61]. Powyższe tezy uzasadniają wykorzystanie jakości życia pacjentów z AML oraz z fazą blastyczną CML dla populacji występującej w bieżącej analizie. Na tej podstawie, zidentyfikowano potencjalne alternatywne wartości użyteczności (między innymi przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie w bazie *Cost-Effectiveness Analysis Registry* dla AML oraz CML).

W analizie wrażliwości wykorzystano dane z publikacji *Szabo 2010* [62] oraz *Hoyle 2011* [63] (w obu występowała populacja z CML). W badaniu *Szabo 2010* [62] oszacowano użyteczności w stanie przełomu blastycznego z odpowiedzią na leczenie (0,46) oraz stanie przełomu blastycznego bez odpowiedzi na leczenie (0,21) (metoda: *time trade-off*), które w bieżącym modelu przyporządkowano odpowiednio stanom przeżycie bez progresji i bez przeszczepu oraz przeżycie po progresji. W analizie *Hoyle 2011* [63] badano efektywność kosztową dazatynibu w CML odpornej na leczenie imatynibem. Dla stanu przeżycie po progresji przyjęto wartość dla fazy blastycznej CML (0,52), natomiast dla stanu przeżycie bez progresji i bez przeszczepu dla fazy przyspieszonej CML (0,73) (metoda EQ-5D).

Należy podkreślić, że wykorzystanie odnalezionych dostępnych danych w celu oszacowania jakości życia dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną, może być obciążone błędem, ze względu na jakość użytych źródeł (ze szczególnym uwzględnieniem populacji z poszczególnych badań), co znacznie obniża wiarygodność analizy koszty-użyteczność. W tej sytuacji analiza koszty-efektywność powinna stanowić podstawę wnioskowania o opłacalności dazatynibu stosowanego w programie lekowym.

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

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny.

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [1] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej

Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W Obwieszczeniu Prezesa GUS z dnia 31 października 2013 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2009-2011 ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 37 127 PLN [27].

Zatem **wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (oraz roku życia skorygowanego o jakość)** obowiązująca na dzień zakończenia analizy **wynosi** 3 x 37 127 PLN, tj. **111 381 PLN/QALY**.









4.4. Zestawienie parametrów modelu

W tabelach poniżej przedstawiono parametry występujące w modelu (związane ze skutecznością, bezpieczeństwem i kosztami uwzględnionymi w analizie). W przypadku testowania alternatywnych wartości w ramach analizy wrażliwości podano uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności.

Tabela 16.
Zestawienie parametrów modelu: skuteczność oraz bezpieczeństwo + użyteczności

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności przyjętego w analizie wrażliwości
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności przyjętego w analizie wrażliwości
<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>
<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności przyjętego w analizie wrażliwości
			
			

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności przyjętego w analizie wrażliwości
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności przyjętego w analizie wrażliwości
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności przyjętego w analizie wrażliwości
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 17.
Zestawienie parametrów modelu: koszty i zużycie zasobów

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności przyjętego w analizie wrażliwości
Produkt leczniczy Sprycel® (dazatynib)	Zobacz Tabela 3, str. 33.	Ceny ustalone urzędowo w związku z czym nie istnieje zakres zmienności.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.53) [41]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dazatynib: działania niepożądane	1 817,40 PLN	Nie modyfikowano	Modelowanie przeprowadzone w ramach niniejszej analizy ekonomicznej wykazało, że koszt leczenia działań niepożądanych stanowi bardzo małą część kosztów łącznych, w związku z czym modyfikacja kosztów związanych z leczeniem działań niepożądanych nie wpłynęłaby w istotny sposób na wyniki analizy ekonomicznej. Należy jednocześnie zaznaczyć, że koszty leczenia działań niepożądanych przy stosowaniu schematu FLAM są uwzględnione koszty hospitalizacji (zmiana odsetka nie powinna wpływać generalnie na koszt hospitalizacji).
Liczba porad ambulatoryjnych związanych z podaniem dazatynibu / miesiąc	1	4	W analizie podstawowej przyjęto, że ma miejsce jedna wizyta ambulatoryjna związana z wydaniem miesięcznej dawki dazatynibu – pacjent otrzymuje opakowanie produktu leczniczego Sprycel® zawierające co najmniej 30 tabletek. Jednakże mając na uwadze stan kliniczny populacji docelowej (pacjenci z opornością na leczenie lub nietolerancją na leczenie wcześniejszymi liniami terapii) oraz prawdopodobieństwo wystąpienia konieczności modyfikacji dawek, w analizie wrażliwości rozpatrywano wariant z 4 wizytami w miesiącu.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności przyjętego w analizie wrażliwości
Koszt chemioterapii z udziałem schematu FLAM (obejmuje także wlew substancji czynnych, diagnostykę i monitorowanie pacjentów, leczenie działań niepożądanych)	49 562,68 PLN	47 043,05 PLN	Koszt chemioterapii z udziałem schematu FLAM rozliczany jest w ramach grupy JGP S01 (<i>Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż</i>), oszacowanego na podstawie dostępnych statystyk JGP za 2013 rok opublikowanych przez NFZ [64]. W analizie podstawowej przyjęto całkowity raportowany koszt, składający się z kosztu rozliczenia grupy JGP oraz kosztu procedur sumowanych z tą grupą. W analizie wrażliwości z kosztu procedur sumowanych uwzględniono jedynie chemioterapię oraz przetoczenie preparatów krwi i innych substancji (wyłączono koszty programów lekowych, dializ, leczenia żywieniowego, pobytu w OAiIT oraz kategorii „pozostałe świadczenia”).
Koszt podania dazatynibu w programie lekowym	104,00 PLN	Nie modyfikowano	Wycena przyjęta została zgodnie z odpowiednimi zarządzeniami Prezesa NFZ [47]. W analizie wrażliwości modyfikowano wyłącznie liczbę porad ambulatoryjnych związanych z podaniem dazatynibu.
Koszt podania dazatynibu w programie terapeutycznym chemioterapia niestandardowa	104,00 PLN	Nie modyfikowano	Wycena przyjęta została zgodnie z odpowiednimi zarządzeniami Prezesa NFZ [48]. W analizie wrażliwości modyfikowano wyłącznie liczbę porad ambulatoryjnych związanych z podaniem dazatynibu.
Koszt jednostkowy diagnostyki i monitorowania dazatynibu w programie lekowym	2 808,00 PLN /rok	2 808,00 PLN /rok + 2 548,00 PLN /miesiąc	Wycena w analizie podstawowej przyjęta została zgodnie z odpowiednimi zarządzeniami Prezesa NFZ [57]. Mając na uwadze stan kliniczny populacji docelowej (pacjenci z opornością na leczenie lub nietolerancją na leczenie wcześniejszymi liniami terapii, z wysoką śmiertelnością, przyjmujący dazatynib poza szpitalem [podanie leku w ramach porady ambulatoryjnej]), przeprowadzono wariant analizy, w którym założono dodatkową hospitalizację dla pacjentów leczonych dazatynibem, rozliczaną w ramach grupy JGP S03 (<i>Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia</i>) [55], 1 raz w miesiącu.
Koszt jednostkowy diagnostyki i monitorowania dazatynibu w programie terapeutycznym chemioterapia niestandardowa	450,00 PLN /jednorazowa diagnostyka 260,00 PLN /miesiąc (monitorowanie leczenia)	450,00 PLN /jednorazowa diagnostyka 260,00 PLN /miesiąc (monitorowanie leczenia) + 2 548,00 PLN /miesiąc (dodatkowa hospitalizacja)	Wycena przyjęta została zgodnie z odpowiednimi zarządzeniami Prezesa NFZ [49, 50]. Mając na uwadze stan kliniczny populacji docelowej (pacjenci z opornością na leczenie lub nietolerancją na leczenie wcześniejszymi liniami terapii, z wysoką śmiertelnością, przyjmujący dazatynib poza szpitalem [podanie leku w ramach porady ambulatoryjnej]), przeprowadzono wariant analizy, w którym założono dodatkową hospitalizację dla pacjentów leczonych dazatynibem, rozliczaną w ramach grupy JGP S03 (<i>Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia</i>) [55], 1 raz w miesiącu.
Koszt przeszczepu	202 656,61 PLN (koszt całkowity)	Nie modyfikowano	Koszty przeszczepu przyjęto w oparciu o koszty oszacowane w analizie ekonomicznej ocenianej przez Agencję Oceny Technologii Medycznych (202 656,61 PLN) [53], w oparciu katalogi świadczeń gwarantowanych oraz dane z rejestru Poltransplant. Biorąc pod uwagę wysoką wiarygodność rejestru Poltransplant kosztu nie modyfikowano w ramach analizy wrażliwości.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności przyjętego w analizie wrażliwości
Koszt monitorowania po przeszczepie	76,22 PLN /miesiąc	1 000 PLN /miesiąc	W analizie wrażliwości przyjęto wartość w znaczący sposób odbiegającą od wartości z analizy podstawowej, w celu przetestowania wyników dla potencjalnej kosztochłonnej grupy pacjentów z powikłaniami wymagającymi leczenia szpitalnego, takimi jak ostre odrzucanie przeszczepu, przewlekłe odrzucanie przeszczepu, infekcje bakteryjne i grzybicze.
Koszt opieki paliatywnej	2 203,11 PLN /miesiąc	1 270,80 PLN /miesiąc 6 450,30 PLN /miesiąc	W analizie podstawowej w oparciu o kontrakty zawarte przez oddziały NFZ, które to umowy dotyczą realizacji świadczeń w hospicjach stacjonarnych oraz hospicjach domowych [44], założono, że 82% pacjentów będzie korzystać z opieki w hospicjum domowym, pozostała część będzie leczona w oddziale medycyny paliatywnej. W analizie wrażliwości rozpatrywano warianty skrajne: 100% pacjentów w hospicjach domowych oraz 100% pacjentów w hospicjach na oddziale medycyny paliatywnej.
Stopa dyskontowa dla kosztów	5%	0%	Zgodnie z Wytycznymi AOTM [4].

4.5. Metodyka przeprowadzenia analizy progowej

Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [3] metodyka przeprowadzenia analizy progowej uzależniona jest od:

1. dostępności randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących interwencję oraz technologię opcjonalną (§5 ust. 2 pkt 4., §5 ust. 6 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych);
2. różnicy w wynikach zdrowotnych (§5 ust. 4 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych).

W poniższej tabeli przedstawiono metodykę przeprowadzenia analizy progowej wraz z uzasadnieniem przyjętej metody obliczeniowej.

Tabela 18.
Uzasadnienie metodyki przeprowadzenia analizy progowej

Porównanie	Źródło danych klinicznych	Technika analityczna	Wynik analizy progowej	Zapis w Rozporządzeniu w sprawie wymagań minimalnych
Dazatynib stosowany w ramach programu lekowego vs dazatynib stosowany w ramach chemioterapii niestandardowej	<i>Lilly 2010</i> [28]	Analiza minimalizacji kosztów	Cena zbytu netto produktu leczniczego Sprycel® stosowanego w ramach programu lekowego dla której to ceny koszt stosowania produktu leczniczego Sprycel® w ramach programu lekowego jest równy kosztowi stosowania produktu leczniczego Sprycel® w ramach chemioterapii niestandardowej. Koszty oszacowano w przeliczeniu na jednego pacjenta w dożywotnim horyzoncie czasowym.	§5 ust. 4
Dazatynib stosowany w ramach programu lekowego vs FLAM	<i>Lilly 2010</i> [28] vs <i>Giebel 2006</i> [36]	Analiza koszty-efektywność oraz analiza koszty-użyteczność	Cena zbytu netto produktu leczniczego Sprycel® stosowanego w ramach programu lekowego, dla której koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu schematu FLAM przez produkt leczniczy Sprycel® stosowany w ramach programu lekowego równy jest ustawowej wysokości progu opłacalności (111 381 PLN/QALY). Koszty oszacowano w przeliczeniu na jednego pacjenta w dożywotnim horyzoncie czasowym.	§5 ust. 2 pkt 4
			Cena zbytu netto produktu leczniczego Sprycel® stosowanego w ramach programu lekowego, dla której to ceny iloraz kosztu oraz wyniku zdrowotnego stosowania produktu leczniczego Sprycel® w ramach programu lekowego jest równy ilorazowi kosztu oraz wyniku zdrowotnego stosowania schematu FLAM. Koszty oraz wyniki zdrowotne (wyrażone liczbą lat życia w przypadku analizy koszty-efektywność oraz liczby lat życia skorygowanych o jakość w przypadku analizy koszty-użyteczność) oszacowano w przeliczeniu na jednego pacjenta w dożywotnim horyzoncie czasowym	§5 ust. 6

4.6. Zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych

Zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych obejmuje przedstawienie kosztów oraz konsekwencji zdrowotnych porównywanych technologii medycznych, bez podania końcowej kalkulacji w postaci kosztu inkrementalnego oraz współczynnika ICUR. Wyniki zostały przedstawione dla dożywotniego horyzontu czasowego, przy uwzględnieniu rocznych stóp dyskontowych 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Wartości, w przeliczeniu na pacjenta w horyzoncie dożywotnim, pochodzą z obliczeń wykonanych w modelu analizy koszty-użyteczność.

Opis poszczególnych elementów kosztów przedstawiono w rozdziale 4.2.2.2, a efektów zdrowotnych w rozdziale 4.2.2.1.

W tabeli poniżej zestawiono konsekwencje zdrowotne oraz niezagregowane koszty interwencji rozpatrywanych w analizie: dazatynibu w programie lekowym (DAZ_PR), dazatynibu w chemioterapii niestandardowej (DAZ_CHN) oraz schematu FLAM w rozważanej populacji pacjentów dorosłych z ALL z chromosomem Philadelphia.

Tabela 19
Zestawienie kosztów i konsekwencji: DAZ_PL vs DAZ_CHN vs FLAM

Strategia leczenia	DAZ_PL	DAZ_CHN	FLAM
Efekty zdrowotne			
Lata życia skorygowane o jakość [QALY]	1,479	1,479	0,944
Lata życia [LYG]	1,792	1,792	1,169
Koszty [PLN]			
Koszty chemioterapii bez przeszczepu,	70 993,06	70 993,06	49 562,68
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania chemioterapii	421,48	421,48	0,00
Koszty diagnostyki i monitorowania	948,33	1 468,87	0,00
Koszty leczenia działań niepożądanych	1 817,40	1 817,40	0,00
Koszty przeszczepu	28 783,31	28 783,31	28 616,42
Koszty chemioterapii po przeszczepie wraz z podaniem i monitorowaniem,	34 765,38	34 807,37	0,00
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty opieki paliatywnej (po progresji)	10 221,10	10 221,10	8 352,74
Łączne koszty [REDACTED]	147 950,06	148 512,58	86 531,85
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Największy udział w całkowitych wydatkach związanych z zastosowaniem dazatynibu w programie lekowym mają koszty leku (przed otrzymaniem przeszczepu) [redacted] jego podania i monitorowania terapii po otrzymaniu przeszczepu [redacted]. Dla dazatynibu podawanego w ramach chemioterapii niestandardowej wyniki kształtują się podobnie [redacted]. W przypadku leczenia schematem FLAM największy udział mają koszty chemioterapii przed otrzymaniem przeszczepu (57% wydatków całkowitych), należy jednak zaznaczyć, że kategoria ta w przypadku tego schematu obejmuje również diagnostykę, monitorowanie terapii, podanie leków oraz leczenie działań niepożądanych. Koszty związane z przeszczepem stanowią 33% kosztów całkowitych w ramieniu FLAM.

Na wykresie poniżej przedstawiono procentowy udział poszczególnych składowych kosztów w całkowitym koszcie analizowanych interwencji.

Rysunek 2.
Struktura kosztów z podziałem na poszczególne kategorie



4.7. Wyniki analizy minimalizacji kosztów

4.7.1. Analiza podstawowa

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów. Różnice kosztów dla przyjętego horyzontu czasowego (dożywotni) obliczono dla dazatynib stosowanego w ramach wnioskowanego programu lekowego w porównaniu do terapii dazatynibem stosowanym w ramach chemioterapii niestandardowej. W tabelach przedstawiono wartości przy zaokrągleniu do dwóch miejsc po przecinku.

Leczenie dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) z opornością lub nietolerancją wcześniejszej terapii, ze względu na ich ciężki stan kliniczny (mediana przeżycia w badaniu *Lilly 2010* [28] wynosi 6,5 miesiąca dla grupy stosującej dazatynib w dawce 140 mg) odbywa się głównie w warunkach szpitalnych (ewentualnie w hospicjum w warunkach domowych). W przypadku dazatynibu, opakowanie leku wydawane jest pacjentowi w ramach wizyty ambulatoryjnej, jednakże całość kosztów leczenia (w tym koszty diagnostyki i monitorowania pacjentów, a także koszty leczenia powikłań spowodowanych wystąpieniem działań niepożądanych) ponosi NFZ w ramach programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej (podobnie będzie w ramach planowanego programu lekowego). Mając na uwadze powyższe uwarunkowania analizę ekonomiczną przeprowadzono wyłącznie z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). W ramach prac nad analizą nie zidentyfikowano kosztów z perspektywy pacjenta, które w sposób istotny mogłyby wpłynąć na wynik opracowania.

4.7.1.1. Wyniki

Wyniki analizy minimalizacji kosztów leczenia dazatynibem w programie lekowym w porównaniu z leczeniem dazatynibem stosowanym w ramach chemioterapii niestandardowej, w dożywotnim horyzoncie czasowym w populacji dorosłych z ALL z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii przedstawione zostały poniżej.

Tabela 20
Wyniki analizy minimalizacji kosztów: DAZ_PL vs DAZ_CHN

Strategia leczenia	DAZ_PL	DAZ_CHN
Koszt leczenia [PLN]	147 950,06	148 512,58
Koszt inkrementalny [PLN]	-562,52	
Cena zbytu netto dazatynibu, przy której różnica kosztów DAZ_PL – DAZ_CHN = 0 PLN	Sprycel 20 mg 5216,66 PLN Sprycel 50 mg 13041,65 PLN Sprycel 100 mg 13041,65 PLN Sprycel 80 mg 10433,32 PLN Sprycel 140 mg 18258,3 PLN	

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazują, że dazatynib stosowany w programie lekowym jest strategią tańszą niż dazatynib stosowany w ramach chemioterapii niestandardowej: różnica kosztów wynosi 562,52 PLN.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

4.7.2. Analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej dla porównania dazatynib stosowany w programie lekowym vs dazatynib stosowany w ramach chemioterapii niestandardowej [Redacted]

[Redacted text block]

Tabela 22
Wyniki analizy wrażliwości: DAZ_PL vs DAZ_CHN

Parametr	Koszt DAZ_PL [PLN]	Koszt DAZ_CHN [PLN]	Różnica kosztów [PLN]	Cena dla której koszt DAZ_PL = koszt DAZ_CHN
Analiza podstawowa	147 950,06	148 512,58	-562,52	Sprycel 20 mg: 5 216,66 PLN Sprycel 50 mg: 13 041,65 PLN Sprycel 100 mg: 13 041,65 PLN Sprycel 80 mg: 10 433,32 PLN Sprycel 140 mg: 18 258,30 PLN
Dawka dobową dazatynibu [mg]: minimum (80 mg)	103 074,83	103 637,34	-562,52	Sprycel 20 mg: 5 237,56 PLN; Sprycel 50 mg: 13 093,91 PLN; Sprycel 100 mg: 13 093,91 PLN; Sprycel 80 mg: 10 475,13 PLN; Sprycel 140 mg: 18 331,48 PLN
Dawka dobową dazatynibu [mg]: maksimum (180 mg)	177 866,88	178 429,40	-562,52	Sprycel 20 mg: 5 210,46 PLN; Sprycel 50 mg: 13 026,16 PLN; Sprycel 100 mg: 13 026,16 PLN; Sprycel 80 mg: 10 420,93 PLN; Sprycel 140 mg: 18 236,62 PLN
Długość leczenia dazatynibem [pacjenci bez przeszczepu]: minimum (2,5 mies.)	129 157,78	129 720,30	-562,52	Sprycel 20 mg: 5 222,76 PLN; Sprycel 50 mg: 13 056,89 PLN; Sprycel 100 mg: 13 056,89 PLN; Sprycel 80 mg: 10 445,51 PLN; Sprycel 140 mg: 18 279,64 PLN
Długość leczenia dazatynibem [pacjenci bez przeszczepu]: maksimum (4,0 mies.)	160 478,25	161 040,76	-562,52	Sprycel 20 mg: 5 213,68 PLN; Sprycel 50 mg: 13 034,20 PLN; Sprycel 100 mg: 13 034,20 PLN; Sprycel 80 mg: 10 427,36 PLN; Sprycel 140 mg: 18 247,88 PLN
Długość leczenia dazatynibem [pacjenci po przeszczepie]: minimum (5,0 mies.)	126 083,32	126 619,43	-536,11	Sprycel 20 mg: 5 222,10 PLN; Sprycel 50 mg: 13 055,24 PLN; Sprycel 100 mg: 13 055,24 PLN; Sprycel 80 mg: 10 444,19 PLN; Sprycel 140 mg: 18 277,34 PLN
Długość leczenia dazatynibem [pacjenci po przeszczepie]: maksimum (24,0 mies.)	157 854,38	158 428,86	-574,48	Sprycel 20 mg: 5 214,86 PLN; Sprycel 50 mg: 13 037,15 PLN; Sprycel 100 mg: 13 037,15 PLN; Sprycel 80 mg: 10 429,72 PLN; Sprycel 140 mg: 18 252,01 PLN
Liczba wizyt ambulatoryjnych związanych z podaniem dazatynibu / cykl: 4	149 214,50	149 777,02	-562,52	Sprycel 20 mg: 5 216,66 PLN; Sprycel 50 mg: 13 041,65 PLN; Sprycel 100 mg: 13 041,65 PLN; Sprycel 80 mg: 10 433,32 PLN; Sprycel 140 mg: 18 258,30 PLN
Dodatkowa hospitalizacja dla pacjentów leczonych dazatynibem (wycena dodana do miesięcznego kosztu monitorowania terapii)	162 390,65	162 953,16	-562,52	Sprycel 20 mg: 5 216,66 PLN; Sprycel 50 mg: 13 041,65 PLN; Sprycel 100 mg: 13 041,65 PLN; Sprycel 80 mg: 10 433,32 PLN; Sprycel 140 mg: 18 258,30 PLN

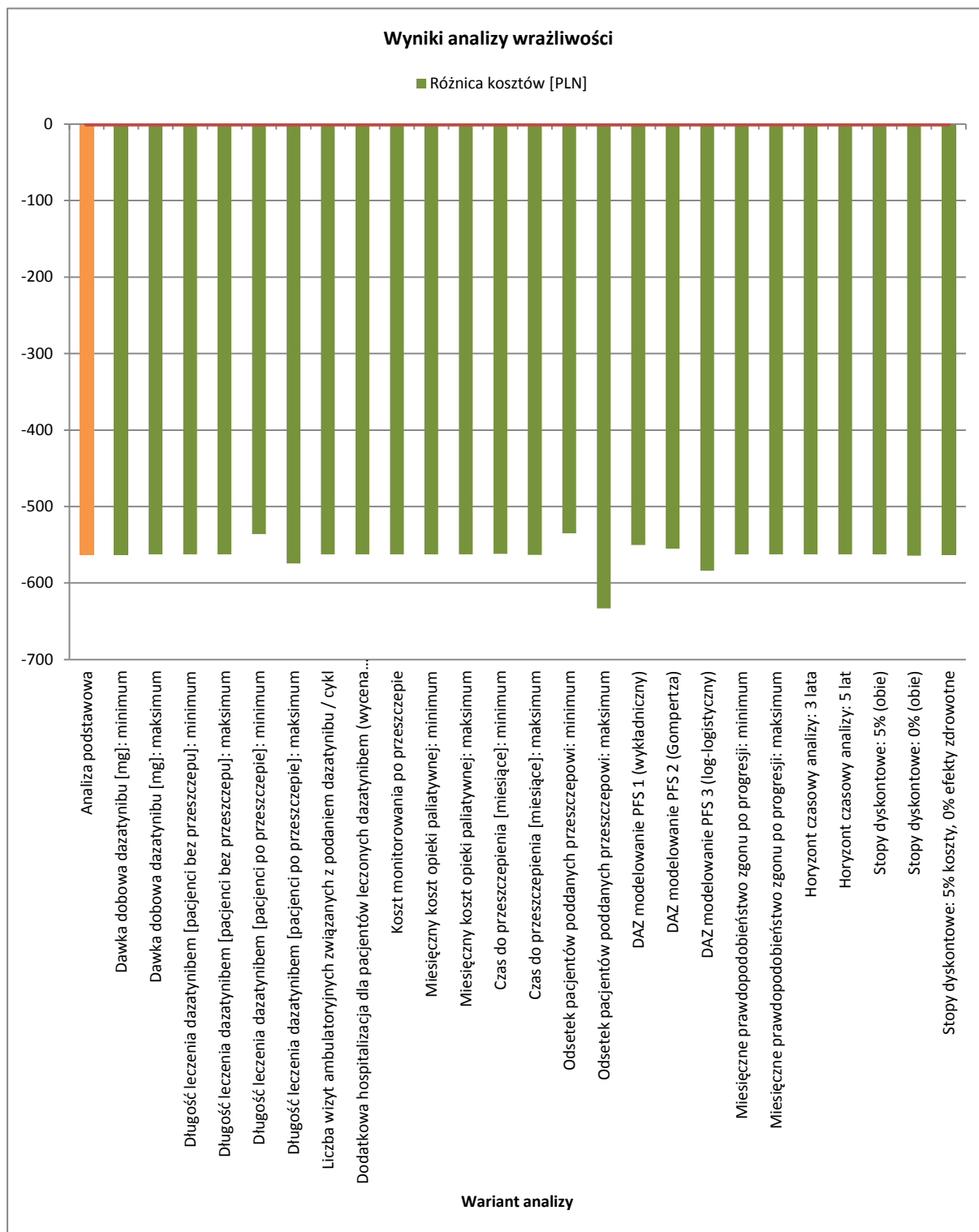
Parametr	Koszt DAZ_PL [PLN]	Koszt DAZ_CHN [PLN]	Różnica kosztów [PLN]	Cena dla której koszt DAZ_PL = koszt DAZ_CHN
Koszt monitorowania po przeszczepie 1000 PLN	152 935,97	153 498,49	-562,52	Sprycel 20 mg: 5 216,66 PLN; Sprycel 50 mg: 13 041,65 PLN; Sprycel 100 mg: 13 041,65 PLN; Sprycel 80 mg: 10 433,32 PLN; Sprycel 140 mg: 18 258,30 PLN
Miesięczny koszt opieki paliatywnej: minimum (1 270,80 PLN)	143 624,71	144 187,22	-562,52	Sprycel 20 mg: 5 216,66 PLN; Sprycel 50 mg: 13 041,65 PLN; Sprycel 100 mg: 13 041,65 PLN; Sprycel 80 mg: 10 433,32 PLN; Sprycel 140 mg: 18 258,30 PLN
Miesięczny koszt opieki paliatywnej: maksimum (6 450,30 PLN)	167 654,45	168 216,97	-562,52	Sprycel 20 mg: 5 216,66 PLN; Sprycel 50 mg: 13 041,65 PLN; Sprycel 100 mg: 13 041,65 PLN; Sprycel 80 mg: 10 433,32 PLN; Sprycel 140 mg: 18 258,30 PLN
Czas do przeszczepienia [miesiące]: minimum (2)	148 240,15	148 801,83	-561,68	Sprycel 20 mg: 5 216,54 PLN; Sprycel 50 mg: 13 041,34 PLN; Sprycel 100 mg: 13 041,34 PLN; Sprycel 80 mg: 10 433,07 PLN; Sprycel 140 mg: 18 257,88 PLN
Czas do przeszczepienia [miesiące]: maksimum (6)	147 615,71	148 178,70	-562,99	Sprycel 20 mg: 5 216,77 PLN; Sprycel 50 mg: 13 041,94 PLN; Sprycel 100 mg: 13 041,94 PLN; Sprycel 80 mg: 10 433,55 PLN; Sprycel 140 mg: 18 258,71 PLN
Odsetek pacjentów poddanych przeszczepowi: minimum (10%)	86 224,85	86 759,97	-535,12	Sprycel 20 mg: 5 227,89 PLN; Sprycel 50 mg: 13 069,74 PLN; Sprycel 100 mg: 13 069,74 PLN; Sprycel 80 mg: 10 455,79 PLN; Sprycel 140 mg: 18 297,63 PLN
Odsetek pacjentów poddanych przeszczepowi: maksimum (100%)	306 672,03	307 305,00	-632,96	Sprycel 20 mg: 5 205,94 PLN; Sprycel 50 mg: 13 014,85 PLN; Sprycel 100 mg: 13 014,85 PLN; Sprycel 80 mg: 10 411,88 PLN; Sprycel 140 mg: 18 220,80 PLN
DAZ modelowanie PFS 1 (wykładniczy)	147 969,16	148 519,34	-550,18	Sprycel 20 mg: 5 216,05 PLN; Sprycel 50 mg: 13 040,12 PLN; Sprycel 100 mg: 13 040,12 PLN; Sprycel 80 mg: 10 432,09 PLN; Sprycel 140 mg: 18 256,16 PLN
DAZ modelowanie PFS 2 (Gompertza)	147 925,14	148 479,98	-554,84	Sprycel 20 mg: 5 216,28 PLN; Sprycel 50 mg: 13 040,69 PLN; Sprycel 100 mg: 13 040,69 PLN; Sprycel 80 mg: 10 432,56 PLN; Sprycel 140 mg: 18 256,97 PLN

Parametr	Koszt DAZ_PL [PLN]	Koszt DAZ_CHN [PLN]	Różnica kosztów [PLN]	Cena dla której koszt DAZ_PL = koszt DAZ_CHN
DAZ modelowanie PFS 3 (log-logistyczny)	148 080,99	148 664,83	-583,84	Sprycel 20 mg: 5 217,71 PLN; Sprycel 50 mg: 13 044,29 PLN; Sprycel 100 mg: 13 044,29 PLN; Sprycel 80 mg: 10 435,43 PLN; Sprycel 140 mg: 18 262,00 PLN
Miesięczne prawdopodobieństwo zgonu po progresji: minimum (0,08)	159 745,31	160 307,82	-562,52	Sprycel 20 mg: 5 216,66 PLN; Sprycel 50 mg: 13 041,65 PLN; Sprycel 100 mg: 13 041,65 PLN; Sprycel 80 mg: 10 433,32 PLN; Sprycel 140 mg: 18 258,30 PLN
Miesięczne prawdopodobieństwo zgonu po progresji: maksimum (0,28)	144 378,76	144 941,28	-562,52	Sprycel 20 mg: 5 216,66 PLN; Sprycel 50 mg: 13 041,65 PLN; Sprycel 100 mg: 13 041,65 PLN; Sprycel 80 mg: 10 433,32 PLN; Sprycel 140 mg: 18 258,30 PLN
Horyzont czasowy analizy: 3 lata	147 612,16	148 174,68	-562,52	Sprycel 20 mg: 5 216,66 PLN; Sprycel 50 mg: 13 041,65 PLN; Sprycel 100 mg: 13 041,65 PLN; Sprycel 80 mg: 10 433,32 PLN; Sprycel 140 mg: 18 258,30 PLN
Horyzont czasowy analizy: 5 lat	147 677,44	148 239,96	-562,52	Sprycel 20 mg: 5 216,66 PLN; Sprycel 50 mg: 13 041,65 PLN; Sprycel 100 mg: 13 041,65 PLN; Sprycel 80 mg: 10 433,32 PLN; Sprycel 140 mg: 18 258,30 PLN
Stopy dyskontowe: 5% (obie)	147 950,06	148 512,58	-562,52	Sprycel 20 mg: 5 216,66 PLN; Sprycel 50 mg: 13 041,65 PLN; Sprycel 100 mg: 13 041,65 PLN; Sprycel 80 mg: 10 433,32 PLN; Sprycel 140 mg: 18 258,30 PLN
Stopy dyskontowe: 0% (obie)	149 685,53	150 249,62	-564,09	Sprycel 20 mg: 5 216,43 PLN; Sprycel 50 mg: 13 041,08 PLN; Sprycel 100 mg: 13 041,08 PLN; Sprycel 80 mg: 10 432,86 PLN; Sprycel 140 mg: 18 257,51 PLN
Stopy dyskontowe: 5% koszty, 0% efekty zdrowotne	147 950,06	148 512,58	-562,52	Sprycel 20 mg: 5 216,66 PLN; Sprycel 50 mg: 13 041,65 PLN; Sprycel 100 mg: 13 041,65 PLN; Sprycel 80 mg: 10 433,32 PLN; Sprycel 140 mg: 18 258,30 PLN

Analiza wrażliwości, przeprowadzona dla zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy minimalizacji kosztów porównującej koszty stosowania dazatynibu w programie lekowym oraz koszty stosowania dazatynibu w chemioterapii niestandardowej, wykazała dużą stabilność wyników, zgodnie z którymi leczenie DAZ_PL jest strategią tańszą w porównaniu z DAZ_CHN. Największy wpływ na wynik analizy miało przyjęcie założenia, że 100% pacjentów zakwalifikowanych do przeszczepu otrzymuje tą procedurę.

Poniżej przedstawiono graficzną prezentację wyników analizy wrażliwości.

Rysunek 3.
Wyniki analizy wrażliwości: DAZ_PL vs DAZ_CHN



Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej dla porównania dazatynib stosowany w programie lekowym vs dazatynib stosowany w ramach programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej [redacted] zestawiono w poniższej tabeli.

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

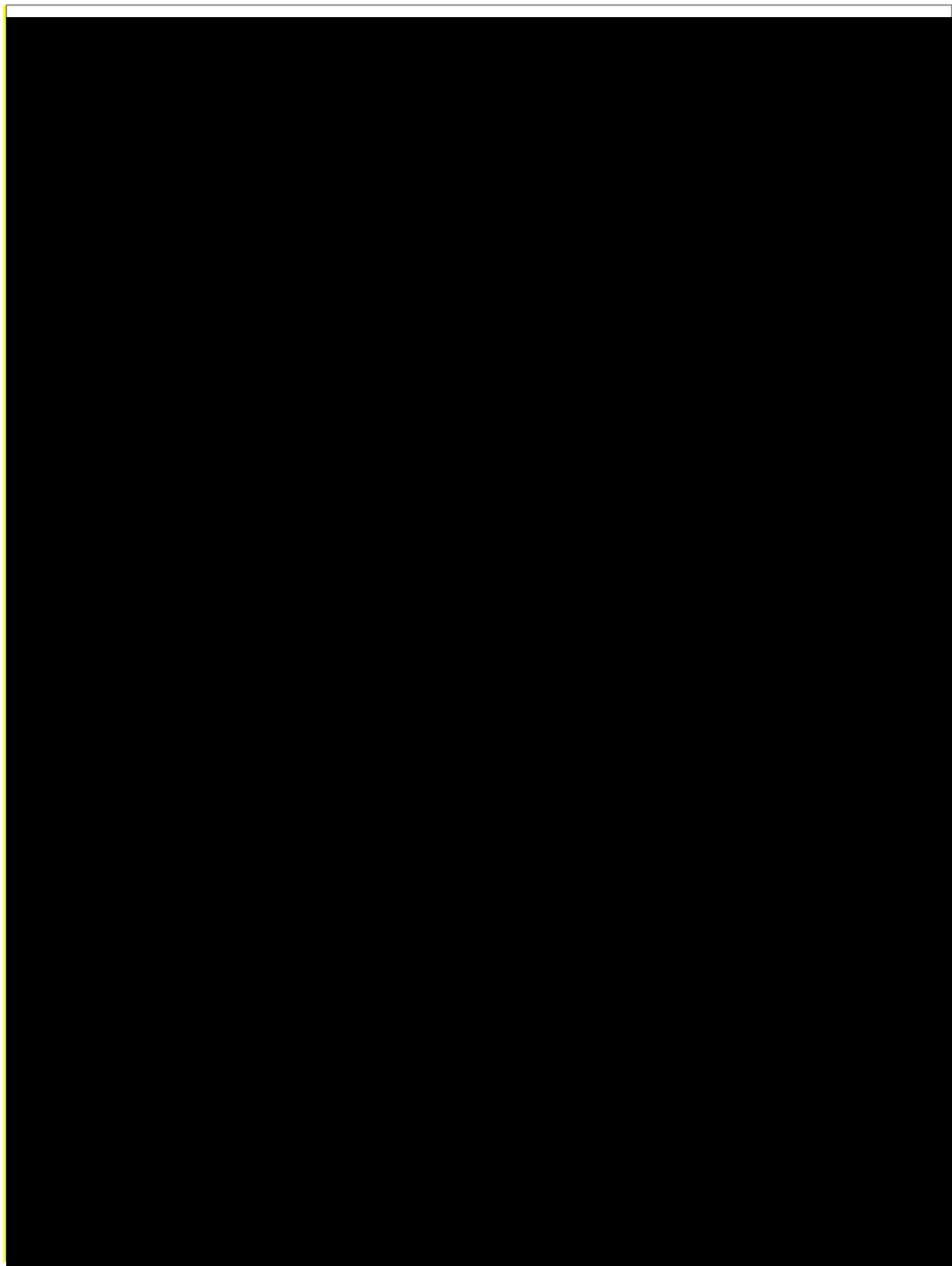
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

Analiza wrażliwości, przeprowadzona dla zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy minimalizacji kosztów porównującej koszty stosowania dazatynibu w programie lekowym oraz koszty stosowania dazatynibu w chemioterapii niestandardowej, wykazała dużą stabilność wyników, zgodnie z którymi leczenie DAZ_PR jest strategią tańszą w porównaniu z DAZ_CHN. Największy wpływ na wynik analizy miało przyjęcie założenia, że 100% pacjentów zakwalifikowanych do przeszczepu otrzymuje ta procedurę.

Poniżej przedstawiono graficzną prezentację wyników analizy wrażliwości.

Rysunek 4.

Wyniki analizy wrażliwości: DAZ_PL vs DAZ_CHN



4.8. Wyniki analizy koszty-efektywność i analizy koszty-użyteczność

4.8.1. Analiza podstawowa

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analiz koszty-efektywność oraz koszty-użyteczność dazatynibu stosowanego w programie lekowym. Różnice w kosztach, różnice w efektach oraz wartości współczynników ICER i ICUR dla przyjętego horyzontu czasowego (dożywotni) obliczono w porównaniu do terapii z zastosowaniem schematu FLAM. W tabelach przedstawiono wartości przy zaokrągleniu do dwóch miejsc po przecinku (dotyczy zarówno kosztów jak i efektów zdrowotnych).

Inkrementalne współczynniki koszty-efektywność ICER oraz koszty-użyteczność ICUR obliczono wg następującej formuły:

$$ICER / ICUR = \frac{\text{koszt}_{DAZ_PL} - \text{koszt}_{FLAM}}{\text{efekt}_{DAZ_PL} - \text{efekt}_{FLAM}}$$

Dla współczynnika ICER efekty zdrowotne zostały przedstawione w postaci zyskanych lat życia (LYG), natomiast dla współczynnika ICUR w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

Na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeglądu badań, które mogłyby zawierać informacje dotyczące jakości życia w populacji dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną i z obecnością chromosomu Philadelphia nie odnaleziono wartości użyteczności dla analizowanej grupy, co znacznie obniża wiarygodność analizy koszty-użyteczność. W tej sytuacji analiza koszty-efektywność (z zyskanymi latami życia jako miarą efektów klinicznych) powinna stanowić podstawę wnioskowania o opłacalności dazatynibu stosowanego w programie lekowym względem schematu FLAM.

Leczenie dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) z opornością lub nietolerancją wcześniejszej terapii, ze względu na ich ciężki stan kliniczny (mediana przeżycia w badaniu *Lilly 2010* [28] wynosi 6,5 miesiąca dla grupy stosującej dazatynib w dawce 140 mg) odbywa się głównie w warunkach szpitalnych (ewentualnie w hospicjum w warunkach domowych). W przypadku dazatynibu, opakowanie leku wydawane jest pacjentowi w ramach wizyty ambulatoryjnej, jednakże całość kosztów leczenia (w tym koszty diagnostyki i monitorowania pacjentów, a także koszty leczenia powikłań spowodowanych wystąpieniem działań niepożądanych) ponosi NFZ w ramach programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej (podobnie będzie w ramach planowanego programu lekowego). Mając na uwadze powyższe uwarunkowania analizę ekonomiczną przeprowadzono wyłącznie z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). W ramach prac nad analizą nie zidentyfikowano kosztów z perspektywy pacjenta, które w sposób istotny mogłyby wpłynąć na wynik opracowania.

4.8.1.1. Wyniki

Wyniki analizy koszty-efektywność leczenia dazatynibem w porównaniu ze schematem FLAM, w dożywotnym horyzoncie czasowym w populacji dorosłych z ALL z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii przedstawione zostały poniżej.

Tabela 24
Wyniki analizy koszty-efektywność: DAZ_PL vs FLAM

Strategia leczenia	DAZ_PL	FLAM
Koszt leczenia [PLN]	147 950,06	86 531,85
Koszt inkrementalny [PLN]	61 418,21	
Efekt [LYG]	1,79	1,17
Efekt inkrementalny [LYG]	0,62	
Współczynnik koszty/efektywność CER [PLN/LYG]	82 565,67	74 022,35
Inkrementalny współczynnik koszty/efektywność ICER [PLN/LYG]	98 598,63	
Cena zbytu netto dazatynibu, przy której ICER = 111 381 PLN	Sprycel 20 mg 5583,35 PLN Sprycel 50 mg 13958,37 PLN Sprycel 100 mg 13958,37 PLN Sprycel 80 mg 11166,7 PLN Sprycel 140 mg 19541,72 PLN	
Cena zbytu netto dazatynibu przy, której CER nie jest wyższy od CER dla schematu FLAM	Sprycel 20 mg 4571,86 PLN Sprycel 50 mg 11429,64 PLN Sprycel 100 mg 11429,64 PLN Sprycel 80 mg 9143,71 PLN Sprycel 140 mg 16001,50 PLN	

W dożywotnym horyzoncie czasowym w przeliczeniu na jednego dorosłego pacjenta z ALL z chromosomem Philadelphia w przypadku zastosowania DAZ_PL oraz FLAM uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 1,79 oraz 1,17 LYG: różnica DAZ_PL versus FLAM wynosi 0,62 QALY na korzyść dazatynibu.

Wyniki analizy koszty-efektywność wskazują, że dazatynib (stosowany w programie lekowym) jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu ze schematem FLAM. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia (LYG) przy zastąpieniu FLAM dazatynibem wynosi 98 598,63 PLN, co jest wartością niższą od ustawowego progu opłacalności (111 381 PLN/LYG).

Wyniki analizy koszty-żyteczność leczenia dazatynibem w porównaniu ze schematem FLAM, w dożywotnym horyzoncie czasowym w populacji dorosłych z ALL z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii przedstawione zostały poniżej.

Tabela 25
Wyniki analizy koszty-użyteczność: DAZ_PL vs FLAM

Strategia leczenia	DAZ_PL	FLAM
Koszt leczenia [PLN]	147 950,06	86 531,85
Koszt inkrementalny [PLN]	61 418,21	
Efekt [QALY]	1,48	0,94
Efekt inkrementalny [QALY]	0,53	
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/QALY]	100 057,91	91 638,39
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALY]	114 935,90	
Cena zbytu netto dazatynibu, przy której ICUR = 111 381 PLN	Sprycel 20 mg 5094,65 PLN Sprycel 50 mg 12736,62 PLN Sprycel 100 mg 12736,62 PLN Sprycel 80 mg 10189,3 PLN Sprycel 140 mg 17831,27 PLN	
Cena zbytu netto dazatynibu przy, której CUR nie jest wyższy od CUR dla schematu FLAM	Sprycel 20 mg 4571,86 PLN Sprycel 50 mg 11429,64 PLN Sprycel 100 mg 11429,64 PLN Sprycel 80 mg 9143,71 PLN Sprycel 140 mg 16001,50 PLN	

W dożywotnim horyzoncie czasowym w przeliczeniu na jednego dorosłego pacjenta z ALL z chromosomem Philadelphia w przypadku zastosowania DAZ_PL oraz FLAM uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 1,48 oraz 0,94 QALY: różnica DAZ_PL versus FLAM wynosi 0,53 QALY na korzyść dazatynibu.

Wyniki analizy koszty-użyteczność wskazują, że dazatynib (stosowany w programie lekowym) jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu ze schematem FLAM. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu FLAM dazatynibem wynosi 114 935,90 PLN, co jest wartością bardzo zbliżoną do ustawowego progu opłacalności (111 381 PLN/LYG).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Podsumowując wyniki przeprowadzonej oceny ekonomicznej dazatynibu w docelowej populacji chorych należy mieć na uwadze, iż na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeglądu badań zawierających informacje dotyczące jakości życia w populacji dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną i z obecnością chromosomu Philadelphia nie odnaleziono wartości użyteczności dla analizowanej grupy, co znacznie obniża wiarygodność analizy koszty-użyteczność. W tej sytuacji **analiza koszty-efektywność** (z zyskanymi latami życia jako miarą efektów klinicznych) **powinna stanowić podstawę wnioskowania o opłacalności dazatynibu stosowanego w programie lekowym względem schematu FLAM.**

4.8.2. Analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej dla porównania dazatynib stosowany w programie lekowym vs schemat FLAM [REDACTED] zestawiono w poniższych tabelach.

Tabela 28
Wyniki analizy wrażliwości: DAZ_PL vs FLAM [redacted] miara efektu zyskane lata życia

Parametr	DAZ_PL			FLAM			ICER [PLN/LYG]
	Koszt [PLN]	LYG	CER	Koszt [PLN]	LYG	CER	
Analiza podstawowa	147 950,06	1,79	82 565,67	86 531,85	1,17	74 022,35	98 598,63
Dawka dobową dazatynibu [mg]: minimum (80 mg)	103 074,83	1,79	57 522,40	86 531,85	1,17	74 022,35	26 557,52
Dawka dobową dazatynibu [mg]: maksimum (180 mg)	177 866,88	1,79	99 261,19	86 531,85	1,17	74 022,35	146 626,04
Długość leczenia dazatynibem [pacjenci bez przeszczepu]: minimum (2,5 mies.)	129 157,78	1,79	72 078,37	86 531,85	1,17	74 022,35	68 430,17
Długość leczenia dazatynibem [pacjenci bez przeszczepu]: maksimum (4,0 mieś.)	160 478,25	1,79	89 557,21	86 531,85	1,17	74 022,35	118 710,94
Długość leczenia dazatynibem [pacjenci po przeszczepie]: minimum (5,0 mieś.)	126 083,32	1,79	70 362,62	86 531,85	1,17	74 022,35	63 494,54
Długość leczenia dazatynibem [pacjenci po przeszczepie]: maksimum (24,0 mieś.)	157 854,38	1,79	88 092,92	86 531,85	1,17	74 022,35	114 498,68
Liczba wizyt ambulatoryjnych związanych z podaniem dazatynibu / cykl: 4	149 214,50	1,79	83 271,31	86 531,85	1,17	74 022,35	100 628,53
Dodatkowa hospitalizacja dla pacjentów leczonych dazatynibem (wycena dodana do miesięcznego kosztu monitorowania terapii)	162 390,65	1,79	90 624,45	86 531,85	1,17	74 022,35	121 781,04
Koszt hospitalizacji związanej z podaniem schematu FLAM z wyłączeniem kosztów programów lekowych, dializ, leczenia żywieniowego, pobytu w OAiT oraz kategorii pozostałe świadczenia	147 950,06	1,79	82 565,67	84 012,22	1,17	71 866,97	102 643,56

Parametr	DAZ_PL			FLAM			ICER [PLN/LYG]
	Koszt [PLN]	LYG	CER	Koszt [PLN]	LYG	CER	
Koszt monitorowania po przeszczepie 1000 PLN	152 935,97	1,79	85 348,13	89 495,16	1,17	76 557,27	101 845,64
Miesięczny koszt opieki paliatywnej: minimum (1 270,80 PLN)	143 624,71	1,79	80 151,85	82 997,14	1,17	70 998,64	97 329,35
Miesięczny koszt opieki paliatywnej: maksimum (6 450,30 PLN)	167 654,45	1,79	93 561,99	102 634,40	1,17	87 797,03	104 380,91
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie FLAM: minimum (0,34)	147 950,06	1,79	82 565,67	79 012,09	0,96	82 248,48	82 932,24
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie FLAM: maksimum (0,57)	147 950,06	1,79	82 565,67	90 291,72	1,27	70 918,89	111 151,00
Czas do przeszczepienia [miesiące]: minimum (2)	148 240,15	1,80	82 504,09	86 499,10	1,20	72 134,99	103 309,31
Czas do przeszczepienia [miesiące]: maksimum (6)	147 615,71	1,79	82 647,62	86 566,19	1,14	75 980,96	94 391,22
Odsetek pacjentów poddanych przeszczepowi: minimum (10%)	108 269,57	1,18	91 977,47	69 142,64	0,89	77 529,60	137 138,79
Odsetek pacjentów poddanych przeszczepowi: maksimum (100%)	306 672,03	4,25	72 140,94	156 088,68	2,28	68 529,33	76 309,61
DAZ modelowanie PFS 1 (wykładniczy)	147 969,16	1,80	82 148,83	86 531,85	1,17	74 022,35	97 174,60
DAZ modelowanie PFS 2 (Gompertza)	147 925,14	1,78	82 913,48	86 531,85	1,17	74 022,35	99 811,22
DAZ modelowanie PFS 3 (log-logistyczny)	148 080,99	1,83	80 817,46	86 531,85	1,17	74 022,35	92 793,26
FLAM modelowanie DFS 1 (wykładniczy)	147 950,06	1,79	82 565,67	86 530,95	1,17	73 965,34	98 740,98
FLAM modelowanie DFS 2 (Weibulla)	147 950,06	1,79	82 565,67	86 535,85	1,16	74 638,91	97 095,35
FLAM modelowanie DFS 3 (Gompertza)	147 950,06	1,79	82 565,67	86 530,95	1,17	73 965,36	98 740,92

Parametr	DAZ_PL			FLAM			ICER [PLN/LYG]
	Koszt [PLN]	LYG	CER	Koszt [PLN]	LYG	CER	
Miesięczne prawdopodobieństwo zgonu po progresji: minimum (0,08)	159 745,31	2,25	71 069,00	96 205,80	1,54	62 387,51	90 039,95
Miesięczne prawdopodobieństwo zgonu po progresji: maksimum (0,28)	144 378,76	1,66	87 208,44	83 603,67	1,06	79 063,36	101 607,92
Użyteczności na podstawie Szabo 2010	147 950,06	1,79	82 565,67	86 531,85	1,17	74 022,35	98 598,63
Użyteczności na podstawie Hoyle 2011	147 950,06	1,79	82 565,67	86 531,85	1,17	74 022,35	98 598,63
Horyzont czasowy analizy: 3 lata	147 612,16	0,94	156 777,03	86 289,10	0,68	126 733,26	235 251,50
Horyzont czasowy analizy: 5 lat	147 677,44	1,05	141 265,73	86 361,60	0,75	115 752,03	204 866,81
Stopy dyskontowe: 5% (obie)	147 950,06	1,630	90 782,34	86 531,85	1,077	80 367,52	111 059,41
Stopy dyskontowe: 0% (obie)	149 685,53	2,440	61 350,36	86 847,28	1,535	56 568,50	69 466,09
Stopy dyskontowe: 5% koszty, 0% efekty zdrowotne	147 950,06	2,440	60 639,06	86 531,85	1,535	56 363,04	67 896,27
Użyteczność na początku przyjmowanie chemioterapii: 0	147 950,06	1,792	82 565,67	86 531,85	1,169	74 022,35	98 598,63
Użyteczność na początku przyjmowanie chemioterapii: 1	147 950,06	1,792	82 565,67	86 531,85	1,169	74 022,35	98 598,63
Użyteczność w stanie po przeszczepie: 0,64	147 950,06	1,792	82 565,67	86 531,85	1,169	74 022,35	98 598,63
Użyteczność w stanie po przeszczepie: 1	147 950,06	1,792	82 565,67	86 531,85	1,169	74 022,35	98 598,63

Analiza wrażliwości, przeprowadzona dla zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy koszty-efektywność porównującej koszty i efekty stosowania dazatynibu w programie lekowym w porównaniu ze schematem FLAM, wykazała dużą stabilność wyników, zgodnie z którymi leczenie DAZ_PR jest strategią droższą ale bardziej skuteczną w porównaniu ze schematem FLAM. Największy wpływ na współczynnik ICER miały zmiany horyzontu czasowego analizy, zmiany stopy dyskontowej dla efektów zdrowotnych, a także przyjęcie alternatywnych wartości dawek dobowych

dazatynibu (80 mg i 100 mg) oraz długości leczenia dazatynibem. W pozostałych przypadkach współczynnik ICER nie odbiegał znacząco od wyników analizy podstawowej.

Poniżej przedstawiono graficzną prezentację wyników analizy wrażliwości.

Rysunek 5.
Wyniki analizy wrażliwości: DAZ_PL vs FLAM miara efektu zyskane lata życia

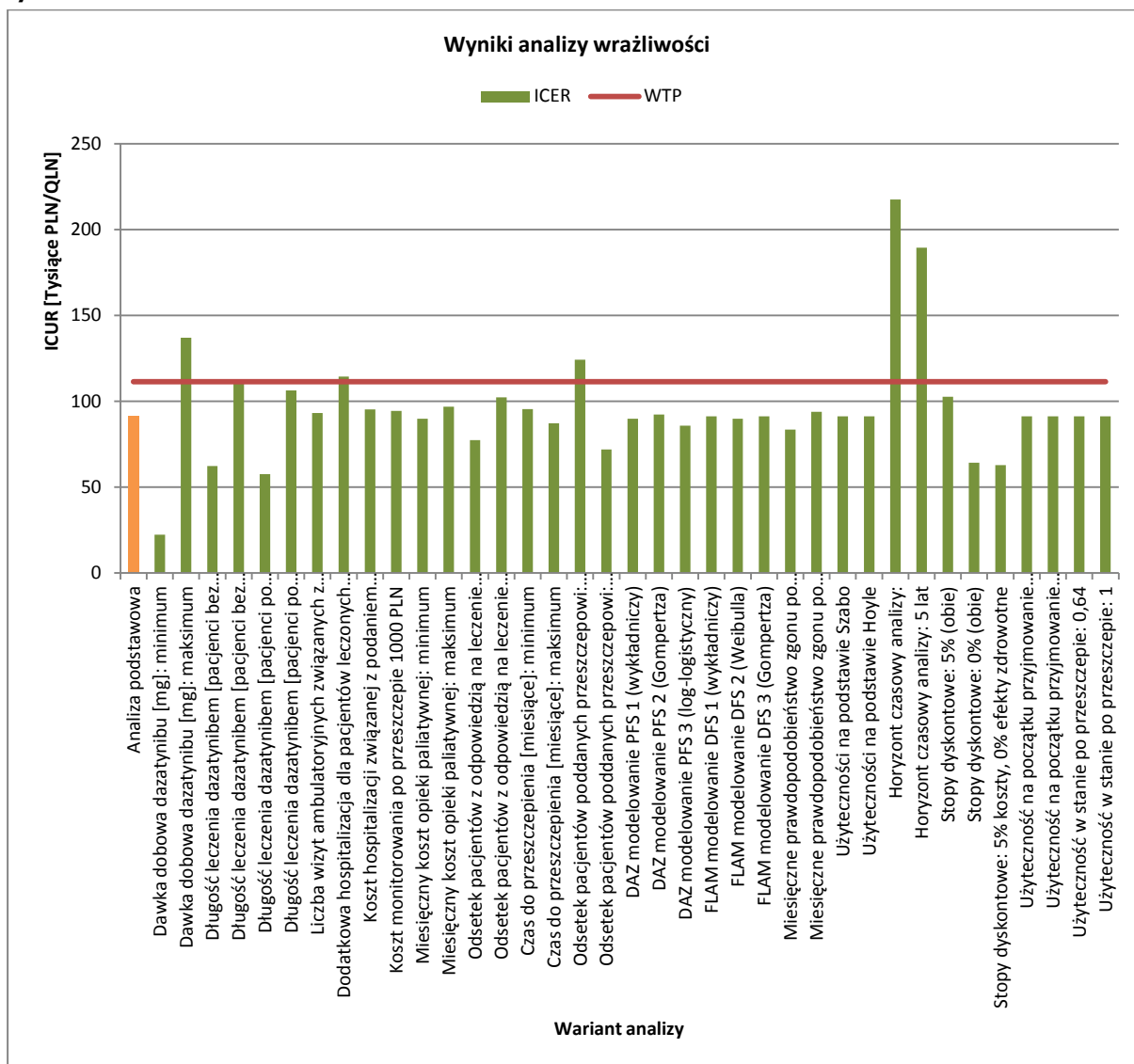


Tabela 29
Wyniki analizy wrażliwości: DAZ_PL vs FLAM [REDACTED] miara efektu lata życia skorygowane o jakość

Parametr	DAZ_PL			FLAM			ICUR [PLN/QALY]
	Koszt [PLN]	QALY	CUR	Koszt [PLN]	QALY	CUR	
Analiza podstawowa	147 950,06	1,479	100 057,91	86 531,85	0,94	91 638,39	114 935,90
Dawka dobową dazatynibu [mg]: minimum (80 mg)	103 074,83	1,479	69 709,01	86 531,85	0,94	91 638,39	30 957,96
Dawka dobową dazatynibu [mg]: maksimum (180 mg)	177 866,88	1,479	120 290,51	86 531,85	0,94	91 638,39	170 921,20
Długość leczenia dazatynibem [pacjenci bez przeszczepu]: minimum (2,5 mies.)	129 157,78	1,479	87 348,78	86 531,85	0,94	91 638,39	79 768,68
Długość leczenia dazatynibem [pacjenci bez przeszczepu]: maksimum (4,0 mieś.)	160 478,25	1,479	108 530,66	86 531,85	0,94	91 638,39	138 380,71
Długość leczenia dazatynibem [pacjenci po przeszczepie]: minimum (5,0 mieś.)	126 083,32	1,479	85 269,54	86 531,85	0,94	91 638,39	74 015,25
Długość leczenia dazatynibem [pacjenci po przeszczepie]: maksimum (24,0 mieś.)	157 854,38	1,479	106 756,15	86 531,85	0,94	91 638,39	133 470,50
Liczba wizyt ambulatoryjnych związanych z podaniem dazatynibu / cykl: 4	149 214,50	1,479	100 913,04	86 531,85	0,94	91 638,39	117 302,13
Dodatkowa hospitalizacja dla pacjentów leczonych dazatynibem (wycena dodana do miesięcznego kosztu monitorowania terapii)	162 390,65	1,479	109 824,01	86 531,85	0,94	91 638,39	141 959,51
Koszt hospitalizacji związanej z podaniem schematu FLAM z wyłączeniem kosztów programów lekowych, dializ, leczenia żywieniowego, pobytu w OAIIT oraz kategorii pozostałe świadczenia	147 950,06	1,479	100 057,91	84 012,22	0,94	88 970,07	119 651,05

Parametr	DAZ_PL			FLAM			ICUR [PLN/QALY]
	Koszt [PLN]	QALY	CUR	Koszt [PLN]	QALY	CUR	
Koszt monitorowania po przeszczepie 1000 PLN	152 935,97	1,479	103 429,85	89 495,16	0,944	91 638,39	118 720,92
Miesięczny koszt opieki paliatywnej: minimum (1 270,80 PLN)	143 624,71	1,479	97 132,69	82 997,14	0,944	91 638,39	113 456,31
Miesięczny koszt opieki paliatywnej: maksimum (6 450,30 PLN)	167 654,45	1,479	113 383,89	102 634,40	0,944	91 638,39	121 676,27
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie FLAM: minimum (0,34)	147 950,06	1,479	100 057,91	79 012,09	0,944	91 638,39	95 338,05
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie FLAM: maksimum (0,57)	147 950,06	1,479	100 057,91	90 291,72	0,944	91 638,39	131 038,98
Czas do przeszczepienia [miesiące]: minimum (2)	148 240,15	1,484	99 909,10	86 499,10	0,944	91 638,39	119 862,31
Czas do przeszczepienia [miesiące]: maksimum (6)	147 615,71	1,473	100 231,03	86 566,19	0,944	91 638,39	110 492,00
Odsetek pacjentów poddanych przeszczepowi: minimum (10%)	108 269,57	0,898	120 621,65	69 142,64	0,944	91 638,39	168 946,27
Odsetek pacjentów poddanych przeszczepowi: maksimum (100%)	306 672,03	3,803	80 642,98	156 088,68	0,944	91 638,39	86 270,91
DAZ modelowanie PFS 1 (wykładniczy)	147 969,16	1,487	99 541,79	86 531,85	0,944	88 970,07	113 305,33
DAZ modelowanie PFS 2 (Gompertza)	147 925,14	1,473	100 445,42	86 531,85	0,944	94 776,57	116 183,48
DAZ modelowanie PFS 3 (log-logistyczny)	148 080,99	1,510	98 069,39	86 531,85	0,944	87 895,09	108 804,38
FLAM modelowanie DFS 1 (wykładniczy)	147 950,06	1,479	100 057,91	86 530,95	0,944	108 691,21	115 085,82
FLAM modelowanie DFS 2 (Weibulla)	147 950,06	1,479	100 057,91	86 535,85	0,756	104 574,96	113 334,71
FLAM modelowanie DFS 3 (Gompertza)	147 950,06	1,479	100 057,91	86 530,95	1,039	86 933,04	115 085,76

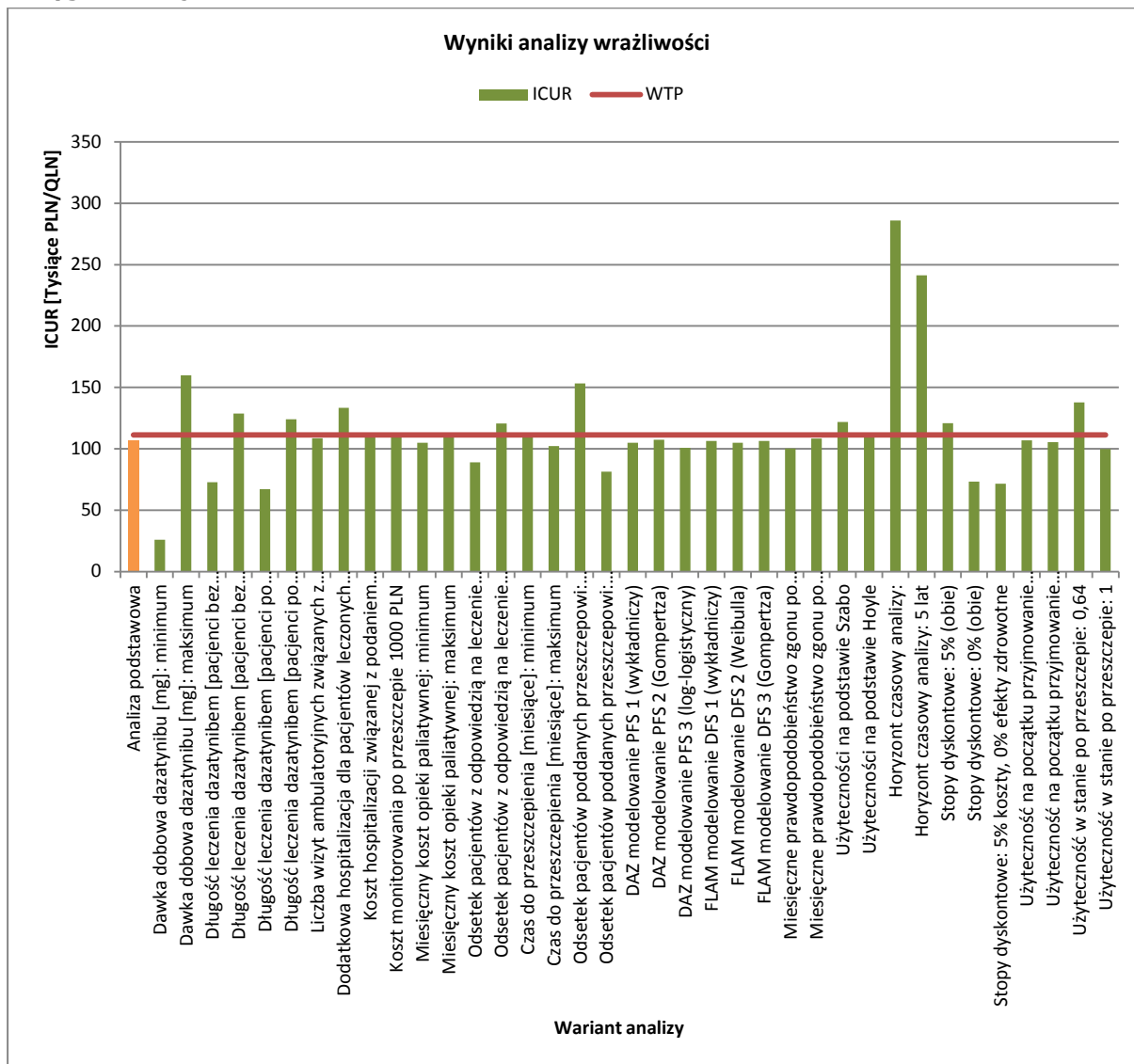
Parametr	DAZ_PL			FLAM			ICUR [PLN/QALY]
	Koszt [PLN]	QALY	CUR	Koszt [PLN]	QALY	CUR	
Miesięczne prawdopodobieństwo zgonu po progresji: minimum (0,08)	159 745,31	1,770	90 232,05	96 205,80	0,969	89 298,57	108 181,44
Miesięczne prawdopodobieństwo zgonu po progresji: maksimum (0,28)	144 378,76	1,391	103 766,48	83 603,67	0,920	94 070,14	117 210,73
Użyteczności na podstawie Szabo 2010	147 950,06	1,200	123 328,24	86 531,85	0,666	103 817,38	130 930,46
Użyteczności na podstawie Hoyle 2011	147 950,06	1,401	105 609,84	86 531,85	2,057	75 868,24	118 020,73
Horyzont czasowy analizy: 3 lata	147 612,16	0,697	211 921,87	86 289,10	0,944	91 638,39	309 161,70
Horyzont czasowy analizy: 5 lat	147 677,44	0,792	186 497,30	86 361,60	0,944	91 638,39	260 859,12
Stopy dyskontowe: 5% (obie)	147 950,06	1,330	111 242,97	86 531,85	0,944	91 638,39	130 687,70
Stopy dyskontowe: 0% (obie)	149 685,53	2,073	72 192,78	86 847,28	0,945	91 570,69	79 139,39
Stopy dyskontowe: 5% koszty, 0% efekty zdrowotne	147 950,06	2,073	71 355,77	86 531,85	0,937	92 377,74	77 350,97
Użyteczność na początku przyjmowanie chemioterapii: 0	147 950,06	1,462	101 162,50	86 531,85	0,931	92 930,08	115 589,21
Użyteczność na początku przyjmowanie chemioterapii: 1	147 950,06	1,501	98 571,59	86 531,85	0,962	89 912,55	114 045,76
Użyteczność w stanie po przeszczepie: 0,64	147 950,06	1,180	125 351,61	86 531,85	0,768	112 662,86	148 993,64
Użyteczność w stanie po przeszczepie: 1	147 950,06	1,564	94 603,81	86 531,85	0,995	86 999,71	107 889,62

Analiza wrażliwości, przeprowadzona dla zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy koszty-użyteczność porównującej koszty i efekty stosowania dazatynibu w programie lekowym w porównaniu ze schematem FLAM, wykazała dużą stabilność wyników, zgodnie z którymi leczenie DAZ_PR jest strategią droższą ale bardziej skuteczną w porównaniu ze schematem FLAM. Największy wpływ na współczynnik ICUR miały zmiany horyzontu czasowego analizy, zmiany stopy dyskontowej dla efektów zdrowotnych, a także przyjęcie alternatywnych wartości dawek dobowych

dazatynibu (80 mg i 100 mg) oraz długości leczenia dazatynibem. W pozostałych przypadkach współczynnik ICUR nie odbiegał znacząco od wyników analizy podstawowej.

Poniżej przedstawiono graficzną prezentację wyników analizy wrażliwości.

Rysunek 6.
Wyniki analizy wrażliwości: DAZ_PL vs FLAM [redacted] **miara efektu lata życia skorygowane o jakość**



W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy progowej dla parametrów testowanych w analizie wrażliwości.

Tabela 30
Wyniki analizy progowej dla parametrów testowanych w analizie wrażliwości: DAZ_PL vs FLAM

Parametr	Cena zbytu netto opakowań zawierających substancję czynną dazatynib			
	Cena dla której ICER = 111 381 PLN/LYG	Cena dla której CER DAZ_PL = CER FLAM	Cena dla której ICUR = 111 381 PLN/QALY	Cena dla której CUR DAZ_PL = CUR FLAM
Analiza podstawowa	Sprycel 20 mg 5583,35 PLN Sprycel 50 mg 13958,37 PLN Sprycel 100 mg 13958,37 PLN Sprycel 80 mg 11166,7 PLN Sprycel 140 mg 19541,72 PLN	Sprycel 20 mg: 4 571,86 PLN Sprycel 50 mg: 11 429,64 PLN Sprycel 100 mg: 11 429,64 PLN Sprycel 80 mg: 9 143,71 PLN Sprycel 140 mg: 16 001,50 PLN	Sprycel 20 mg: 5 094,65 PLN Sprycel 50 mg: 12 736,62 PLN Sprycel 100 mg: 12 736,62 PLN Sprycel 80 mg: 10 189,30 PLN Sprycel 140 mg: 17 831,27 PLN	Sprycel 20 mg: 4 571,86 PLN Sprycel 50 mg: 11 429,64 PLN Sprycel 100 mg: 11 429,64 PLN Sprycel 80 mg: 9 143,71 PLN Sprycel 140 mg: 16 001,50 PLN
Dawka dobową dazatynibu [mg]: minimum (80 mg)	Sprycel 20 mg: 9 770,86 PLN; Sprycel 50 mg: 24 427,15 PLN; Sprycel 100 mg: 24 427,15 PLN; Sprycel 80 mg: 19 541,72 PLN; Sprycel 140 mg: 34 198,01 PLN	Sprycel 20 mg: 7 752,78 PLN; Sprycel 50 mg: 19 381,96 PLN; Sprycel 100 mg: 19 381,96 PLN; Sprycel 80 mg: 15 505,57 PLN; Sprycel 140 mg: 27 134,75 PLN	Sprycel 20 mg: 8 915,63 PLN; Sprycel 50 mg: 22 289,09 PLN; Sprycel 100 mg: 22 289,09 PLN; Sprycel 80 mg: 17 831,27 PLN; Sprycel 140 mg: 31 204,72 PLN	Sprycel 20 mg: 8 000,75 PLN; Sprycel 50 mg: 20 001,88 PLN; Sprycel 100 mg: 20 001,88 PLN; Sprycel 80 mg: 16 001,50 PLN; Sprycel 140 mg: 28 002,63 PLN
Dawka dobową dazatynibu [mg]: maksimum (180 mg)	Sprycel 20 mg: 4 342,60 PLN; Sprycel 50 mg: 10 856,51 PLN; Sprycel 100 mg: 10 856,51 PLN; Sprycel 80 mg: 8 685,21 PLN; Sprycel 140 mg: 15 199,12 PLN	Sprycel 20 mg: 3 445,68 PLN; Sprycel 50 mg: 8 614,21 PLN; Sprycel 100 mg: 8 614,21 PLN; Sprycel 80 mg: 6 891,36 PLN; Sprycel 140 mg: 12 059,89 PLN	Sprycel 20 mg: 3 962,50 PLN; Sprycel 50 mg: 9 906,26 PLN; Sprycel 100 mg: 9 906,26 PLN; Sprycel 80 mg: 7 925,01 PLN; Sprycel 140 mg: 13 868,76 PLN	Sprycel 20 mg: 3 555,89 PLN; Sprycel 50 mg: 8 889,72 PLN; Sprycel 100 mg: 8 889,72 PLN; Sprycel 80 mg: 7 111,78 PLN; Sprycel 140 mg: 12 445,61 PLN
Długość leczenia dazatynibem [pacjenci bez przeszczepu]: minimum (2,5 mies.)	Sprycel 20 mg: 6 804,58 PLN; Sprycel 50 mg: 17 011,45 PLN; Sprycel 100 mg: 17 011,45 PLN; Sprycel 80 mg: 13 609,16 PLN; Sprycel 140 mg: 23 816,02 PLN	Sprycel 20 mg: 5 399,16 PLN; Sprycel 50 mg: 13 497,90 PLN; Sprycel 100 mg: 13 497,90 PLN; Sprycel 80 mg: 10 798,32 PLN; Sprycel 140 mg: 18 897,06 PLN	Sprycel 20 mg: 6 208,99 PLN; Sprycel 50 mg: 15 522,46 PLN; Sprycel 100 mg: 15 522,46 PLN; Sprycel 80 mg: 12 417,97 PLN; Sprycel 140 mg: 21 731,45 PLN	Sprycel 20 mg: 5 571,85 PLN; Sprycel 50 mg: 13 929,61 PLN; Sprycel 100 mg: 13 929,61 PLN; Sprycel 80 mg: 11 143,69 PLN; Sprycel 140 mg: 19 501,46 PLN
Długość leczenia dazatynibem [pacjenci bez przeszczepu]: maksimum (4,0 mies.)	Sprycel 20 mg: 4 986,70 PLN; Sprycel 50 mg: 12 466,75 PLN; Sprycel 100 mg: 12 466,75 PLN; Sprycel 80 mg: 9 973,40 PLN; Sprycel 140 mg: 17 453,45 PLN	Sprycel 20 mg: 3 956,75 PLN; Sprycel 50 mg: 9 891,87 PLN; Sprycel 100 mg: 9 891,87 PLN; Sprycel 80 mg: 7 913,49 PLN; Sprycel 140 mg: 13 848,61 PLN	Sprycel 20 mg: 4 550,22 PLN; Sprycel 50 mg: 11 375,56 PLN; Sprycel 100 mg: 11 375,56 PLN; Sprycel 80 mg: 9 100,45 PLN; Sprycel 140 mg: 15 925,78 PLN	Sprycel 20 mg: 4 083,30 PLN; Sprycel 50 mg: 10 208,25 PLN; Sprycel 100 mg: 10 208,25 PLN; Sprycel 80 mg: 8 166,60 PLN; Sprycel 140 mg: 14 291,55 PLN
Długość leczenia dazatynibem [pacjenci po przeszczepie]: minimum (5,0 mies.)	Sprycel 20 mg: 7 042,34 PLN; Sprycel 50 mg: 17 605,85 PLN; Sprycel 100 mg: 17 605,85 PLN; Sprycel 80 mg: 14 084,68 PLN; Sprycel 140 mg: 24 648,19 PLN	Sprycel 20 mg: 5 596,29 PLN; Sprycel 50 mg: 13 990,72 PLN; Sprycel 100 mg: 13 990,72 PLN; Sprycel 80 mg: 11 192,57 PLN; Sprycel 140 mg: 19 587,00 PLN	Sprycel 20 mg: 6 429,53 PLN; Sprycel 50 mg: 16 073,82 PLN; Sprycel 100 mg: 16 073,82 PLN; Sprycel 80 mg: 12 859,06 PLN; Sprycel 140 mg: 22 503,35 PLN	Sprycel 20 mg: 5 773,97 PLN; Sprycel 50 mg: 14 434,92 PLN; Sprycel 100 mg: 14 434,92 PLN; Sprycel 80 mg: 11 547,93 PLN; Sprycel 140 mg: 20 208,88 PLN

Parametr	Cena zbytu netto opakowań zawierających substancję czynną dazatynib			
	Cena dla której ICER = 111 381 PLN/LYG	Cena dla której CER DAZ_PL = CER FLAM	Cena dla której ICUR = 111 381 PLN/QALY	Cena dla której CUR DAZ_PL = CUR FLAM
Długość leczenia dazatynibem [pacjenci po przeszczepie]: maksimum (24,0 mieś.)	Sprycel 20 mg: 5 100,63 PLN; Sprycel 50 mg: 12 751,58 PLN; Sprycel 100 mg: 12 751,58 PLN; Sprycel 80 mg: 10 201,27 PLN; Sprycel 140 mg: 17 852,22 PLN	Sprycel 20 mg: 4 044,34 PLN; Sprycel 50 mg: 10 110,86 PLN; Sprycel 100 mg: 10 110,86 PLN; Sprycel 80 mg: 8 088,69 PLN; Sprycel 140 mg: 14 155,20 PLN	Sprycel 20 mg: 4 653,00 PLN; Sprycel 50 mg: 11 632,49 PLN; Sprycel 100 mg: 11 632,49 PLN; Sprycel 80 mg: 9 305,99 PLN; Sprycel 140 mg: 16 285,48 PLN	Sprycel 20 mg: 4 174,13 PLN; Sprycel 50 mg: 10 435,33 PLN; Sprycel 100 mg: 10 435,33 PLN; Sprycel 80 mg: 8 348,26 PLN; Sprycel 140 mg: 14 609,46 PLN
Liczba wizyt ambulatoryjnych związanych z podaniem dazatynibu / cykl: 4	Sprycel 20 mg: 5 520,69 PLN; Sprycel 50 mg: 13 801,73 PLN; Sprycel 100 mg: 13 801,73 PLN; Sprycel 80 mg: 11 041,38 PLN; Sprycel 140 mg: 19 322,42 PLN	Sprycel 20 mg: 4 367,50 PLN; Sprycel 50 mg: 10 918,76 PLN; Sprycel 100 mg: 10 918,76 PLN; Sprycel 80 mg: 8 735,01 PLN; Sprycel 140 mg: 15 286,26 PLN	Sprycel 20 mg: 5 031,99 PLN; Sprycel 50 mg: 12 579,97 PLN; Sprycel 100 mg: 12 579,97 PLN; Sprycel 80 mg: 10 063,98 PLN; Sprycel 140 mg: 17 611,96 PLN	Sprycel 20 mg: 4 509,20 PLN; Sprycel 50 mg: 11 273,00 PLN; Sprycel 100 mg: 11 273,00 PLN; Sprycel 80 mg: 9 018,40 PLN; Sprycel 140 mg: 15 782,19 PLN
Dodatkowa hospitalizacja dla pacjentów leczonych dazatynibem (wycena dodana do miesięcznego kosztu monitorowania terapii)	Sprycel 20 mg: 4 867,75 PLN; Sprycel 50 mg: 12 169,39 PLN; Sprycel 100 mg: 12 169,39 PLN; Sprycel 80 mg: 9 735,51 PLN; Sprycel 140 mg: 17 037,14 PLN	Sprycel 20 mg: 3 714,57 PLN; Sprycel 50 mg: 9 286,42 PLN; Sprycel 100 mg: 9 286,42 PLN; Sprycel 80 mg: 7 429,14 PLN; Sprycel 140 mg: 13 000,99 PLN	Sprycel 20 mg: 4 379,05 PLN; Sprycel 50 mg: 10 947,63 PLN; Sprycel 100 mg: 10 947,63 PLN; Sprycel 80 mg: 8 758,11 PLN; Sprycel 140 mg: 15 326,69 PLN	Sprycel 20 mg: 3 856,26 PLN; Sprycel 50 mg: 9 640,66 PLN; Sprycel 100 mg: 9 640,66 PLN; Sprycel 80 mg: 7 712,53 PLN; Sprycel 140 mg: 13 496,92 PLN
Koszt hospitalizacji związanej z podaniem schematu FLAM z wyłączeniem kosztów programów lekowych, dializ, leczenia żywieniowego, pobytu w OAIIT oraz kategorii pozostałe świadczenia	Sprycel 20 mg: 5 458,49 PLN; Sprycel 50 mg: 13 646,23 PLN; Sprycel 100 mg: 13 646,23 PLN; Sprycel 80 mg: 10 916,98 PLN; Sprycel 140 mg: 19 104,72 PLN	Sprycel 20 mg: 4 238,77 PLN; Sprycel 50 mg: 10 596,93 PLN; Sprycel 100 mg: 10 596,93 PLN; Sprycel 80 mg: 8 477,54 PLN; Sprycel 140 mg: 14 835,70 PLN	Sprycel 20 mg: 4 969,79 PLN; Sprycel 50 mg: 12 424,47 PLN; Sprycel 100 mg: 12 424,47 PLN; Sprycel 80 mg: 9 939,58 PLN; Sprycel 140 mg: 17 394,26 PLN	Sprycel 20 mg: 4 376,34 PLN; Sprycel 50 mg: 10 940,85 PLN; Sprycel 100 mg: 10 940,85 PLN; Sprycel 80 mg: 8 752,68 PLN; Sprycel 140 mg: 15 317,19 PLN
Koszt monitorowania po przeszczepie 1000 PLN	Sprycel 20 mg: 5 483,12 PLN; Sprycel 50 mg: 13 707,80 PLN; Sprycel 100 mg: 13 707,80 PLN; Sprycel 80 mg: 10 966,24 PLN; Sprycel 140 mg: 19 190,92 PLN	Sprycel 20 mg: 4 408,18 PLN; Sprycel 50 mg: 11 020,45 PLN; Sprycel 100 mg: 11 020,45 PLN; Sprycel 80 mg: 8 816,36 PLN; Sprycel 140 mg: 15 428,64 PLN	Sprycel 20 mg: 4 994,42 PLN; Sprycel 50 mg: 12 486,05 PLN; Sprycel 100 mg: 12 486,05 PLN; Sprycel 80 mg: 9 988,84 PLN; Sprycel 140 mg: 17 480,47 PLN	Sprycel 20 mg: 4 554,73 PLN; Sprycel 50 mg: 11 386,82 PLN; Sprycel 100 mg: 11 386,82 PLN; Sprycel 80 mg: 9 109,46 PLN; Sprycel 140 mg: 15 941,55 PLN
Miesięczny koszt opieki paliatywnej: minimum (1 270,80 PLN)	Sprycel 20 mg: 5 622,53 PLN; Sprycel 50 mg: 14 056,32 PLN; Sprycel 100 mg: 14 056,32 PLN; Sprycel 80 mg: 11 245,06 PLN; Sprycel 140 mg: 19 678,85 PLN	Sprycel 20 mg: 4 376,01 PLN; Sprycel 50 mg: 10 940,02 PLN; Sprycel 100 mg: 10 940,02 PLN; Sprycel 80 mg: 8 752,01 PLN; Sprycel 140 mg: 15 316,02 PLN	Sprycel 20 mg: 5 133,83 PLN; Sprycel 50 mg: 12 834,57 PLN; Sprycel 100 mg: 12 834,57 PLN; Sprycel 80 mg: 10 267,66 PLN; Sprycel 140 mg: 17 968,40 PLN	Sprycel 20 mg: 4 511,91 PLN; Sprycel 50 mg: 11 279,78 PLN; Sprycel 100 mg: 11 279,78 PLN; Sprycel 80 mg: 9 023,83 PLN; Sprycel 140 mg: 15 791,70 PLN
Miesięczny koszt opieki paliatywnej: maksimum (6 450,30 PLN)	Sprycel 20 mg: 5 404,86 PLN; Sprycel 50 mg: 13 512,15 PLN; Sprycel 100 mg: 13 512,15 PLN; Sprycel 80 mg: 10 809,72 PLN; Sprycel 140 mg: 18 917,02 PLN	Sprycel 20 mg: 4 676,87 PLN; Sprycel 50 mg: 11 692,18 PLN; Sprycel 100 mg: 11 692,18 PLN; Sprycel 80 mg: 9 353,74 PLN; Sprycel 140 mg: 16 369,05 PLN	Sprycel 20 mg: 4 916,16 PLN; Sprycel 50 mg: 12 290,40 PLN; Sprycel 100 mg: 12 290,40 PLN; Sprycel 80 mg: 9 832,32 PLN; Sprycel 140 mg: 17 206,56 PLN	Sprycel 20 mg: 4 844,93 PLN; Sprycel 50 mg: 12 112,34 PLN; Sprycel 100 mg: 12 112,34 PLN; Sprycel 80 mg: 9 689,87 PLN; Sprycel 140 mg: 16 957,27 PLN
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie FLAM: minimum (0,34)	Sprycel 20 mg: 6 360,66 PLN; Sprycel 50 mg: 15 901,64 PLN; Sprycel 100 mg: 15 901,64 PLN; Sprycel 80 mg: 12 721,31 PLN; Sprycel 140 mg: 22 262,30 PLN	Sprycel 20 mg: 5 160,62 PLN; Sprycel 50 mg: 12 901,54 PLN; Sprycel 100 mg: 12 901,54 PLN; Sprycel 80 mg: 10 321,24 PLN; Sprycel 140 mg: 18 062,16 PLN	Sprycel 20 mg: 5 763,64 PLN; Sprycel 50 mg: 14 409,10 PLN; Sprycel 100 mg: 14 409,10 PLN; Sprycel 80 mg: 11 527,28 PLN; Sprycel 140 mg: 20 172,73 PLN	Sprycel 20 mg: 5 519,76 PLN; Sprycel 50 mg: 13 799,41 PLN; Sprycel 100 mg: 13 799,41 PLN; Sprycel 80 mg: 11 039,52 PLN; Sprycel 140 mg: 19 319,17 PLN

Parametr	Cena zbytu netto opakowań zawierających substancję czynną dazatynib			
	Cena dla której ICER = 111 381 PLN/LYG	Cena dla której CER DAZ_PL = CER FLAM	Cena dla której ICUR = 111 381 PLN/QALY	Cena dla której CUR DAZ_PL = CUR FLAM
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie FLAM: maksimum (0,57)	Sprycel 20 mg: 5 194,70 PLN; Sprycel 50 mg: 12 986,74 PLN; Sprycel 100 mg: 12 986,74 PLN; Sprycel 80 mg: 10 389,39 PLN; Sprycel 140 mg: 18 181,43 PLN	Sprycel 20 mg: 4 154,59 PLN; Sprycel 50 mg: 10 386,46 PLN; Sprycel 100 mg: 10 386,46 PLN; Sprycel 80 mg: 8 309,17 PLN; Sprycel 140 mg: 14 541,05 PLN	Sprycel 20 mg: 4 760,15 PLN; Sprycel 50 mg: 11 900,38 PLN; Sprycel 100 mg: 11 900,38 PLN; Sprycel 80 mg: 9 520,31 PLN; Sprycel 140 mg: 16 660,54 PLN	Sprycel 20 mg: 4 227,08 PLN; Sprycel 50 mg: 10 567,70 PLN; Sprycel 100 mg: 10 567,70 PLN; Sprycel 80 mg: 8 454,16 PLN; Sprycel 140 mg: 14 794,78 PLN
Czas do przeszczepienia [miesiące]: minimum (2)	Sprycel 20 mg: 5 427,13 PLN; Sprycel 50 mg: 13 567,83 PLN; Sprycel 100 mg: 13 567,83 PLN; Sprycel 80 mg: 10 854,27 PLN; Sprycel 140 mg: 18 994,97 PLN	Sprycel 20 mg: 4 268,23 PLN; Sprycel 50 mg: 10 670,57 PLN; Sprycel 100 mg: 10 670,57 PLN; Sprycel 80 mg: 8 536,46 PLN; Sprycel 140 mg: 14 938,80 PLN	Sprycel 20 mg: 4 972,92 PLN; Sprycel 50 mg: 12 432,31 PLN; Sprycel 100 mg: 12 432,31 PLN; Sprycel 80 mg: 9 945,85 PLN; Sprycel 140 mg: 17 405,23 PLN	Sprycel 20 mg: 4 410,90 PLN; Sprycel 50 mg: 11 027,25 PLN; Sprycel 100 mg: 11 027,25 PLN; Sprycel 80 mg: 8 821,80 PLN; Sprycel 140 mg: 15 438,14 PLN
Czas do przeszczepienia [miesiące]: maksimum (6)	Sprycel 20 mg: 5 735,13 PLN; Sprycel 50 mg: 14 337,83 PLN; Sprycel 100 mg: 14 337,83 PLN; Sprycel 80 mg: 11 470,26 PLN; Sprycel 140 mg: 20 072,96 PLN	Sprycel 20 mg: 4 596,76 PLN; Sprycel 50 mg: 11 491,89 PLN; Sprycel 100 mg: 11 491,89 PLN; Sprycel 80 mg: 9 193,51 PLN; Sprycel 140 mg: 16 088,65 PLN	Sprycel 20 mg: 5 213,21 PLN; Sprycel 50 mg: 13 033,01 PLN; Sprycel 100 mg: 13 033,01 PLN; Sprycel 80 mg: 10 426,41 PLN; Sprycel 140 mg: 18 246,22 PLN	Sprycel 20 mg: 4 737,65 PLN; Sprycel 50 mg: 11 844,13 PLN; Sprycel 100 mg: 11 844,13 PLN; Sprycel 80 mg: 9 475,30 PLN; Sprycel 140 mg: 16 581,78 PLN
Odsetek pacjentów poddanych przeszczepowi: minimum (10%)	Sprycel 20 mg: 4 729,55 PLN; Sprycel 50 mg: 11 823,88 PLN; Sprycel 100 mg: 11 823,88 PLN; Sprycel 80 mg: 9 459,10 PLN; Sprycel 140 mg: 16 553,43 PLN	Sprycel 20 mg: 4 126,02 PLN; Sprycel 50 mg: 10 315,05 PLN; Sprycel 100 mg: 10 315,05 PLN; Sprycel 80 mg: 8 252,04 PLN; Sprycel 140 mg: 14 441,07 PLN	Sprycel 20 mg: 4 355,69 PLN; Sprycel 50 mg: 10 889,22 PLN; Sprycel 100 mg: 10 889,22 PLN; Sprycel 80 mg: 8 711,37 PLN; Sprycel 140 mg: 15 244,90 PLN	Sprycel 20 mg: 4 246,22 PLN; Sprycel 50 mg: 10 615,56 PLN; Sprycel 100 mg: 10 615,56 PLN; Sprycel 80 mg: 8 492,45 PLN; Sprycel 140 mg: 14 861,79 PLN
Odsetek pacjentów poddanych przeszczepowi: maksimum (100%)	Sprycel 20 mg: 7 064,90 PLN; Sprycel 50 mg: 17 662,24 PLN; Sprycel 100 mg: 17 662,24 PLN; Sprycel 80 mg: 14 129,79 PLN; Sprycel 140 mg: 24 727,14 PLN	Sprycel 20 mg: 4 772,58 PLN; Sprycel 50 mg: 11 931,46 PLN; Sprycel 100 mg: 11 931,46 PLN; Sprycel 80 mg: 9 545,17 PLN; Sprycel 140 mg: 16 704,04 PLN	Sprycel 20 mg: 6 376,93 PLN; Sprycel 50 mg: 15 942,32 PLN; Sprycel 100 mg: 15 942,32 PLN; Sprycel 80 mg: 12 753,85 PLN; Sprycel 140 mg: 22 319,25 PLN	Sprycel 20 mg: 4 696,56 PLN; Sprycel 50 mg: 11 741,39 PLN; Sprycel 100 mg: 11 741,39 PLN; Sprycel 80 mg: 9 393,11 PLN; Sprycel 140 mg: 16 437,94 PLN
DAZ modelowanie PFS 1 (wykładniczy)	Sprycel 20 mg: 5 633,87 PLN; Sprycel 50 mg: 14 084,68 PLN; Sprycel 100 mg: 14 084,68 PLN; Sprycel 80 mg: 11 267,74 PLN; Sprycel 140 mg: 19 718,55 PLN	Sprycel 20 mg: 4 463,42 PLN; Sprycel 50 mg: 11 158,55 PLN; Sprycel 100 mg: 11 158,55 PLN; Sprycel 80 mg: 8 926,84 PLN; Sprycel 140 mg: 15 621,97 PLN	Sprycel 20 mg: 5 137,08 PLN; Sprycel 50 mg: 12 842,69 PLN; Sprycel 100 mg: 12 842,69 PLN; Sprycel 80 mg: 10 274,15 PLN; Sprycel 140 mg: 17 979,77 PLN	Sprycel 20 mg: 4 606,60 PLN; Sprycel 50 mg: 11 516,49 PLN; Sprycel 100 mg: 11 516,49 PLN; Sprycel 80 mg: 9 213,19 PLN; Sprycel 140 mg: 16 123,09 PLN
DAZ modelowanie PFS 2 (Gomperta)	Sprycel 20 mg: 5 541,44 PLN; Sprycel 50 mg: 13 853,59 PLN; Sprycel 100 mg: 13 853,59 PLN; Sprycel 80 mg: 11 082,87 PLN; Sprycel 140 mg: 19 395,03 PLN	Sprycel 20 mg: 4 402,72 PLN; Sprycel 50 mg: 11 006,81 PLN; Sprycel 100 mg: 11 006,81 PLN; Sprycel 80 mg: 8 805,45 PLN; Sprycel 140 mg: 15 409,53 PLN	Sprycel 20 mg: 5 063,03 PLN; Sprycel 50 mg: 12 657,57 PLN; Sprycel 100 mg: 12 657,57 PLN; Sprycel 80 mg: 10 126,06 PLN; Sprycel 140 mg: 17 720,60 PLN	Sprycel 20 mg: 4 546,06 PLN; Sprycel 50 mg: 11 365,15 PLN; Sprycel 100 mg: 11 365,15 PLN; Sprycel 80 mg: 9 092,12 PLN; Sprycel 140 mg: 15 911,21 PLN
DAZ modelowanie PFS 3 (log-logistyczny)	Sprycel 20 mg: 5 799,75 PLN; Sprycel 50 mg: 14 499,36 PLN; Sprycel 100 mg: 14 499,36 PLN; Sprycel 80 mg: 11 599,49 PLN; Sprycel 140 mg: 20 299,11 PLN	Sprycel 20 mg: 4 571,80 PLN; Sprycel 50 mg: 11 429,50 PLN; Sprycel 100 mg: 11 429,50 PLN; Sprycel 80 mg: 9 143,60 PLN; Sprycel 140 mg: 16 001,30 PLN	Sprycel 20 mg: 5 261,01 PLN; Sprycel 50 mg: 13 152,53 PLN; Sprycel 100 mg: 13 152,53 PLN; Sprycel 80 mg: 10 522,02 PLN; Sprycel 140 mg: 18 413,54 PLN	Sprycel 20 mg: 4 707,58 PLN; Sprycel 50 mg: 11 768,96 PLN; Sprycel 100 mg: 11 768,96 PLN; Sprycel 80 mg: 9 415,16 PLN; Sprycel 140 mg: 16 476,54 PLN

Parametr	Cena zbytu netto opakowań zawierających substancję czynną dazatynib			
	Cena dla której ICER = 111 381 PLN/LYG	Cena dla której CER DAZ_PL = CER FLAM	Cena dla której ICUR = 111 381 PLN/QALY	Cena dla której CUR DAZ_PL = CUR FLAM
FLAM modelowanie DFS 1 (wykładniczy)	Sprycel 20 mg: 5 578,40 PLN; Sprycel 50 mg: 13 946,00 PLN; Sprycel 100 mg: 13 946,00 PLN; Sprycel 80 mg: 11 156,80 PLN; Sprycel 140 mg: 19 524,39 PLN	Sprycel 20 mg: 4 425,10 PLN; Sprycel 50 mg: 11 062,75 PLN; Sprycel 100 mg: 11 062,75 PLN; Sprycel 80 mg: 8 850,20 PLN; Sprycel 140 mg: 15 487,85 PLN	Sprycel 20 mg: 5 090,80 PLN; Sprycel 50 mg: 12 727,01 PLN; Sprycel 100 mg: 12 727,01 PLN; Sprycel 80 mg: 10 181,61 PLN; Sprycel 140 mg: 17 817,82 PLN	Sprycel 20 mg: 4 566,90 PLN; Sprycel 50 mg: 11 417,24 PLN; Sprycel 100 mg: 11 417,24 PLN; Sprycel 80 mg: 9 133,79 PLN; Sprycel 140 mg: 15 984,14 PLN
FLAM modelowanie DFS 2 (Weibulla)	Sprycel 20 mg: 5 636,55 PLN; Sprycel 50 mg: 14 091,38 PLN; Sprycel 100 mg: 14 091,38 PLN; Sprycel 80 mg: 11 273,10 PLN; Sprycel 140 mg: 19 727,93 PLN	Sprycel 20 mg: 4 484,91 PLN; Sprycel 50 mg: 11 212,28 PLN; Sprycel 100 mg: 11 212,28 PLN; Sprycel 80 mg: 8 969,82 PLN; Sprycel 140 mg: 15 697,19 PLN	Sprycel 20 mg: 5 136,32 PLN; Sprycel 50 mg: 12 840,80 PLN; Sprycel 100 mg: 12 840,80 PLN; Sprycel 80 mg: 10 272,64 PLN; Sprycel 140 mg: 17 977,12 PLN	Sprycel 20 mg: 4 626,03 PLN; Sprycel 50 mg: 11 565,08 PLN; Sprycel 100 mg: 11 565,08 PLN; Sprycel 80 mg: 9 252,06 PLN; Sprycel 140 mg: 16 191,11 PLN
FLAM modelowanie DFS 3 (Gompertza)	Sprycel 20 mg: 5 578,40 PLN; Sprycel 50 mg: 13 946,00 PLN; Sprycel 100 mg: 13 946,00 PLN; Sprycel 80 mg: 11 156,80 PLN; Sprycel 140 mg: 19 524,40 PLN	Sprycel 20 mg: 4 425,10 PLN; Sprycel 50 mg: 11 062,76 PLN; Sprycel 100 mg: 11 062,76 PLN; Sprycel 80 mg: 8 850,20 PLN; Sprycel 140 mg: 15 487,86 PLN	Sprycel 20 mg: 5 090,81 PLN; Sprycel 50 mg: 12 727,02 PLN; Sprycel 100 mg: 12 727,02 PLN; Sprycel 80 mg: 10 181,61 PLN; Sprycel 140 mg: 17 817,82 PLN	Sprycel 20 mg: 4 566,90 PLN; Sprycel 50 mg: 11 417,25 PLN; Sprycel 100 mg: 11 417,25 PLN; Sprycel 80 mg: 9 133,80 PLN; Sprycel 140 mg: 15 984,15 PLN
Miesięczne prawdopodobieństwo zgonu po progresji: minimum (0,08)	Sprycel 20 mg: 5 935,07 PLN; Sprycel 50 mg: 14 837,68 PLN; Sprycel 100 mg: 14 837,68 PLN; Sprycel 80 mg: 11 870,14 PLN; Sprycel 140 mg: 20 772,75 PLN	Sprycel 20 mg: 4 221,79 PLN; Sprycel 50 mg: 10 554,47 PLN; Sprycel 100 mg: 10 554,47 PLN; Sprycel 80 mg: 8 443,58 PLN; Sprycel 140 mg: 14 776,26 PLN	Sprycel 20 mg: 5 281,91 PLN; Sprycel 50 mg: 13 204,77 PLN; Sprycel 100 mg: 13 204,77 PLN; Sprycel 80 mg: 10 563,81 PLN; Sprycel 140 mg: 18 486,68 PLN	Sprycel 20 mg: 4 406,99 PLN; Sprycel 50 mg: 11 017,48 PLN; Sprycel 100 mg: 11 017,48 PLN; Sprycel 80 mg: 8 813,99 PLN; Sprycel 140 mg: 15 424,48 PLN
Miesięczne prawdopodobieństwo zgonu po progresji: maksimum (0,28)	Sprycel 20 mg: 5 478,46 PLN; Sprycel 50 mg: 13 696,15 PLN; Sprycel 100 mg: 13 696,15 PLN; Sprycel 80 mg: 10 956,92 PLN; Sprycel 140 mg: 19 174,60 PLN	Sprycel 20 mg: 4 520,56 PLN; Sprycel 50 mg: 11 301,40 PLN; Sprycel 100 mg: 11 301,40 PLN; Sprycel 80 mg: 9 041,12 PLN; Sprycel 140 mg: 15 821,96 PLN	Sprycel 20 mg: 5 038,99 PLN; Sprycel 50 mg: 12 597,48 PLN; Sprycel 100 mg: 12 597,48 PLN; Sprycel 80 mg: 10 077,98 PLN; Sprycel 140 mg: 17 636,47 PLN	Sprycel 20 mg: 4 638,14 PLN; Sprycel 50 mg: 11 595,34 PLN; Sprycel 100 mg: 11 595,34 PLN; Sprycel 80 mg: 9 276,27 PLN; Sprycel 140 mg: 16 233,48 PLN
Użyteczności na podstawie Szabo 2010	Sprycel 20 mg: 5 583,35 PLN; Sprycel 50 mg: 13 958,37 PLN; Sprycel 100 mg: 13 958,37 PLN; Sprycel 80 mg: 11 166,70 PLN; Sprycel 140 mg: 19 541,72 PLN	Sprycel 20 mg: 4 430,16 PLN; Sprycel 50 mg: 11 075,41 PLN; Sprycel 100 mg: 11 075,41 PLN; Sprycel 80 mg: 8 860,33 PLN; Sprycel 140 mg: 15 505,57 PLN	Sprycel 20 mg: 4 717,68 PLN; Sprycel 50 mg: 11 794,19 PLN; Sprycel 100 mg: 11 794,19 PLN; Sprycel 80 mg: 9 435,35 PLN; Sprycel 140 mg: 16 511,87 PLN	Sprycel 20 mg: 4 869,60 PLN; Sprycel 50 mg: 12 174,01 PLN; Sprycel 100 mg: 12 174,01 PLN; Sprycel 80 mg: 9 739,21 PLN; Sprycel 140 mg: 17 043,62 PLN
Użyteczności na podstawie Hoyle 2011	Sprycel 20 mg: 5 583,35 PLN; Sprycel 50 mg: 13 958,37 PLN; Sprycel 100 mg: 13 958,37 PLN; Sprycel 80 mg: 11 166,70 PLN; Sprycel 140 mg: 19 541,72 PLN	Sprycel 20 mg: 4 430,16 PLN; Sprycel 50 mg: 11 075,41 PLN; Sprycel 100 mg: 11 075,41 PLN; Sprycel 80 mg: 8 860,33 PLN; Sprycel 140 mg: 15 505,57 PLN	Sprycel 20 mg: 5 000,89 PLN; Sprycel 50 mg: 12 502,22 PLN; Sprycel 100 mg: 12 502,22 PLN; Sprycel 80 mg: 10 001,77 PLN; Sprycel 140 mg: 17 503,10 PLN	Sprycel 20 mg: 4 656,25 PLN; Sprycel 50 mg: 11 640,62 PLN; Sprycel 100 mg: 11 640,62 PLN; Sprycel 80 mg: 9 312,50 PLN; Sprycel 140 mg: 16 296,87 PLN
Horyzont czasowy analizy: 3 lata	Sprycel 20 mg: 3 588,70 PLN; Sprycel 50 mg: 8 971,76 PLN; Sprycel 100 mg: 8 971,76 PLN; Sprycel 80 mg: 7 177,41 PLN; Sprycel 140 mg: 12 560,47 PLN	Sprycel 20 mg: 3 787,01 PLN; Sprycel 50 mg: 9 467,54 PLN; Sprycel 100 mg: 9 467,54 PLN; Sprycel 80 mg: 7 574,03 PLN; Sprycel 140 mg: 13 254,55 PLN	Sprycel 20 mg: 3 244,75 PLN; Sprycel 50 mg: 8 111,87 PLN; Sprycel 100 mg: 8 111,87 PLN; Sprycel 80 mg: 6 489,50 PLN; Sprycel 140 mg: 11 356,62 PLN	Sprycel 20 mg: 3 852,44 PLN; Sprycel 50 mg: 9 631,10 PLN; Sprycel 100 mg: 9 631,10 PLN; Sprycel 80 mg: 7 704,88 PLN; Sprycel 140 mg: 13 483,54 PLN

Parametr	Cena zbytu netto opakowań zawierających substancję czynną dazatynib			
	Cena dla której ICER = 111 381 PLN/LYG	Cena dla której CER DAZ_PL = CER FLAM	Cena dla której ICUR = 111 381 PLN/QALY	Cena dla której CUR DAZ_PL = CUR FLAM
Horyzont czasowy analizy: 5 lat	Sprycel 20 mg: 3 802,25 PLN; Sprycel 50 mg: 9 505,64 PLN; Sprycel 100 mg: 9 505,64 PLN; Sprycel 80 mg: 7 604,51 PLN; Sprycel 140 mg: 13 307,89 PLN	Sprycel 20 mg: 3 867,08 PLN; Sprycel 50 mg: 9 667,71 PLN; Sprycel 100 mg: 9 667,71 PLN; Sprycel 80 mg: 7 734,17 PLN; Sprycel 140 mg: 13 534,79 PLN	Sprycel 20 mg: 3 447,67 PLN; Sprycel 50 mg: 8 619,18 PLN; Sprycel 100 mg: 8 619,18 PLN; Sprycel 80 mg: 6 895,34 PLN; Sprycel 140 mg: 12 066,85 PLN	Sprycel 20 mg: 3 956,97 PLN; Sprycel 50 mg: 9 892,42 PLN; Sprycel 100 mg: 9 892,42 PLN; Sprycel 80 mg: 7 913,93 PLN; Sprycel 140 mg: 13 849,39 PLN
Stopy dyskontowe: 5% (obie)	Sprycel 20 mg: 5 197,60 PLN; Sprycel 50 mg: 12 993,99 PLN; Sprycel 100 mg: 12 993,99 PLN; Sprycel 80 mg: 10 395,19 PLN; Sprycel 140 mg: 18 191,59 PLN	Sprycel 20 mg: 4 347,68 PLN; Sprycel 50 mg: 10 869,21 PLN; Sprycel 100 mg: 10 869,21 PLN; Sprycel 80 mg: 8 695,37 PLN; Sprycel 140 mg: 15 216,89 PLN	Sprycel 20 mg: 4 739,16 PLN; Sprycel 50 mg: 11 847,89 PLN; Sprycel 100 mg: 11 847,89 PLN; Sprycel 80 mg: 9 478,31 PLN; Sprycel 140 mg: 16 587,05 PLN	Sprycel 20 mg: 4 488,48 PLN; Sprycel 50 mg: 11 221,20 PLN; Sprycel 100 mg: 11 221,20 PLN; Sprycel 80 mg: 8 976,96 PLN; Sprycel 140 mg: 15 709,68 PLN
Stopy dyskontowe: 0% (obie)	Sprycel 20 mg: 7 047,10 PLN; Sprycel 50 mg: 17 617,76 PLN; Sprycel 100 mg: 17 617,76 PLN; Sprycel 80 mg: 14 094,21 PLN; Sprycel 140 mg: 24 664,87 PLN	Sprycel 20 mg: 4 616,96 PLN; Sprycel 50 mg: 11 542,40 PLN; Sprycel 100 mg: 11 542,40 PLN; Sprycel 80 mg: 9 233,92 PLN; Sprycel 140 mg: 16 159,36 PLN	Sprycel 20 mg: 6 443,51 PLN; Sprycel 50 mg: 16 108,78 PLN; Sprycel 100 mg: 16 108,78 PLN; Sprycel 80 mg: 12 887,02 PLN; Sprycel 140 mg: 22 552,29 PLN	Sprycel 20 mg: 4 750,67 PLN; Sprycel 50 mg: 11 876,67 PLN; Sprycel 100 mg: 11 876,67 PLN; Sprycel 80 mg: 9 501,34 PLN; Sprycel 140 mg: 16 627,34 PLN
Stopy dyskontowe: 5% koszty, 0% efekty zdrowotne	Sprycel 20 mg: 7 138,04 PLN; Sprycel 50 mg: 17 845,11 PLN; Sprycel 100 mg: 17 845,11 PLN; Sprycel 80 mg: 14 276,09 PLN; Sprycel 140 mg: 24 983,15 PLN	Sprycel 20 mg: 4 671,79 PLN; Sprycel 50 mg: 11 679,48 PLN; Sprycel 100 mg: 11 679,48 PLN; Sprycel 80 mg: 9 343,58 PLN; Sprycel 140 mg: 16 351,27 PLN	Sprycel 20 mg: 6 527,77 PLN; Sprycel 50 mg: 16 319,42 PLN; Sprycel 100 mg: 16 319,42 PLN; Sprycel 80 mg: 13 055,54 PLN; Sprycel 140 mg: 22 847,19 PLN	Sprycel 20 mg: 4 806,49 PLN; Sprycel 50 mg: 12 016,22 PLN; Sprycel 100 mg: 12 016,22 PLN; Sprycel 80 mg: 9 612,98 PLN; Sprycel 140 mg: 16 822,71 PLN
Użyteczność na początku przyjmowanie chemioterapii: 0	Sprycel 20 mg: 5 583,35 PLN; Sprycel 50 mg: 13 958,37 PLN; Sprycel 100 mg: 13 958,37 PLN; Sprycel 80 mg: 11 166,70 PLN; Sprycel 140 mg: 19 541,72 PLN	Sprycel 20 mg: 4 430,16 PLN; Sprycel 50 mg: 11 075,41 PLN; Sprycel 100 mg: 11 075,41 PLN; Sprycel 80 mg: 8 860,33 PLN; Sprycel 140 mg: 15 505,57 PLN	Sprycel 20 mg: 5 077,98 PLN; Sprycel 50 mg: 12 694,95 PLN; Sprycel 100 mg: 12 694,95 PLN; Sprycel 80 mg: 10 155,96 PLN; Sprycel 140 mg: 17 772,92 PLN	Sprycel 20 mg: 4 592,15 PLN; Sprycel 50 mg: 11 480,38 PLN; Sprycel 100 mg: 11 480,38 PLN; Sprycel 80 mg: 9 184,31 PLN; Sprycel 140 mg: 16 072,54 PLN
Użyteczność na początku przyjmowanie chemioterapii: 1	Sprycel 20 mg: 5 583,35 PLN; Sprycel 50 mg: 13 958,37 PLN; Sprycel 100 mg: 13 958,37 PLN; Sprycel 80 mg: 11 166,70 PLN; Sprycel 140 mg: 19 541,72 PLN	Sprycel 20 mg: 4 430,16 PLN; Sprycel 50 mg: 11 075,41 PLN; Sprycel 100 mg: 11 075,41 PLN; Sprycel 80 mg: 8 860,33 PLN; Sprycel 140 mg: 15 505,57 PLN	Sprycel 20 mg: 5 117,67 PLN; Sprycel 50 mg: 12 794,17 PLN; Sprycel 100 mg: 12 794,17 PLN; Sprycel 80 mg: 10 235,34 PLN; Sprycel 140 mg: 17 911,84 PLN	Sprycel 20 mg: 4 544,74 PLN; Sprycel 50 mg: 11 361,85 PLN; Sprycel 100 mg: 11 361,85 PLN; Sprycel 80 mg: 9 089,48 PLN; Sprycel 140 mg: 15 906,59 PLN
Użyteczność w stanie po przeszczepie: 0,64	Sprycel 20 mg: 5 583,35 PLN; Sprycel 50 mg: 13 958,37 PLN; Sprycel 100 mg: 13 958,37 PLN; Sprycel 80 mg: 11 166,70 PLN; Sprycel 140 mg: 19 541,72 PLN	Sprycel 20 mg: 4 430,16 PLN; Sprycel 50 mg: 11 075,41 PLN; Sprycel 100 mg: 11 075,41 PLN; Sprycel 80 mg: 8 860,33 PLN; Sprycel 140 mg: 15 505,57 PLN	Sprycel 20 mg: 4 420,46 PLN; Sprycel 50 mg: 11 051,14 PLN; Sprycel 100 mg: 11 051,14 PLN; Sprycel 80 mg: 8 840,92 PLN; Sprycel 140 mg: 15 471,60 PLN	Sprycel 20 mg: 4 446,64 PLN; Sprycel 50 mg: 11 116,61 PLN; Sprycel 100 mg: 11 116,61 PLN; Sprycel 80 mg: 8 893,29 PLN; Sprycel 140 mg: 15 563,25 PLN
Użyteczność w stanie po przeszczepie: 1	Sprycel 20 mg: 5 583,35 PLN; Sprycel 50 mg: 13 958,37 PLN; Sprycel 100 mg: 13 958,37 PLN; Sprycel 80 mg: 11 166,70 PLN; Sprycel 140 mg: 19 541,72 PLN	Sprycel 20 mg: 4 430,16 PLN; Sprycel 50 mg: 11 075,41 PLN; Sprycel 100 mg: 11 075,41 PLN; Sprycel 80 mg: 8 860,33 PLN; Sprycel 140 mg: 15 505,57 PLN	Sprycel 20 mg: 5 287,27 PLN; Sprycel 50 mg: 13 218,18 PLN; Sprycel 100 mg: 13 218,18 PLN; Sprycel 80 mg: 10 574,55 PLN; Sprycel 140 mg: 18 505,46 PLN	Sprycel 20 mg: 4 599,48 PLN; Sprycel 50 mg: 11 498,71 PLN; Sprycel 100 mg: 11 498,71 PLN; Sprycel 80 mg: 9 198,97 PLN; Sprycel 140 mg: 16 098,19 PLN

[Redacted text block consisting of six horizontal black bars]

[Redacted content]

Tabela 32



[Redacted content]

[Redacted header information]

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

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

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

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

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

5. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY ANALIZ EKONOMICZNYCH

5.1. Metodyka przeprowadzenia przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania interwencji w ocenianej populacji pacjentów. Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,
- The Cochrane Library (*Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register*),
- Embase,
- CRD (*Center for Reviews and Dissemination*).

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

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową dazatynibu w analizowanym wskazaniu, w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych *MeSH (Medical Subject Headings)*. W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy *MeSH* pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedną publikację przedstawiającą ocenę analizy ekonomicznej (*AWMSG 2007* [15]). Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oraz opis zidentyfikowanych analiz znajdują się, odpowiednio w rozdziale 1 (str. 120) oraz w rozdziale 8.5 (str. 128); Wykres 5 (str. 126) przedstawia diagram QUOROM opisujący wyniki przeglądu systematycznego z wyszczególnieniem kolejnych etapów wyszukiwania.

6. OGRANICZENIA ANALIZY

Podstawowe ograniczenie analizy ekonomicznej wynika z braku dostępności badań klinicznych bezpośrednio porównujących rozpatrywane interwencje to jest dazatynib stosowany w ramach programu lekowego oraz schemat FLAM. Co więcej, brak jest również badań, które umożliwiłyby przeprowadzenie porównania pośredniego dazatynib vs FLAM. W rezultacie analizy koszty-efektywność oraz koszty-użyteczność opierają się na porównaniu naiwnym, w ramach którego dla ramienia dazatynibu przyjęto dane z badania *Lilly 2010* [28], a dla ramienia schematu FLAM dane z badania *Giebel 2006* [36]. Jest to podejście często stosowane w analizach ekonomicznych chorób rzadkich, z populacją, w której prowadzenie randomizowanych badań klinicznych jest często niemożliwe ze względów etycznych (gdyż konieczne byłoby stosowanie obok aktywnej interwencji leczenia często pełniącego jedynie rolę terapii paliatywnej).

Populacja leczona schematem FLAM zgodnie z wynikami badania *Giebel 2006* [36] mogła cechować się znacząco lepszym rokowaniem (przeżycie bez progresji choroby, przeżycie całkowite) niż populacja włączona do badania *Lilly 2010* [28]. Jedynie u 28% (14 spośród 50) pacjentów włączonych do badania *Giebel 2006* zidentyfikowano chromosom Philadelphia. Dodatkowo należy zaznaczyć, że badanie to zostało przeprowadzone w latach 2002-2004, gdy imatynib nie był powszechnie stosowany w Polsce, wobec czego występująca w nim populacja (nawet po co najmniej jednym nawrocie choroby lub stwierdzeniu co najmniej jednej oporności na leczenie) mogła cechować się znacząco lepszym rokowaniem niż populacja włączona do badania *Lilly 2009*, gdzie włączano pacjentów po niepowodzeniu leczenia imatynibem, lekiem znacząco wpływającym na wydłużenie przeżycia pacjentów z ALL Ph+ [40].

W celu przeprowadzenia nieobarczonego błędem porównania dazatynib vs FLAM zdecydowano o skorygowaniu krzywych przeżycia bez choroby (DFS) dla schematu FLAM, tak aby krzywa DFS w znacznie większym stopniu odpowiadała populacji po niepowodzeniu imatynibem (kalibracja DFS). Przeprowadzenie analizy ekonomicznej bez tego zabiegu sprawiłoby, że obliczony zostałby koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu schematu FLAM w populacji ogólnej ALL przez dazatynib w populacji ALL Ph+, co z metodologicznego punktu widzenia czyniłoby analizę ekonomiczną bezużyteczną (w analizie ekonomicznej należy porównywać technologie medyczne zastosowane w identycznych - albo przynajmniej bardzo zbliżonych - populacjach [4]).

Na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeglądu badań, które zawierałyby informacje dotyczące jakości życia w populacji dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną, z obecnością chromosomu Philadelphia nie odnaleziono wartości użyteczności dla analizowanej grupy. Wykorzystana w analizie podstawowej rekomendacja *AWMSG 2009* [58] przyjmuje użyteczności pochodzące z różnych źródeł, co wiąże się z zastosowaniem odmiennych metod ich wyznaczania (SF-36 i EQ-5D, *standard gamble*, założenia własne). Znaczącym ograniczeniem jest także wykorzystanie danych o jakości życia dla grupy pacjentów z białaczkami limfo blastycznymi (ogółem) oraz z ostrą białaczką szpikową. Powołując się na odnalezione

doniesienia w literaturze medycznej, zgodnie z którymi objawy kliniczne w ostrej białaczce limfoblastycznej są podobne do obserwowanych w ostrej białaczce szpikowej [60], z kolei manifestacja kliniczna, przeżycie, odpowiedzi na leczenie, a także wyniki badań laboratoryjnych i cytogenetycznych w obu wymienionych białaczkach są porównywalne do fazy blastycznej przewlekłej białaczki szpikowej [61] w analizie wrażliwości testowano użyteczności raportowane w badaniach z populacją z przewlekłą białaczką szpikową.

Należy podkreślić, że opisane powyżej ograniczenia związane z oszacowaniem jakości życia dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfo blastyczną znacznie obniżają wiarygodność analizy koszty-użyteczność. W tej sytuacji analiza koszty-efektywność (z zyskanymi latami życia jako miarą efektów klinicznych) powinna stanowić podstawę wnioskowania o opłacalności dazatynibu stosowanego w programie lekowym względem schematu FLAM.

Z powodu braku dostępnych danych dla polskiej praktyki klinicznej, dla zmiennej czas od rozpoczęcia leczenia do przeprowadzenia przeszczepu w analizie przyjęto wartość arbitralną 4 miesiące, testowaną w analizie wrażliwości (odpowiednio 2 i 6 miesięcy). Zmiana wartości nie wpłynęła na wnioski z analizy – dazatynib wciąż pozostawał opłacalny.

W związku z brakiem danych w publikacji *Giebel 2006* [36] nie uwzględniono w modelu odsetka pacjentów, którzy przerwali leczenie schematem FLAM z powodu nietolerancji. W publikacji *Giebel 2006* nie podano również danych o liczbie cykli schematu FLAM, w związku z czym przyjęto, że chemioterapia ta podawana jest w pierwszym miesiącu (po zakończeniu hospitalizacji związanej z podaniem schematu FLAM pacjenci, w przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie kwalifikowani są do przeszczepu, natomiast w przypadku progresji leczenia paliatywnie). Oba wymienione założenia mają charakter konserwatywny, na korzyść schematu FLAM.

W analizie przyjęto konserwatywne założenie, że jakość życia pacjentów w stanie bez progresji i bez przeszczepu jest równa dla obu ramion modelu, tj. w przypadku stosowania dazatynibu oraz schematu FLAM. Jednakże należy podkreślić, że substancje wchodzące w skład schematu FLAM podawane są drogą wlewu (chory otrzymuje w sumie 42 infuzje w ciągu 10 dni), co wiąże się z koniecznością hospitalizacji pacjenta, co niewątpliwie ma wpływ na obniżenie jego jakości życia. Dazatynib przyjmowany jest doustnie, a pacjent otrzymuje lek w ramach porad ambulatoryjnych; hospitalizacja w tej grupie występuje tylko w koniecznych przypadkach (pogorszenie stanu klinicznego, wystąpienie działań niepożądanych).

7. WNIOSKI

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności finansowania dazatynibu stosowanego w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o skonstruowany model farmakoekonomiczny. Model farmakoekonomiczny posłużył wymodelowaniu przebiegu życia pacjenta z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii. Modelując przebieg życia oszacowane zostały koszty oraz wyniki zdrowotne (lata życia oraz lata życia skorygowane o jakość) jakie generuje jeden „uśredniony” pacjent w dożywotnim horyzoncie czasowym. W modelu ujęto następujące stany zdrowia: przeżycie bez progresji, przeżycie po przeszczepie, przeżycie po progresji oraz zgon.

Opłacalność stosowania dazatynibu w ramach wnioskowanego programu lekowego oceniano w porównaniu:

- z aktualną praktyką leczenia pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii: dazatynib w ramach chemioterapii niestandardowej;
- ze schematem FLAM, który to schemat, w opinii eksperta medycznego, byłby stosowany w przypadku braku możliwości stosowania dazatynibu w ramach jakiegokolwiek świadczenia finansowanego ze środków publicznych.

Leczenie dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) z opornością lub nietolerancją wcześniejszej terapii, ze względu na ich ciężki stan kliniczny (mediana przeżycia w badaniu *Lilly 2010* [28] wynosi 6,5 miesiąca dla grupy stosującej dazatynib w dawce 140 mg) odbywa się głównie w warunkach szpitalnych (ewentualnie w hospicjum w warunkach domowych). W przypadku dazatynibu, opakowanie leku wydawane jest pacjentowi w ramach wizyty ambulatoryjnej, jednakże całość kosztów leczenia (w tym koszty diagnostyki i monitorowania pacjentów, a także koszty leczenia powikłań spowodowanych wystąpieniem działań niepożądanych) ponosi NFZ w ramach programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej (podobnie będzie w ramach planowanego programu lekowego). Mając na uwadze powyższe uwarunkowania analizę ekonomiczną przeprowadzono wyłącznie z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). W ramach prac nad analizą nie zidentyfikowano kosztów z perspektywy pacjenta, które w sposób istotny mogłyby wpłynąć na wynik opracowania.

Analizę przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych [1] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [3].

Podsumowanie wyników

Wyniki analizy minimalizacji kosztów (dazatynib w programie lekowym vs dazatynib w ramach chemioterapii niestandardowej):

- **W wariancie [redacted] dazatynib** stosowany w programie lekowym **jest strategią tańszą** niż dazatynib stosowany w ramach programu terapeutycznego chemioterapia niestandardowa: oszczędność wynosi 562,52 PLN.



Wyniki analizy koszty-efektywność (dazatynib w programie lekowym vs FLAM)

- W dożywotnim horyzoncie czasowym w przeliczeniu na jednego dorosłego pacjenta z ALL z Ph+ w przypadku zastosowania dazatynibu w ramach programu lekowego oraz FLAM uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 1,79 LYG oraz 1,17 LYG. Różnica wynosi 0,62 lat życia.
- Dożywotnie koszty (w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta”) wynikające z zastosowania dazatynibu we wnioskowanym wskazaniu [redacted] są wyższe od analogicznych kosztów wynikających z zastosowania schematu FLAM (86 532 PLN).
- [redacted] **koszt zyskania dodatkowego roku życia (LYG)** przy zastąpieniu FLAM dazatynibem **wynosi 98 598,63 PLN, co jest wartością niższą od ustawowego progu opłacalności** (111 381 PLN/LYG).



- [redacted] analiza wrażliwości generalnie potwierdziła wnioski płynące z analizy podstawowej. Największy wzrost kosztu uzyskania roku życia miał miejsce przy skróceniu horyzontu czasowego (do 3 lat; jest to jednak okres zbyt krótki, aby uwzględnić długookresowe przeżycie po przeszczepie).

Wyniki analizy koszty-żyteczność

- W dożywotnim horyzoncie czasowym w przeliczeniu na jednego dorosłego pacjenta z ALL z Ph+ w przypadku zastosowania dazatynibu w ramach programu lekowego oraz FLAM uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 1,48 QALY oraz 0,94 QALY. Różnica wynosi 0,53 lat życia skorygowanych o jakość.
- Dożywotnie koszty (w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta”) wynikające z zastosowania dazatynibu we wnioskowanym wskazaniu [redacted] są wyższe od analogicznych kosztów wynikających z zastosowania schematu FLAM (86 532 PLN).

- [REDACTED] **koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY)** przy zastąpieniu FLAM dazatynibem **wynosi 114 935,90 PLN, co jest wartością bardzo zbliżoną od ustawowego progu opłacalności** (111 381 PLN/LYG).
- [REDACTED]
- [REDACTED] analiza wrażliwości generalnie potwierdziła wnioski płynące z analizy podstawowej. Największy wzrost kosztu uzyskania roku życia skorygowanego o jakość miał miejsce przy skróceniu horyzontu czasowego (do 3 lat; jest to jednak okres zbyt krótki, aby uwzględnić długookresowe przeżycie po przeszczepie).

Na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeglądu badań zawierających informacje dotyczące jakości życia w populacji dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną i z obecnością chromosomu Philadelphia nie odnaleziono wartości użyteczności dla analizowanej grupy, co znacznie obniża wiarygodność analizy koszty-użyteczność. W tej sytuacji analiza koszty-efektywność (z zyskanymi latami życia jako miarą efektów klinicznych) powinna stanowić podstawę wnioskowania o opłacalności dazatynibu stosowanego w programie lekowym względem schematu FLAM.

Wnioski końcowe

Wyniki analizy ekonomicznej dowodzą, że wprowadzenie programu lekowego dla dazatynibu w populacji dorosłych chorych z ALL Ph+ jest kosztowo opłacalne w świetle obowiązującego ustawowego progu opłacalności.

8. ZAŁĄCZNIKI

8.1. Dane kliniczne dotyczące występowania działań niepożądanych

Tabela 34.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem dazatynibu w dawce 140 mg raz na dobę (Lilly 2010)

Punkt końcowy	Bez względu na stopień	
	N=40	3/4 stopnia N=40
	n (%)	n (%)
Cytopenia		
Niedokrwistość	39 (100)	14 (35)
Leukocytopenia	33 (85)	21 (53)
Neutropenia	33 (85)	26 (67)
Małopłytkowość	36 (92)	28 (72)
Retencja płynów		
Retencja płynów ogółem	12 (30)	1 (3)
Wysięk opłucnowy	7 (18)	1 (3)
Obrzęk powierzchniowy	7 (18)	0
Inne zdarzenia związane z retencją płynów	Ogółem	1 (3)
	Wodobrzusze	0
	Obrzęk uogólniony	1 (3)
	Wysięk osierdziowy	1 (3)
	Obrzęk płuc	0
Inne zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u $\geq 10\%$ pacjentów*		
Biegunka	14 (35)	2 (5)
Mdłości	11 (28)	1 (3)
Wymioty	8 (20)	0
Zakażenie	7 (18)	3 (8)
Krwotok	Ogółem	6 (15)
	Krwawienie z przewodu pokarmowego	2 (5)
	Krwawienie w ośrodkowym układzie nerwowym	0
	Inne	4 (10)
Gorączka	6 (15)	0
Gorączka neutropeniczna	5 (13)	5 (13)
Bóle kostno-mięśniowe	5 (13)	0
Duszność	4 (10)	1 (3)
Zmęczenie	4 (10)	0
Zapalenie żołądka	4 (10)	1 (3)

Punkt końcowy	Bez względu na stopień N=40	3/4 stopnia N=40
	n (%)	n (%)
Bóle głowy	4 (10)	0
Anoreksja	3 (8)	0
Rumień	2 (5)	0

*W dowolnej grupie badania, tj. DAZ 140 raz dziennie lub DAZ 70 dwa razy dziennie.

Tabela sporządzona na podstawie analizy klinicznej [17] w oparciu o publikację *Lilly 2010* [28].

Tabela 35.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem schematu FLAM (*Giebel 2006*)

Zdarzenia niepożądane	n (%)	
	stopień 1-2	stopień 3-4
Infekcje	17 (34)	23 (46)
Nudności/wymioty	35 (70)	5 (10)
Zapalenie błony śluzowej	24 (48)	4 (8)
Zaburzenia w obrębie wątroby	10 (20)	4 (8)
Biegunka	12 (24)	3 (6)
Niewydolność serca	1 (2)	3 (6)
Krwawienie	23 (46)	2 (4)
Gorączka związana z leczeniem	14 (28)	1 (2)
Zaparcie	4 (8)	1 (2)
Zaburzenia w obrębie OUN	3 (6)	1 (2)
Ból związany z leczeniem	10 (20)	-
Zaburzenia rytmu serca	9 (18)	-
Alergia	7 (14)	-
Zaburzenia w obrębie płuc	3 (6)	-
Zaburzenia w obrębie nerek	4 (8)	-

Tabela sporządzona na podstawie analizy klinicznej [17] w oparciu o publikację *Giebel 2006* [36].

8.2. Estymacja krzywych przeżycia

8.2.1. Metodyka estymacji krzywych przeżycia

W badaniach klinicznych oceniających skuteczność dazatynibu oraz schematu FLAM wyniki dotyczące przeżycia ogólnego (OS, ang. *overall survival*), przeżycia bez progresji (PFS, ang. *progression-free survival*) oraz przeżycia bez choroby (DFS, ang. *disease-free survival*) przedstawiono w postaci krzywych Kaplana-Meiera. Krzywe Kaplana-Meiera są krzywymi nieparametrycznymi, tj. krzywe te nie są zapisywane w postaci matematycznych wzorów. Modelowanie przeprowadzone w niniejszej analizie ekonomicznej wiązało się z koniecznością modelowania przebiegu życia pacjenta poza horyzont czasowy ujęty krzywymi Kaplana-Meiera, jednak krzywe Kaplana-Meiera nie pozwalają na przeprowadzenie wiarygodnej prognozy (poza horyzont czasowy) w oparciu o nakreślony krzywymi Kaplana-Meiera przebieg choroby. Wiarygodną prognozę można przeprowadzić wykorzystując tzw. parametryczne krzywe przeżycia, tj. krzywe przeżycia określone odpowiednimi wzorami matematycznymi, w których prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia uzależnione jest od czasu, jaki upłynął od rozpoczęcia leczenia. Wykorzystując parametryczne krzywe przeżycia możliwe jest prognozowanie wystąpienia zdarzeń poza horyzontem dla którego nakreślono krzywe Kaplana-Meiera.

W związku z powyższym dla każdej z uwzględnionych w modelu krzywych przeżycia dopasowano cztery parametryczne krzywe przeżycia: krzywą eksponentialną, Weibulla, Gomperta, log-logistyczną (matematyczne wzory odpowiadające tym krzywym przedstawiono w rozdziale 8.2.2, str. 111). Dopasowanie przeprowadzono metodą regresji nieliniowej z wykorzystaniem narzędzia „Solver” (jest to narzędzie dostępne w Excelu). Metoda regresji nieliniowej polegała na takim doborze (z wykorzystaniem narzędzia „Solver”) parametrów krzywych parametrycznych aby suma kwadratów różnic pomiędzy wartościami z krzywej Kaplana-Meiera i wartościami z krzywej parametrycznej, dla którego dokonano szczytania z wykresu, była minimalna. W modelu uwzględniono parametryczne krzywe przeżycia dla których odległość od odpowiedniej krzywej Kaplana-Meiera była najmniejsza (tj. suma kwadratów różnic pomiędzy wartościami z krzywej Kaplana-Meiera i wartościami z krzywej parametrycznej była najmniejsza). Dodatkowo oceniono wizualnie stopień dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera.

Wyniki regresji nieliniowej przedstawiono w rozdziale 8.2.3 (str. 112).

8.2.2. Ogólne wzory matematyczne krzywych przeżycia

Klasyczna funkcja przeżycia Weibulla (z czasem t [dni], parametrem skali λ , parametrem kształtu p) posiada następujący wzór matematyczny:

$$S(t) = \exp(-\lambda t^p)$$

Na podstawie powyższego wzoru prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia pomiędzy czasem „t-1” a czasem „t” (czyli np. pomiędzy dniem 29 a 30) oblicza się ze wzoru:

$$tp(t) = 1 - \exp(\lambda[(t-1)^p - t^p])$$

Aby uzyskać prawdopodobieństwo miesięczne należy parametr t przemnożyć przez wartość 365/12 (iloraz 365 dni i 12 miesięcy).

Gdy parametr kształtu p równy jest 1, krzywa Weibulla jest nazywana krzywą eksponentialną:

$$S(t) = \exp(-\lambda t)$$

Funkcja przeżycia Gompertza (z czasem t [dni], parametrem skali λ , parametrem kształtu p) posiada następujący wzór matematyczny):

$$S(t) = \exp\left(\frac{-\lambda}{p} * (\exp(p * t) - 1)\right)$$

Funkcja przeżycia log-logistyczna (z czasem t [dni], parametrem skali λ , parametrem kształtu p) posiada następujący wzór matematyczny:

$$S(t) = \frac{1}{1 + \lambda(t)^p}$$

Dla krzywej log-logistycznej prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia pomiędzy czasem „ $t-1$ ” a czasem „ t ” (czyli np. pomiędzy dniem 29 a 30) oblicza się ze wzoru:

$$tp(t) = 1 - \frac{1 + \lambda((t-1)^p)}{1 + \lambda(t)^p}$$

Aby uzyskać prawdopodobieństwo miesięczne należy parametr t przemnożyć przez wartość 365/12 (iloraz 365 dni i 12 miesięcy).

8.2.3. Wyniki regresji nieliniowej

Tabela 36
Wyniki regresji nieliniowej dla parametrycznej krzywej przeżycia bez progresji dla dazatynibu

	Parametryczna krzywa przeżycia bez progresji dla dazatynibu			
	eksponentialna	Weibulla	Gompertza	log-logistyczna
Parametr λ	0,189722263	0,11074109	0,128510214	0,06914777
Parametr p	-	1,32238461	0,125365811	2,00526543
Suma kwadratów różnic	0,289772362	0,10144015	0,111352154	0,16844632
Krzywa najlepiej dopasowane do krzywej Kaplana-Meiera	NIE	TAK	NIE	NIE

Regresję liniową przeprowadzono w oparciu o krzywą Kaplana-Meiera dotyczącą parametru przeżycie bez progresji (PFS) z publikacji *Lilly 2010* [28]. W związku z dużą liczbą danych w niniejszym dokumencie nie przedstawiono szczegółów obliczeń, które w całości odnaleźć można w modelu w arkuszu „PFS_daz”.

Wykres 1.
Przeżycie bez progresji dla dazatynibu: krzywa Kaplana-Meiera (Lilly 2010) oraz dopasowane krzywe parametryczne

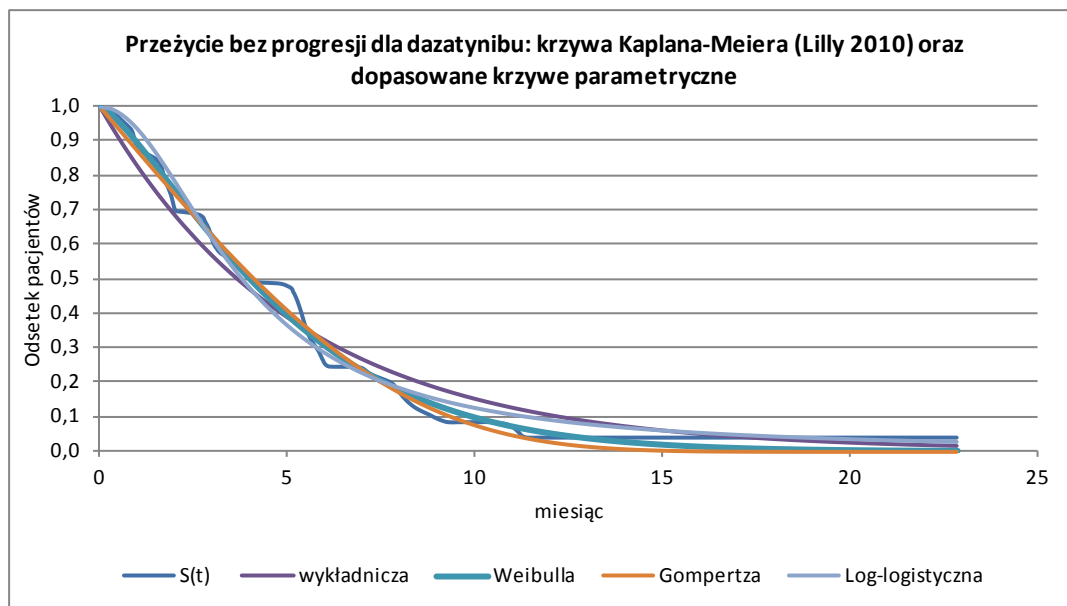


Tabela 37
Wyniki regresji nieliniowej dla parametrycznej krzywej przeżycia bez choroby dla schematu FLAM

	Parametryczna krzywa przeżycia bez choroby - FLAM			
	ekspotencjalna	Weibulla	Gompertza	log-logistyczna
Parametr λ	0,1261521	0,2112276	0,1261474	0,1873857
Parametr ρ	-	0,7420629	0,00001	1,1177269
Suma kwadratów różnic	0,5853184	0,2750104	0,5854133	0,1509545
Krzywa najlepiej dopasowane do krzywej Kaplana-Meiera	NIE	NIE	NIE	TAK

Regresję liniową przeprowadzono w oparciu o krzywą Kaplana-Meiera dotyczącą parametru przeżycie bez choroby (DFS) z publikacji *Giebel 2006* [36]. W związku z dużą liczbą danych w niniejszym dokumencie nie przedstawiono szczegółów obliczeń, które w całości odnaleźć można w modelu w arkusz „DSF_FLAM”.

Wykres 2.

Przeżycie bez choroby dla schematu FLAM: krzywa Kaplana-Meiera (Giebel 2008) oraz dopasowane krzywe parametryczne

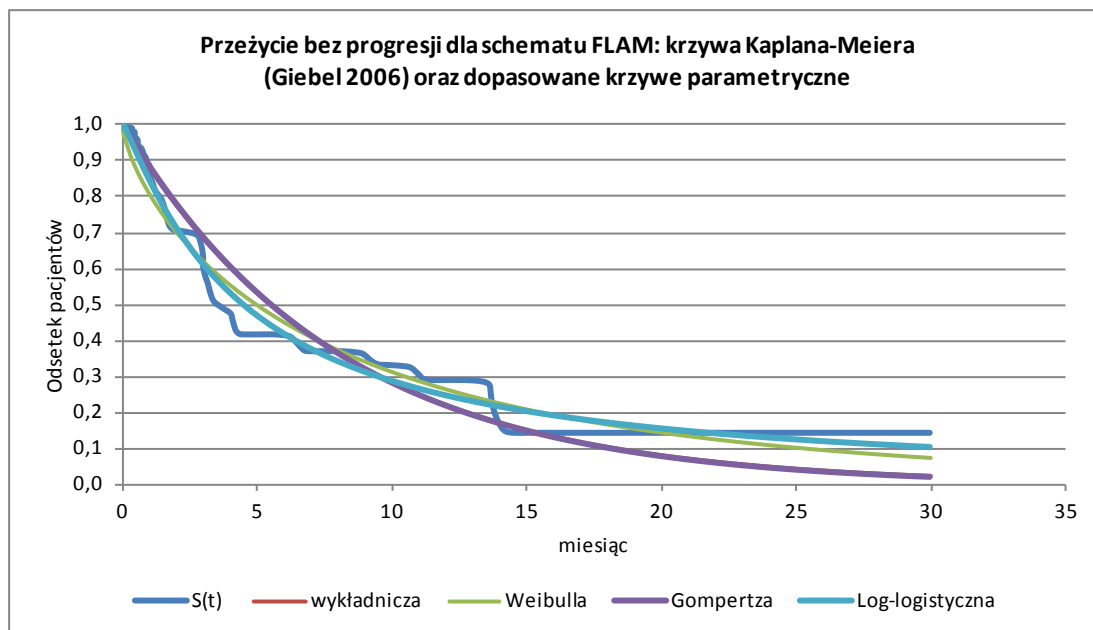


Tabela 38

Wyniki regresji nieliniowej dla parametrycznej krzywej przeżycia ogólnego po przeszczepie

	Parametryczna krzywa przeżycia ogólnego po przeszczepie			
	ekspotencjalna	Weibulla	Gompertza	log-logistyczna
Parametr λ	0,076903	0,1635569	0,0769027	0,1519858
Parametr ρ	-	0,6328506	0,000001	0,8588284
Suma kwadratów różnic	0,5141166	0,1419489	0,5141259	0,0914404
Krzywa najlepiej dopasowane do krzywej Kaplana-Meiera	NIE	NIE	NIE	TAK

Regresję liniową przeprowadzono w oparciu o krzywą Kaplana-Meiera (3-letnią) dotyczącą parametru przeżycie ogólne (OS) z publikacji Laport 2008 [24]. W związku z dużą liczbą danych w niniejszym dokumencie nie przedstawiono szczegółów obliczeń, które w całości odnaleźć można w modelu w arkuszu „OS_nastepna_linia”.

Wykres 3.
Przeżycie ogólne po przeszczepie: 3-letnia krzywa Kaplana-Meiera (Laport 2008) oraz dopasowane krzywe parametryczne

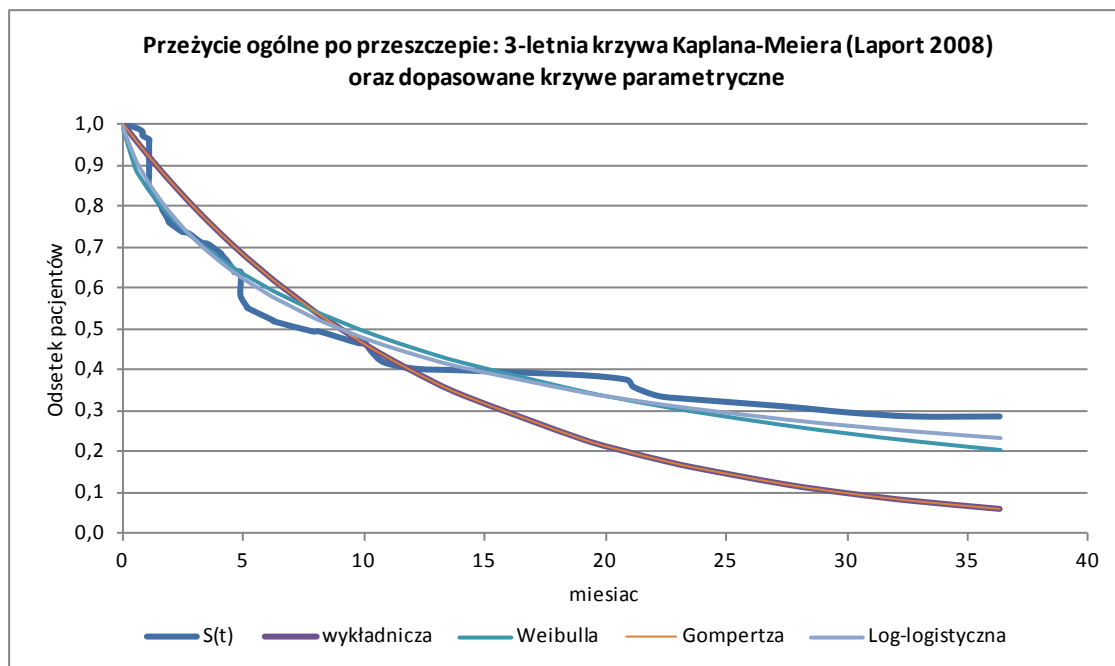


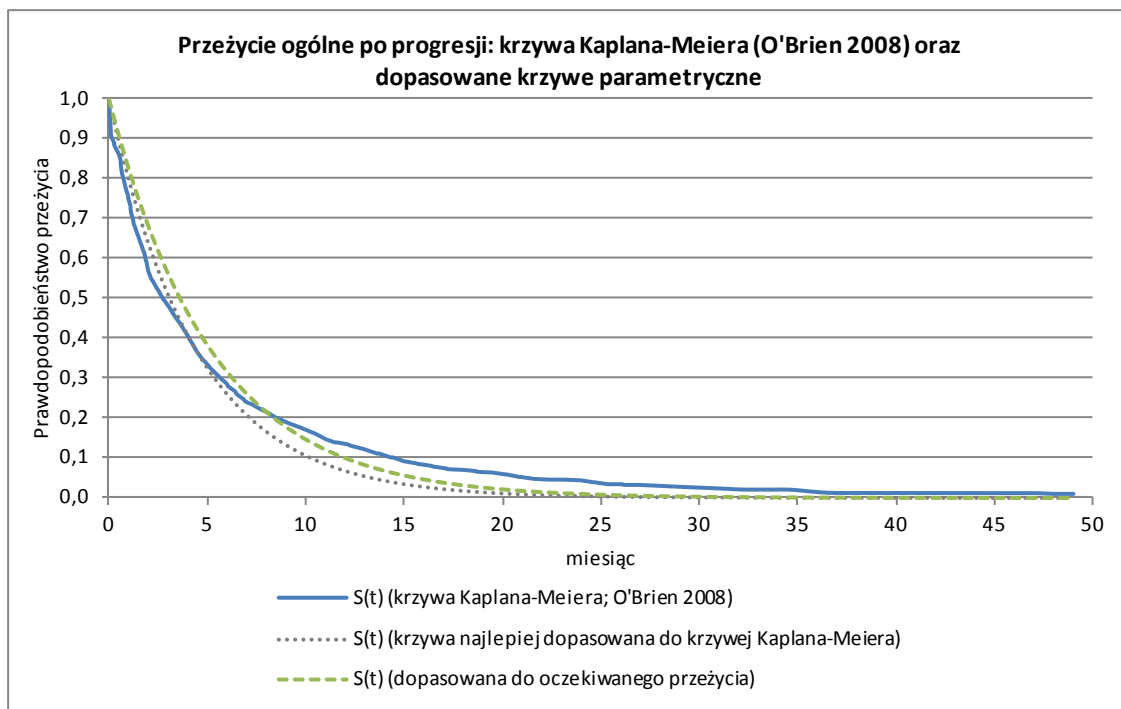
Tabela 39
Wyniki dopasowania krzywych parametrycznych dla parametrycznej krzywej przeżycia ogólnego po progresji

	Parametryczna krzywa przeżycia ogólnego po progresji			
	ekspotencjalna	Weibulla	Gompertza	log-logistyczna
Regresja nieliniowa				
Parametr λ	0,22428362	Nie dotyczy. W modelu uwzględniono krzywą wykładniczą charakteryzującą się stałym miesięcznym prawdopodobieństwem zgonu. Założenie to wynikało z właściwości modelu Markowa, który to model „nie pamięta wydarzeń z przeszłości”, w tym sensie, że prawdopodobieństwo zdarzenia (w tym przypadku – zgonu po progresji) nie zależy od numeru cyklu w którym pacjent przeszedł ze stanu „Przeżycie bez progresji i bez przeszczepu” do stanu „Przeżycie po progresji”.		
Parametr p	-			
Suma kwadratów różnic	0,280407			
Dopasowanie względem oczekiwanej dalszej długości życia				
Parametr λ	0,1917159	Nie dotyczy. W modelu uwzględniono krzywą wykładniczą charakteryzującą się stałym miesięcznym prawdopodobieństwem zgonu. Założenie to wynikało z właściwości modelu Markowa, który to model „nie pamięta wydarzeń z przeszłości”, w tym sensie, że prawdopodobieństwo zdarzenia (w tym przypadku – zgonu po progresji) nie zależy od numeru cyklu w którym pacjent przeszedł ze stanu „Przeżycie bez progresji i bez przeszczepu” do stanu „Przeżycie po progresji”.		
Parametr p	-			
Oczekiwana dalsza długość życia	5,322 miesiąca			

Regresję liniową przeprowadzono w oparciu o krzywą Kaplana-Meiera dotyczącą parametru przeżycie ogólne (OS) z publikacji O'Brien 2008 [23]. W związku z dużą liczbą danych w niniejszym dokumencie nie przedstawiono szczegółów obliczeń, które w całości odnaleźć można w modelu w arkusz „OS_następna_linia”.

Wykres 4.

Przeżycie ogólne po progresji: krzywa Kaplana-Meiera (O'Brien 2008) oraz dopasowane krzywe parametryczne



8.3. Śmiertelność w populacji ogólnej (dane Głównego Urzędu Statystycznego)

Tabela 40
Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (według danych Głównego Urzędu Statystycznego)

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu roczne			Prawdopodobieństwo zgonu miesięczne**
	kobieta	mężczyzna	łącznie*	
0	0,00426	0,00503	0,004607	0,000385
1	0,00021	0,00031	0,000255	0,000021
2	0,00015	0,00025	0,000195	0,000016
3	0,00012	0,00020	0,000156	0,000013
4	0,00010	0,00016	0,000127	0,000011
5	0,00010	0,00014	0,000118	0,000010
6	0,00009	0,00012	0,000104	0,000009
7	0,00009	0,00012	0,000104	0,000009
8	0,00009	0,00012	0,000104	0,000009
9	0,00008	0,00012	0,000098	0,000008
10	0,00009	0,00012	0,000104	0,000009
11	0,00010	0,00012	0,000109	0,000009
12	0,00011	0,00013	0,000119	0,000010
13	0,00013	0,00016	0,000144	0,000012
14	0,00016	0,00022	0,000187	0,000016
15	0,00018	0,00033	0,000248	0,000021
16	0,00021	0,00047	0,000327	0,000027
17	0,00023	0,00064	0,000415	0,000035
18	0,00024	0,00080	0,000492	0,000041
19	0,00024	0,00091	0,000542	0,000045
20	0,00024	0,00097	0,000569	0,000047
21	0,00023	0,00099	0,000572	0,000048
22	0,00023	0,00100	0,000577	0,000048
23	0,00023	0,00102	0,000586	0,000049
24	0,00022	0,00106	0,000598	0,000050
25	0,00022	0,00109	0,000612	0,000051
26	0,00022	0,00111	0,000621	0,000052
27	0,00024	0,00111	0,000632	0,000053
28	0,00027	0,00112	0,000653	0,000054
29	0,00031	0,00114	0,000684	0,000057
30	0,00033	0,00120	0,000722	0,000060
31	0,00036	0,00127	0,000770	0,000064
32	0,00039	0,00136	0,000827	0,000069
33	0,00043	0,00148	0,000903	0,000075
34	0,00047	0,00162	0,000988	0,000082
35	0,00053	0,00178	0,001093	0,000091
36	0,00058	0,00196	0,001201	0,000100
37	0,00065	0,00216	0,001330	0,000111
38	0,00073	0,00238	0,001473	0,000123

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu roczne			Prawdopodobieństwo zgonu miesięczne**
	kobieta	mężczyzna	łącznie*	
39	0,00082	0,00261	0,001626	0,000136
40	0,00091	0,00287	0,001792	0,000149
41	0,00103	0,00316	0,001989	0,000166
42	0,00115	0,00348	0,002199	0,000183
43	0,00129	0,00384	0,002438	0,000203
44	0,00145	0,00425	0,002710	0,000226
45	0,00164	0,00470	0,003017	0,000252
46	0,00185	0,00521	0,003362	0,000281
47	0,00208	0,00578	0,003745	0,000313
48	0,00233	0,00640	0,004162	0,000347
49	0,00261	0,00708	0,004622	0,000386
50	0,00291	0,00781	0,005115	0,000427
51	0,00324	0,00859	0,005648	0,000472
52	0,00358	0,00941	0,006204	0,000518
53	0,00394	0,01029	0,006798	0,000568
54	0,00433	0,01122	0,007431	0,000621
55	0,00475	0,01220	0,008103	0,000678
56	0,00519	0,01325	0,008817	0,000738
57	0,00567	0,01436	0,009581	0,000802
58	0,00619	0,01554	0,010398	0,000871
59	0,00675	0,01678	0,011264	0,000944
60	0,00735	0,01809	0,012183	0,001021
61	0,00798	0,01946	0,013146	0,001102
62	0,00864	0,02088	0,014148	0,001187
63	0,00933	0,02236	0,015194	0,001275
64	0,01006	0,02389	0,016284	0,001367
65	0,01083	0,02549	0,017427	0,001464
66	0,01166	0,02717	0,018640	0,001567
67	0,01255	0,02896	0,019935	0,001677
68	0,01353	0,03088	0,021338	0,001796
69	0,01464	0,03298	0,022893	0,001928
70	0,01591	0,03529	0,024631	0,002076
71	0,01740	0,03785	0,026603	0,002244
72	0,01914	0,04072	0,028851	0,002437
73	0,02121	0,04394	0,031439	0,002658
74	0,02366	0,04754	0,034406	0,002913
75	0,02655	0,05157	0,037809	0,003207
76	0,02994	0,05604	0,041685	0,003542
77	0,03387	0,06098	0,046070	0,003923
78	0,03837	0,06641	0,050988	0,004352
79	0,04348	0,07234	0,056467	0,004832
80	0,04921	0,07877	0,062512	0,005365
81	0,05555	0,08570	0,069118	0,005951
82	0,06253	0,09316	0,076314	0,006593

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu roczne			Prawdopodobieństwo zgonu miesięczne**
	kobieta	mężczyzna	łącznie*	
83	0,07014	0,10115	0,084095	0,007293
84	0,07840	0,10970	0,092485	0,008054
85	0,08733	0,11883	0,101505	0,008880
86	0,09698	0,12859	0,111205	0,009776
87	0,10737	0,13901	0,121608	0,010747
88	0,11856	0,15012	0,132762	0,011800
89	0,13062	0,16199	0,144737	0,012944
90	0,14352	0,17458	0,157497	0,014180
91	0,15752	0,18808	0,171272	0,015533
92	0,17245	0,20235	0,185905	0,016994
93	0,18830	0,21739	0,201391	0,018566
94	0,20508	0,23320	0,217734	0,020255
95	0,22278	0,24977	0,234926	0,022068
96	0,24138	0,26709	0,252950	0,024009
97	0,26086	0,28515	0,271791	0,026084
98	0,28120	0,30392	0,291424	0,028300
99	0,30236	0,32337	0,311815	0,030662
100	0,32429	0,34347	0,332921	0,033174

Główny Urząd Statystyczny. Baza demografia. Tablice trwania życia 1990-2012. [39]

* średnie ważone roczne prawdopodobieństwo zgonu z wagami w postaci odsetka pacjentów o danej płci (w modelu przyjęto, że 55% pacjentów stanowią kobiety [28]);

** miesięczne prawdopodobieństwo zgonu obliczono z wykorzystaniem standardowej reguły matematycznej: $1 - (1 - (\text{prawdopodobieństwo roczne})^{1/12})$, gdzie symbol „^” odpowiada znakowi potęgowania.

8.4. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych i użyteczności

W poniższych tabelach (Tabela 41, Tabela 42, Tabela 43, Tabela 44, Tabela 45) przedstawiono strategie:

- wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania dazatynibu w populacji chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii;
- wyszukiwania użyteczności u chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL).

Tabela 41
Strategia wyszukiwania w bazie Embase: użyteczności (ALL)

Lp	Kwerenda	Liczba wyników
#20	#18 AND #19 AND [embase]/lim	1 153
#19	'utility' OR 'utilities' OR 'quality of well-being' OR 'qol' OR 'standard gamble' OR 'time trade-off' OR 'tto' OR 'time tradeoff' OR 'hui' OR 'hui1' OR 'hui2' OR 'hui3' OR 'euroqol' OR 'euro qol' OR 'eq5d' OR 'eq 5d'	446 464
#18	#1 OR #2 OR #6 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	64 126
#17	'all/lb':de,ab,ti AND [embase]/lim	41
#16	'all ph(+)':de,ab,ti AND [embase]/lim	843
#15	'all ph+':de,ab,ti AND [embase]/lim	843
#14	'ph/bcr-abl-positive all':de,ab,ti AND [embase]/lim	8
#13	'ph-positive all':de,ab,ti AND [embase]/lim	136
#12	'ph+ all':de,ab,ti AND [embase]/lim	1 023
#11	'precursor lymphoid neoplasms':de,ab,ti AND [embase]/lim	9
#10	'precursor lymphoid neoplasm':de,ab,ti AND [embase]/lim	0
#9	#7 AND #8	51 330
#8	lymphoblast*:de,ab,ti OR 'b lymphoblastic':de,ab,ti OR 't lymphoblastic':de,ab,ti AND [embase]/lim	65 988
#7	lymphom*:de,ab,ti OR leukem*:de,ab,ti OR leukaem*:de,ab,ti AND [embase]/lim	417 521
#6	#3 AND #4 AND #5	57 094
#5	leukem*:de,ab,ti OR leukaem*:de,ab,ti AND [embase]/lim	281 869
#4	lymphocyt*:de,ab,ti OR lymphoid*:de,ab,ti OR lymphoblast*:de,ab,ti AND [embase]/lim	709 773
#3	'precursor cell':de,ab,ti OR 'precursor b-cell':de,ab,ti OR 'precursor t-cell':de,ab,ti OR acute:de,ab,ti OR 'l1':de,ab,ti OR 'l2':de,ab,ti AND [embase]/lim	1 001 410
#2	'lymphoblastoma'/exp AND [embase]/lim	1 936
#1	'acute lymphoblastic leukemia'/exp AND [embase]/lim	37 027

Data wyszukiwania 2014-04-14.

Tabela 42
Strategia wyszukiwania w bazie Embase: analizy ekonomiczne (dazatynib w ALL Ph+)

Lp	Kwerenda	Liczba wyników
#28	#26 AND #27 AND [embase]/lim	31
#27	'cost-benefit analysis'/syn OR 'economic' OR 'cost'/syn OR 'costs' OR 'cost-effectiveness'/syn OR 'cost effectiveness'/syn OR 'cea'/syn OR 'icer' OR 'lyg' OR	946 209

	'qaly'/syn OR 'quality-adjusted life year'/syn OR 'life-years gained' OR 'cost-utility'/syn OR 'cua' OR 'icur' OR 'cost-benefit'/syn OR 'cba' OR 'cost-minimization'/syn OR 'cma' OR 'pharmacoeconomic' OR 'pharmaco-economic' OR 'finance'/syn OR 'budget'/syn OR 'bia' OR 'model'/syn OR 'decision tree'/syn OR 'deterministic' OR 'probabilistic' OR 'markov' AND 'simulation'/syn OR 'microsimulation' OR 'monte carlo' OR 'des' OR 'willingness-to-pay' OR 'willingness to pay'	
#26	#18 AND #25	1 131
#25	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	6 644
#24	sprycel*:de,tn,ab,ti AND [embase]/lim	921
#23	'bms 354825':de,tn,ab,ti AND [embase]/lim	650
#22	bms354825:de,tn,ab,ti AND [embase]/lim	15
#21	'bms 354825':de,tn,ab,ti AND [embase]/lim	650
#20	dasatinib*:de,tn,ab,ti AND [embase]/lim	6 640
#19	'dasatinib'/exp AND [embase]/lim	6 555
#18	#1 OR #2 OR #6 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	64 126
#17	'all/lbl':de,ab,ti AND [embase]/lim	41
#16	'all ph(+)':de,ab,ti AND [embase]/lim	843
#15	'all ph+':de,ab,ti AND [embase]/lim	843
#14	'ph/bcr-abl-positive all':de,ab,ti AND [embase]/lim	8
#13	'ph-positive all':de,ab,ti AND [embase]/lim	136
#12	'ph+ all':de,ab,ti AND [embase]/lim	1 023
#11	'precursor lymphoid neoplasms':de,ab,ti AND [embase]/lim	9
#10	'precursor lymphoid neoplasm':de,ab,ti AND [embase]/lim	0
#9	#7 AND #8	51 330
#8	lymphoblast*:de,ab,ti OR 'b lymphoblastic':de,ab,ti OR 't lymphoblastic':de,ab,ti AND [embase]/lim	65 988
#7	lymphom*:de,ab,ti OR leukem*:de,ab,ti OR leukaem*:de,ab,ti AND [embase]/lim	417 521
#6	#3 AND #4 AND #5	57 094
#5	leukem*:de,ab,ti OR leukaem*:de,ab,ti AND [embase]/lim	281 869
#4	lymphocyt*:de,ab,ti OR lymphoid*:de,ab,ti OR lymphoblast*:de,ab,ti AND [embase]/lim	709 773
#3	'precursor cell':de,ab,ti OR 'precursor b-cell':de,ab,ti OR 'precursor t-cell':de,ab,ti OR acute:de,ab,ti OR 'l1':de,ab,ti OR 'l2':de,ab,ti AND [embase]/lim	1 001 410
#2	'lymphoblastoma'/exp AND [embase]/lim	1 936
#1	'acute lymphoblastic leukemia'/exp AND [embase]/lim	37 027

Data wyszukiwania 2014-04-14.

Tabela 43
Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed: analizy ekonomiczne (dazatynib w ALL Ph+) oraz użyteczności (ALL)

Lp	Kwerenda	Liczba wyników
#34	Search (((((((((((("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]) OR "Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]) OR "Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]) OR (((leukem*[tiab] OR leukaem*[tiab]))) AND ((lymphocyt*[tiab] OR lymphoid*[tiab] OR lymphoblast*[tiab]))) AND ((("Precursor Cell"[tiab] OR "Precursor B-Cell"[tiab] OR "Precursor T-Cell"[tiab] OR acute[tiab] OR "L1"[tiab] OR "L2"[tiab]))) OR (((lym-	49

Lp	Kwerenda	Liczba wyników
	<p>phoblast*[tiab] OR B-lymphoblastic[tiab] OR T-lymphoblastic[tiab])) AND ((lymphom*[tiab] OR leukem*[tiab] OR leukaem*[tiab])) OR "precursor lymphoid neoplasm"[tiab] OR "precursor lymphoid neoplasms"[tiab] OR „Ph+ ALL”[tiab] OR "Ph-positive ALL”[tiab] OR "Ph/BCR-ABL-Positive ALL”[tiab] OR „ALL Ph+”[tiab] OR „ALL Ph(+)”[tiab] OR „ALL/LBL”[tiab])) AND (((utility[tiab] OR utilities[tiab] OR utility*[tiab] "quality of well-being"[tiab] OR QoL[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR "time trade-off"[tiab] OR TTO[tiab] OR "time tradeoff"[tiab] OR hui[tiab] OR hui1[tiab] OR hui2[tiab] OR hui3[tiab] OR euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR "eq5d"[tiab] OR "eq 5d"[tiab]))))</p>	
# 33	<p>Search (((utility[tiab] OR utilities[tiab] OR utility*[tiab] "quality of well-being"[tiab] OR QoL[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR "time trade-off"[tiab] OR TTO[tiab] OR "time tradeoff"[tiab] OR hui[tiab] OR hui1[tiab] OR hui2[tiab] OR hui3[tiab] OR euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR "eq5d"[tiab] OR "eq 5d"[tiab]))))</p>	24 998
# 32	<p>Search (((((((((((("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]) OR "Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]) OR "Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]) OR (((leukem*[tiab] OR leukaem*[tiab])) AND ((lymphocyt*[tiab] OR lymphoid*[tiab] OR lymphoblast*[tiab])) AND ((“Precursor Cell”[tiab] OR “Precursor B-Cell”[tiab] OR “Precursor T-Cell”[tiab] OR acute[tiab] OR “L1”[tiab] OR “L2”[tiab])))) OR (((lymphoblast*[tiab] OR B-lymphoblastic[tiab] OR T-lymphoblastic[tiab])) AND ((lymphom*[tiab] OR leukem*[tiab] OR leukaem*[tiab])))) OR "precursor lymphoid neoplasm"[tiab] OR "precursor lymphoid neoplasms"[tiab] OR „Ph+ ALL”[tiab] OR "Ph-positive ALL”[tiab] OR "Ph/BCR-ABL-Positive ALL”[tiab] OR „ALL Ph+”[tiab] OR „ALL Ph(+)”[tiab] OR „ALL/LBL”[tiab])) AND (((("dasatinib"[Supplementary Concept]) OR dasatinib*[tiab] OR "BMS 354825”[tiab] OR BMS354825[tiab] OR BMS-354825[tiab] OR Sprycel*[tiab])) AND (((“Cost-Benefit Analysis”[mh] OR (economic*[tiab] OR (cost[tiab] OR (costs[tiab] OR ("cost-effectiveness"[tiab] OR ("cost effectiveness"[tiab] OR (CEA[tiab] OR (ICER[tiab] OR (LYG[tiab] OR (QALY[tiab] OR ("quality-adjusted life year"[tiab] OR ("life-years gained"[tiab] OR (cost-utility[tiab] OR (CUA[tiab] OR (ICUR[tiab] OR (cost-benefit[tiab] OR (CBA[tiab] OR (CBA[tiab] OR (Cost-minimization[tiab] OR (CMA[tiab] OR ((pharmacoeconomic*[tiab] OR (pharmaco-economic*[tiab] OR (finance*[tiab] OR (budget*[tiab] OR (BIA[tiab] OR ((model*[tiab] OR ("decision tree"[tiab] OR (deterministic[tiab] OR (probabilistic[tiab] OR (Markov[tiab] AND (simulation[tiab] OR (microsimulation[tiab] OR ("Monte Carlo"[tiab] OR (DES[tiab])) OR ((willingness-to-pay[tiab] OR ("willingness to pay"[tiab]))))</p>	2
# 31	<p>Search (((“Cost-Benefit Analysis”[mh]) OR (economic*[tiab] OR (cost[tiab] OR (costs[tiab] OR ("cost-effectiveness"[tiab] OR ("cost effectiveness"[tiab] OR (CEA[tiab] OR (ICER[tiab] OR (LYG[tiab] OR (QALY[tiab] OR ("quality-adjusted life year"[tiab] OR ("life-years gained"[tiab] OR (cost-utility[tiab] OR (CUA[tiab] OR (ICUR[tiab] OR (cost-benefit[tiab] OR (CBA[tiab] OR (CBA[tiab] OR (Cost-minimization[tiab] OR (CMA[tiab])) OR ((pharmacoeconomic*[tiab] OR (pharmaco-economic*[tiab] OR (finance*[tiab] OR (budget*[tiab] OR (BIA[tiab])) OR ((model*[tiab] OR ("decision tree"[tiab] OR (deterministic[tiab] OR (probabilistic[tiab] OR (Markov[tiab] AND (simulation[tiab] OR (microsimulation[tiab] OR ("Monte Carlo"[tiab] OR (DES[tiab])) OR ((willingness-to-pay[tiab] OR ("willingness to pay"[tiab]))))</p>	592 557
# 30	<p>Search (((((((((((("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]) OR "Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]) OR "Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]) OR (((leukem*[tiab] OR leukaem*[tiab])) AND ((lymphocyt*[tiab] OR lymphoid*[tiab] OR lymphoblast*[tiab])) AND ((“Precursor Cell”[tiab] OR “Precursor B-Cell”[tiab] OR “Precursor T-Cell”[tiab] OR acute[tiab] OR “L1”[tiab] OR “L2”[tiab])))) OR (((lymphoblast*[tiab] OR B-lymphoblastic[tiab] OR T-lymphoblastic[tiab])) AND ((lymphom*[tiab] OR leukem*[tiab] OR leukaem*[tiab])))) OR "precursor lymphoid neoplasm"[tiab] OR "precursor lymphoid neoplasms"[tiab] OR „Ph+ ALL”[tiab] OR "Ph-positive ALL”[tiab] OR "Ph/BCR-ABL-Positive ALL”[tiab] OR „ALL Ph+”[tiab] OR „ALL Ph(+)”[tiab] OR „ALL/LBL”[tiab])) AND (((("dasatinib"[Supplementary Concept]) OR dasatinib*[tiab] OR "BMS 354825”[tiab] OR BMS354825[tiab] OR BMS-354825[tiab] OR Sprycel*[tiab]))</p>	233

Lp	Kwerenda	Liczba wyników
#29	Search ((((((("dasatinib"[Supplementary Concept]) OR dasatinib*[tiab]) OR "BMS 354825"[tiab]) OR BMS354825[tiab]) OR BMS-354825[tiab]) OR Sprycel*[tiab]	1 731
#28	Search Sprycel*[tiab]	37
#27	Search BMS-354825[tiab]	90
#26	Search BMS354825[tiab]	4
#25	Search "BMS 354825"[tiab]	90
#24	Search dasatinib*[tiab]	1 526
#23	Search "dasatinib"[Supplementary Concept]	1 041
#22	Search (((((((((((("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]) OR "Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]) OR "Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]) OR (((leukem*[tiab] OR leukaem*[tiab]))) AND ((lymphocyt*[tiab] OR lymphoid*[tiab] OR lymphoblast*[tiab]))) AND ((("Precursor Cell"[tiab] OR "Precursor B-Cell"[tiab] OR "Precursor T-Cell"[tiab] OR acute[tiab] OR "L1"[tiab] OR "L2"[tiab]))) OR (((lymphoblast*[tiab] OR B-lymphoblastic[tiab] OR T-lymphoblastic[tiab]))) AND ((lymphom*[tiab] OR leukem*[tiab] OR leukaem*[tiab]))) OR "precursor lymphoid neoplasm"[tiab]) OR "precursor lymphoid neoplasms"[tiab]) OR „Ph+ ALL"[tiab]) OR "Ph-positive ALL"[tiab]) OR "Ph/BCR-ABL-Positive ALL"[tiab]) OR „ALL Ph+ "[tiab]) OR „ALL Ph(+)"[tiab]) OR „ALL/LBL"[tiab]	44 317
#21	Search „ALL/LBL"[tiab]	35
#20	Search „ALL Ph(+)"[tiab]	789
#19	Search „ALL Ph+ "[tiab]	789
#18	Search "Ph/BCR-ABL-Positive ALL"[tiab]	4
#17	Search "Ph-positive ALL"[tiab]	114
#16	Search „Ph+ ALL"[tiab]	445
#15	Search "precursor lymphoid neoplasms"[tiab]	6
#14	Search "precursor lymphoid neoplasm"[tiab]	0
#13	Search (((lymphoblast*[tiab] OR B-lymphoblastic[tiab] OR T-lymphoblastic[tiab]))) AND ((lymphom*[tiab] OR leukem*[tiab] OR leukaem*[tiab]))	28 949
#12	Search (lymphoblast*[tiab] OR B-lymphoblastic[tiab] OR T-lymphoblastic[tiab])	42 277
#11	Search (lymphom*[tiab] OR leukem*[tiab] OR leukaem*[tiab])	317 077
#10	Search (((leukem*[tiab] OR leukaem*[tiab]))) AND ((lymphocyt*[tiab] OR lymphoid*[tiab] OR lymphoblast*[tiab]))) AND ((("Precursor Cell"[tiab] OR "Precursor B-Cell"[tiab] OR "Precursor T-Cell"[tiab] OR acute[tiab] OR "L1"[tiab] OR "L2"[tiab]))	32 719
#9	Search (leukem*[tiab] OR leukaem*[tiab])	210 344
#8	Search (lymphocyt*[tiab] OR lymphoid*[tiab] OR lymphoblast*[tiab])	388 485
#7	Search ("Precursor Cell"[tiab] OR "Precursor B-Cell"[tiab] OR "Precursor T-Cell"[tiab] OR acute[tiab] OR "L1"[tiab] OR "L2"[tiab])	880 907
#6	Search "Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]	725
#5	Search "Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]	1 341
#2	Search "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]	20 930

Data wyszukiwania 2014-04-16.

Tabela 44
Strategia wyszukiwania w bazie CRD: analizy ekonomiczne (dazatynib w ALL Ph+) oraz użyteczności (ALL)

Lp	Kwerenda	Liczba wyników
#1	(Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma)	51
#2	(Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma)	0
#3	(Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma)	3
#4	((("Precursor Cell" OR "Precursor B-Cell" OR "Precursor T-Cell" OR acute OR "L1" OR "L2") AND (lymphocyt* OR lymphoid* OR lymphoblast*) AND (leukem* OR leukaem*)))	97
#5	((((lymphom* OR leukem* OR leukaem*) AND (lymphoblast* OR B-lymphoblastic OR T-lymphoblastic))))	88
#6	((("precursor lymphoid neoplasm") OR ("precursor lymphoid neoplasms")))	0
#7	((Ph-positive ALL))	0
#8	((Ph+ ALL))	0
#9	((Ph/BCR-ABL-Positive ALL))	0
#10	((ALL Ph+))	0
#11	((ALL/LBL))	0
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	99
#13	((utility OR utilities OR "quality of well-being" OR QoL OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR TTO OR "time tradeoff" OR hui OR hui1 OR hui2 OR hui3 OR euroqol OR "euro qol" OR "eq5d" OR "eq 5d"))	5 548
#14	#12 AND #13	7

Data wyszukiwania 2014-04-16.

Tabela 45
Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane: analizy ekonomiczne (dazatynib w ALL Ph+) oraz użyteczności (ALL)

Lp	Kwerenda	Liczba wyników
#1	MeSH descriptor: [Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees	744
#2	MeSH descriptor: [Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees	14
#3	MeSH descriptor: [Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees	9
#4	"Precursor Cell":ti,ab,kw or "Precursor B-Cell":ti,ab,kw or "Precursor T-Cell":ti,ab,kw or acute:ti,ab,kw or "L1":ti,ab,kw or "L2":ti,ab,kw	64 085
#5	lymphocyt*:ti,ab,kw or lymphoid*:ti,ab,kw or lymphoblast*:ti,ab,kw	12 235
#6	leukem*:ti,ab,kw or leukaem*:ti,ab,kw	6 688
#7	#4 and #5 and #6	1 875
#8	lymphom*:ti,ab,kw or leukem*:ti,ab,kw or leukaem*:ti,ab,kw	10 334
#9	lymphoblast*:ti,ab,kw or B-lymphoblastic:ti,ab,kw or T-lymphoblastic:ti,ab,kw	1 841
#10	#8 and #9	1 581
#11	"precursor lymphoid neoplasm":ti,ab,kw	0
#12	"precursor lymphoid neoplasms":ti,ab,kw	0
#13	"Ph+ ALL":ti,ab,kw or "Ph-positive ALL":ti,ab,kw or "Ph/BCR-ABL-Positive ALL":ti,ab,kw or "ALL Ph+":ti,ab,kw or "ALL Ph(+)":ti,ab,kw or "ALL/LBL":ti,ab,kw	49

Lp	Kwerenda	Liczba wyników
#14	{or #1-#3, #7, #10-#13}	1 974
#15	dasatinib*:ti,ab,kw	101
#16	"BMS 354825":ti,ab,kw or BMS354825:ti,ab,kw or BMS-354825:ti,ab,kw	1
#17	Sprycel*:ti,ab,kw	11
#18	{or #15-#17}	101
#19	#14 and #18	12*
#20	utility	10 301
#21	utilities	10 301
#22	"quality of well-being"	163
#23	QoL	4 520
#24	"standard gamble"	291
#25	"time trade-off"	450
#26	TTO	74
#27	"time tradeoff"	34
#28	hui	1 028
#29	hui1	0
#30	hui2	21
#31	hui3	58
#32	euroqol	1 105
#33	"euro qol"	42
#34	eq5d	115
#35	"eq 5d"	1 389
#36	{or #20-#35}	16 512
#37	#14 and #36	17**

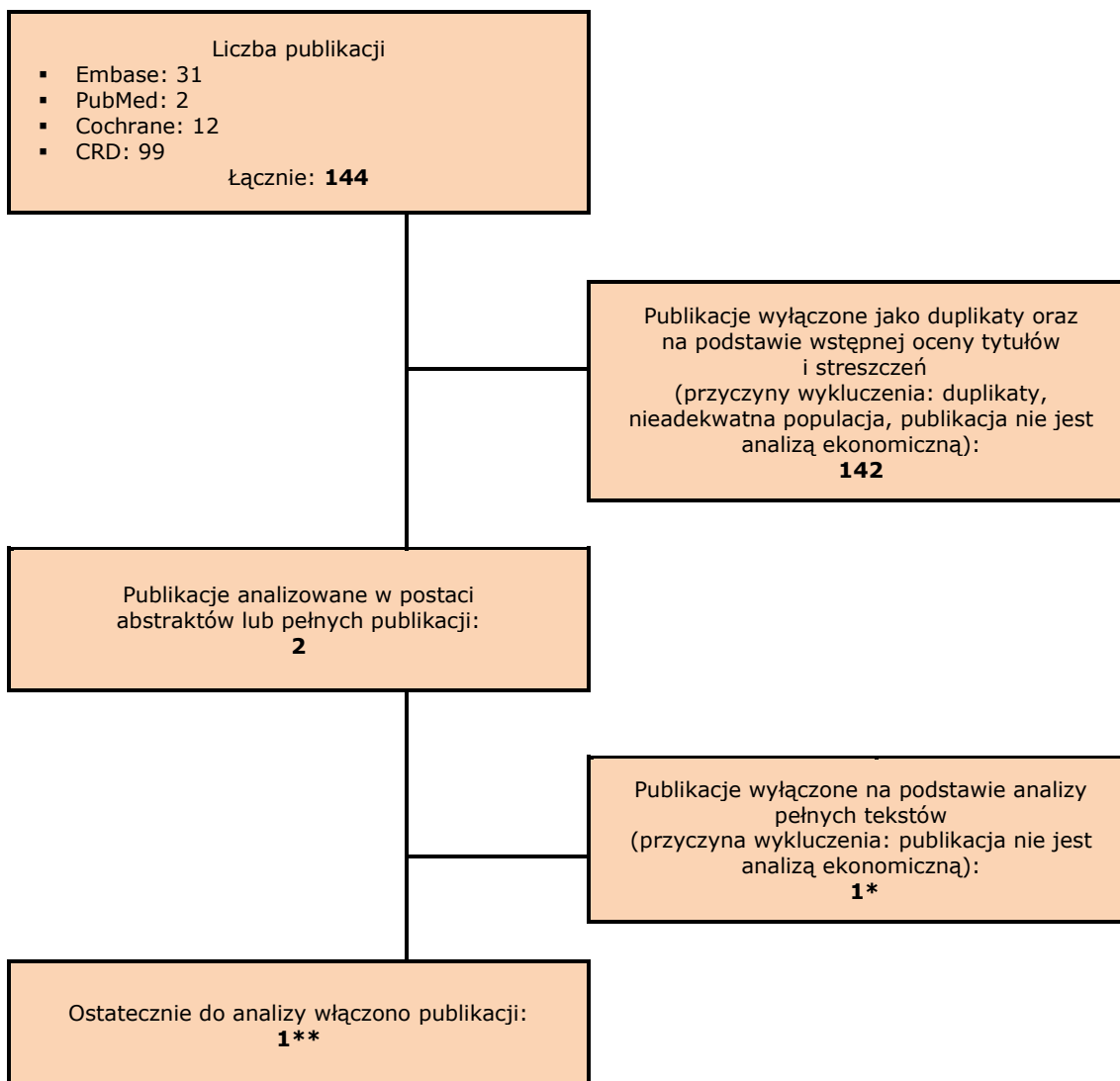
* Analizy ekonomiczne ALL Ph+ dla dazatynibu: wyniki według kategorii w bazie Cochrane:

Cochrane Reviews (0), Other Reviews (0), Trials (10), Methods Studies (0), Technology Assessments (2), Economic Evaluations (0), Cochrane Groups (0);

** Użyteczności w ALL Ph+: wyniki według kategorii w bazie Cochrane

Cochrane Reviews (2), Other Reviews (0), Trials (11), Methods Studies (1), Technology Assessments (0), Economic Evaluations (3), Cochrane Groups (0).

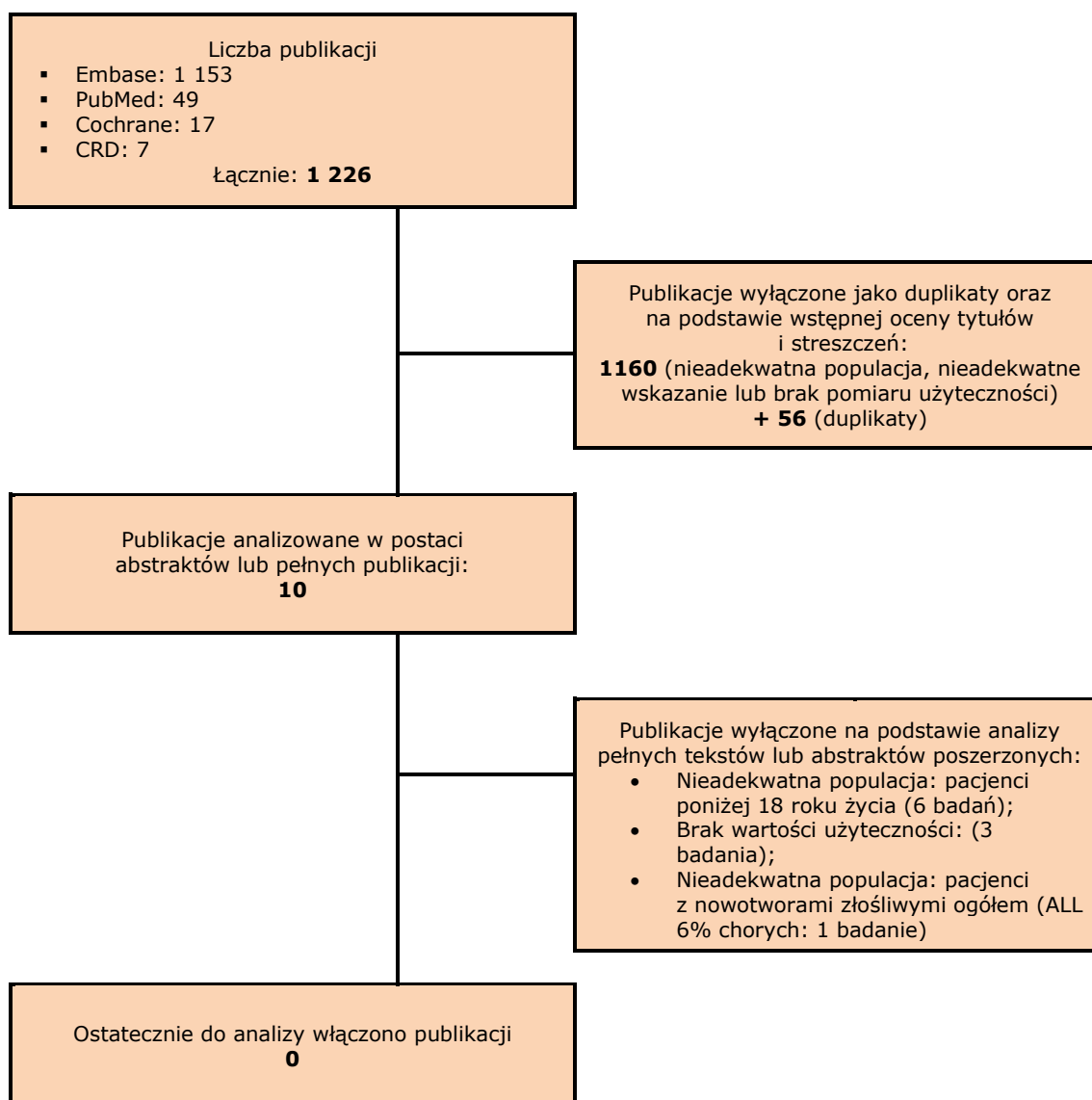
Wykres 5.
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM): analizy ekonomiczne - dazatynib w ALL Ph+



* Publikacja NHSC 2006 [16]

** Publikacja AWMSG 2007 [15]

Wykres 6.
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM): użyteczności - ALL



Przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie użyteczności w dokumentach dołączonych do rekomendacji refundacyjnych wydawanych przez Agencje HTA (AOTM, *National Institute for Health and Care Excellence* [NICE], *Scottish Medicines Consortium* [SMC], *All Wales Medicines Strategy Group* [AWMSG], *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* [PTAC], oraz *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* [CADTH]). W analizie użyteczności zaczerpnięto z odnalezionej rekomendacji AWMSG: *Nelarabine (Atriance®) for the treatment of T-cell acute lymphoblastic leukaemia and T-cell lymphoblastic lymphoma* (AWMSG 2009 [58]), której krótka charakterystyka przedstawia Tabela 47.

8.5. Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych

Tabela 46.
Zidentyfikowane analizy ekonomiczne oceniające opłacalność stosowania dazatynibu u chorych na ALL Ph+ w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii

Publikacja	AWMSG 2007 [15] Publikacja przedstawia podsumowanie przeprowadzonej przez All Wales Medicines Strategy Group oceny raportu HTA dotyczącego stosowania dazatynibu u chorych na ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z chromosomem Philadelphia (Ph+) lub z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML (LB-CML), w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii. Raport HTA został przedstawiony przez Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd.
Porównywane technologie medyczne	Dazatynib w dawce 70 mg × 2/dobę vs Imatynib w dawce 400 mg × 2/dobę
Populacja	Chorzy na ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z chromosomem Philadelphia (Ph+) lub z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML (LB-CML), w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii.
Model	Model bazował na modelu dla fazy blastycznej CML (przewlekła białaczka szpikowa). Model zakładał, że po początkowym leczeniu pacjentów z LB-CML i ALL Ph+ pacjent przechodzi do jednego z trzech stanów: „początkowa najlepsza odpowiedź”, „brak odpowiedzi początkowej” lub „śmierć”. Pacjenci są leczeni dazatynibem albo imatynibem aż do wystąpienia progresji. Po wystąpieniu progresji pacjenci poddawani są leczeniu paliatywnemu (uwzględniono domową ora szpitalną opiekę paliatywną). SCT zostało uwzględnione u niewielkiego odsetka chorych (8% pacjentów w modelu). Wiek początkowy pacjentów w modelu 48 dla ALL Ph+, 47 dla LB-CML. Długość cyklu modelu: 1 miesiąc. Horyzont: dożywotni.
Technika analityczna	Analiza koszty-użyteczność
Kraj/waluta/ perspektywa	Walia/£/„NHS Wales”
Składowe kosztów	Koszty bezpośrednie: <ul style="list-style-type: none"> • dazatynib • imatynib • leczenie działań niepożądanych • leczenie po progresji choroby: opieka paliatywna (25% w szpitalu, 50% w domu), chemioterapia (25%).
Dane dotyczące efektywności klinicznej	Dazatynib: badanie kliniczne CA180-015 Imatynib: badania kliniczne

	<ul style="list-style-type: none"> Ottman OG, Druker BJ, Sawyers C. A phase 2 study of imatinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoid leukaemias. <i>Blood</i> 2002; 100(6): 1965–71. Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukaemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. <i>Blood</i> 2002; 99 (10): 3530–9. 		
Użyteczności	Wartości dla przewlekłej białaczki szpikowej (CML) w fazie blastycznej.		
Śmiertelność	Uwzględniono śmiertelność z powodu białaczki jak również z innych przyczyn (na poziomie danych statystycznych z Wielkiej Brytanii).		
Dyskontowanie	Roczna stopa dyskontowa dla kosztów i QALY: 3,5%		
Wyniki	Koszty inkrementalne LB-CML: £86,559 ALL Ph+: £4,971	QALY inkrementalne LB-CML: 1.31 QALY ALL Ph+: 0.08 QALY	ICUR LB-CML: £66,158 /QALY ALL Ph+: £61,533 /QALY
Wnioski z analizy	Współczynnik ICUR przekracza próg opłacalności		
Jednokierunkowa analiza wrażliwości (ALL Ph+)	Każdy z wariantów w analizie wrażliwości nie spowodował obniżenia współczynnika ICUR do wartości mniejszej niż 51 230 £/QALY. Model był bardzo wrażliwy na założenia dotyczące użyteczności związanych z odpowiedzią na leczenie (dla ±20% ICUR wyniósł odpowiednio £51 231 i £77 020 za QALY). Zmniejszenie dziennej dawki imatynibu z 800mg do 600mg spowodowało wzrost współczynnika ICUR do poziomu £81 560 za QALY.		
Probabilistyczna analiza wrażliwości	Nie przeprowadzono.		

Skróty: ALL - ostra białaczka limfoblastyczna (ang. *acute lymphoblastic leukemia*); CML – przewlekła białaczka szpikowa (ang. *chronic myeloid leukemia*); ICUR – inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ang. *incremental cost-utility ratio*); LB-CML - limfoblastyczna postać przełomu blastycznego CML; NHS – National Health System; Ph+ chromosom Philadelphia; QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality-adjusted life years*)

Tabela została sporządzona na podstawie publikacji AWMSG 2007 [15].

8.6. Charakterystyka zidentyfikowanych publikacji przedstawiających użyteczności

Tabela 47.
Zidentyfikowana analiza ekonomiczna w której odnaleziono użyteczności dla populacji dorosłych chorych na ALL w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii

Publikacja	AWMSG 2009 [58] Publikacja przedstawia podsumowanie przeprowadzonej przez All Wales Medicines Strategy Group oceny raportu HTA dotyczącego stosowania neralabiny w populacji dzieci i dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie nastąpiła odpowiedź na leczenie lub u których nastąpił nawrót choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii.
Porównywane technologie medyczne	nelarabina vs BSC (Best supportive care)
Populacja	Dzieci i dorośli z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie nastąpiła odpowiedź na leczenie lub u których nastąpił nawrót choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii
Technika analityczna	CUA, model Markova/ dożywni horyzont czasowy/ brak dyskontowania
Kraj/waluta/ perspektywa	Walia/£/"NHS Wales"
Składowe koszty	Koszty: <ul style="list-style-type: none"> • związane z lekami, • opieki szpitalnej, • BSC.
Użyteczności	QALY (użyteczności: dla pacjentów, u których nie nastąpiła odpowiedź na leczenie 0,64; dla pacjentów poddanych przeszczepowi 0,92; dla pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie 0,42); dodatkowo przyjęto spadek użyteczności w pierwszym tygodniu stosowania chemioterapii
Wyniki	ICUR: 102 281£ (dzieci) ICUR: 53 630£ (dorośli)
Wnioski z analizy	Leczenie powinno być ograniczone do pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu szpiku, ponieważ nie jest opłacalne w terapii paliatywnej.

9. SPIS TABEL

Tabela 1. Problem zdrowotny dla analizy ekonomicznej.....	13
Tabela 2. Dane kliniczne dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa przyjęte w modelu	24
Tabela 3. Ceny i limity finansowania produktu leczniczego Sprycel® (dazatynib)	33
Tabela 4. Średni koszt za 1 mg dazatynibu w podziale na opakowania produktu leczniczego Sprycel® (dazatynib).....	34
.....	35
.....	35
Tabela 7. Schemat dawkowania schematu FLAM	36
Tabela 8. Koszt schematu FLAM: substancje czynne, podanie chemioterapii, diagnostyka i monitorowanie pacjentów oraz leczenie działań niepożądanych	37
Tabela 9. Koszty jednostkowe świadczeń w ramach których następuje podanie dazatynibu	37
Tabela 10. Koszty jednostkowe świadczeń w ramach których przeprowadzana jest diagnostyka i monitorowanie pacjentów (dazatynib)	38
Tabela 11. Charakterystyka świadczeń w opiece paliatywnej i hospicyjnej	40
Tabela 12. Leczenie działań niepożądanych – hospitalizacje (dazatynib)	41
Tabela 13. Leczenie działań niepożądanych – porady ambulatoryjne (dazatynib)	41
Tabela 14. Użyteczności wykorzystane w rekomendacji <i>AWMSG 2009</i> [58]	43
Tabela 15. Użyteczności wykorzystane w analizie podstawowej	43
Tabela 16. Zestawienie parametrów modelu: skuteczność oraz bezpieczeństwo + użyteczności	46
Tabela 17. Zestawienie parametrów modelu: koszty i zużycie zasobów	51
Tabela 18. Uzasadnienie metodyki przeprowadzenia analizy progowej	55
Tabela 19. Zestawienie kosztów i konsekwencji: DAZ_PL vs DAZ_CHN vs FLAM	56
Tabela 20. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: DAZ_PL vs DAZ_CHN	58
.....	59
Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości: DAZ_PL vs DAZ_CHN	60
.....	64
Tabela 24. Wyniki analizy koszty-efektywność: DAZ_PL vs FLAM	69
Tabela 25. Wyniki analizy koszty-użyteczność: DAZ_PL vs FLAM	70
.....	70
.....	71
Tabela 28. Wyniki analizy wrażliwości: DAZ_PL vs FLAM, miara efektu zyskane lata życia.....	73
Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości: DAZ_PL vs FLAM, miara efektu lata życia skorygowane o jakość.....	78
Tabela 30. Wyniki analizy progowej dla parametrów testowanych w analizie wrażliwości: DAZ_PL vs FLAM	83

[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	98
Tabela 34. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem dazatynibu w dawce 140 mg raz na dobę (Lilly 2010)	109
Tabela 35. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem schematu FLAM (Giebel 2006)	110
Tabela 36 Wyniki regresji nieliniowej dla parametrycznej krzywej przeżycia bez progresji dla dazatynibu	112
Tabela 37 Wyniki regresji nieliniowej dla parametrycznej krzywej przeżycia bez choroby dla schematu FLAM	113
Tabela 38 Wyniki regresji nieliniowej dla parametrycznej krzywej przeżycia ogólnego po przeszczepie	114
Tabela 39 Wyniki dopasowania krzywych parametrycznych dla parametrycznej krzywej przeżycia ogólnego po progresji	115
Tabela 40 Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (według danych Głównego Urzędu Statystycznego)	117
Tabela 41 Strategia wyszukiwania w bazie Embase: użyteczności (ALL)	120
Tabela 42 Strategia wyszukiwania w bazie Embase: analizy ekonomiczne (dazatynib w ALL Ph+)	120
Tabela 43 Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed: analizy ekonomiczne (dazatynib w ALL Ph+) oraz użyteczności (ALL)	121
Tabela 44 Strategia wyszukiwania w bazie CRD: analizy ekonomiczne (dazatynib w ALL Ph+) oraz użyteczności (ALL)	124
Tabela 45 Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane: analizy ekonomiczne (dazatynib w ALL Ph+) oraz użyteczności (ALL)	124
Tabela 46. Zidentyfikowane analizy ekonomiczne oceniające opłacalność stosowania dazatynibu u chorych na ALL Ph+ w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii	128
Tabela 47. Zidentyfikowana analiza ekonomiczna w której odnaleziono użyteczności dla populacji dorosłych chorych na ALL w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii	130

10. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Przeżycie bez progresji dla dazatynibu: krzywa Kaplana-Meiera (<i>Lilly 2010</i>) oraz dopasowane krzywe parametryczne	113
Wykres 2. Przeżycie bez choroby dla schematu FLAM: krzywa Kaplana-Meiera (<i>Giebel 2008</i>) oraz dopasowane krzywe parametryczne	114
Wykres 3. Przeżycie ogólne po przeszczepie: 3-letnia krzywa Kaplana-Meiera (<i>Laport 2008</i>) oraz dopasowane krzywe parametryczne	115
Wykres 4. Przeżycie ogólne po progresji: krzywa Kaplana-Meiera (<i>O'Brien 2008</i>) oraz dopasowane krzywe parametryczne	116
Wykres 5. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM): analizy ekonomiczne - dazatynib w ALL Ph+	126
Wykres 6. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM): użyteczności - ALL	127

11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Struktura modelu Markowa	21
Rysunek 2. Struktura kosztów z podziałem na poszczególne kategorie	57
Rysunek 3. Wyniki analizy wrażliwości: DAZ_PL vs DAZ_CHN [REDACTED]	63
Rysunek 4. Wyniki analizy wrażliwości: DAZ_PL vs DAZ_CHN [REDACTED]	67
Rysunek 5. Wyniki analizy wrażliwości: DAZ_PL vs FLAM [REDACTED] miara efektu zyskane lata życia	77
Rysunek 6. Wyniki analizy wrażliwości: DAZ_PL vs FLAM [REDACTED] miara efektu lata życia skorygowane o jakość	82
[REDACTED]	92
[REDACTED]	97


12. PIŚMIENICTWO

1. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696. z późn. zmianami.
2. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zmianami.
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, Dz.U.12.388.
4. Agencja Oceny Technologii Medycznych. *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*. Warszawa, kwiecień 2009. Wersja 2.1. Dostęp http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf, data dostępu 2014-01-17.
5. Załącznik nr 1 do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2013 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2009–2011, Monitor Polski, Rok 2013, poz. 880. Dostęp online <http://isap.sejm.gov.pl/Download.jsessionid=192B34E3FDDECCA3F30F0BBDF971F32A?id=WMP20130000880&type=2>, data dostępu 2014-01-17.
6. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=&ma=033240>, data dostępu 2014-03-19.
7. Charakterystyka produktu leczniczego Sprycel®. Dostęp poprzez stronę internetową *European Medicine Agency* http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000709/WC500056998.pdf, data dostępu 2014-04-08.
8. Dane IMS dotyczące rocznej liczby opakowań produktu leczniczego Sprycel® w Polsce w latach 2010-2013. Materiały udostępnione przez wnioskodawcę.
9. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 111/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r. w sprawie zmiany poziomu/sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Podanie dasatynibu we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+) oraz limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego CML w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii”. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-111-2011-Dasatynib_bialaczka/Stanowisko_RK_AOTM_111_2011_Dasatynib_ALL.pdf, data dostępu 2014-04-09.
10. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rekomendacja nr 91/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 grudnia 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „podanie dasatynibu we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii”. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-111-2011-Dasatynib_bialaczka/RP_91_2011_Dasatynib_bialaczka.pdf, data dostępu 2014-04-09.
11. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Sprycel (dazatynib) tabletki powlekane we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. AOTM-OT-431-31/2013. Warszawa, 18 października 2013 r. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/231/RPT/231_RPT_OT_431_31_Sprycel_AML_2013.10.18.pdf, data dostępu 2014-04-10.
12. Projekt ustawy o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw. http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/ustawarefundacja_20130919.pdf, data dostępu 2014-05-21.
13. Rekomendacja nr 19/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie nilotynibu we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91.0, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/282/REK/RP_19_2014_nilotynib.pdf, data dostępu 2014-05-21.
14. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 25/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie nilotynibu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.0 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/282/SRP/U_4_54_140127_stanowisko_25_nilotyib_chem_niest.pdf, data dostępu 2014-05-21.

15. All Wales Medicines Strategy Group. Final Appraisal Report – Dasatinib (Sprycel®) Lymphoid blast CML and PH+ ALL. December 2007. <http://www.awmsq.org/awmsqonline/grabber?resId=250>, data dostępu 2014-04-16.
16. National Horizon Scanning Centre. Dasatinib (BMS 354825) for imatinib-resistant chronic myeloid and acute lymphoblastic leukaemia: horizon scanning technology ultra-orphan note. August 2006, <http://www.hsc.nihr.ac.uk/files/downloads/1197/1702.9a5405c2fc06db0b4f9a96744d3d9b93.pdf>, data dostępu 2014-04-25.
18. Projekt Programu lekowego [redacted]
19. Giebel S. Ostre białaczki limfoblastyczne i chłoniaki limfoblastyczne. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 r. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_NUC_ostre_bialaczki.pdf, data dostępu 2014-04-25.
20. Giebel S. Rola transplantacji autologicznej i alogenicznej szpiku w leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną. *Acta Haematologica Polonica* 2011, 42, Nr 2, str. 127–132.
21. Giebel S. Transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_15_Transplantacja.pdf, data dostępu 2014-04-25.
22. Kebriaei P, Saliba R, Rondon G, Chiattonne A, Luthra R, Anderlini P, Andersson B, Shpall E, Popat U, Jones R, Worth L, Ravandi F, Thomas D, O'Brien S, Kantarjian H, de Lima M, Giralto S, Champlin R. Long-term follow-up of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: impact of tyrosine kinase inhibitors on treatment outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012 Apr;18(4):584-92.
23. O'Brien S, Thomas D, Ravandi F, Faderl S, Cortes J, Borthakur G, Pierce S, Garcia-Manero G, Kantarjian HM. Outcome of adults with acute lymphocytic leukemia after second salvage therapy. *Cancer.* 2008 Dec 1;113(11):3186-91.
24. Laport GG, Alvarnas JC, Palmer JM, Snyder DS, Slovak ML, Cherry AM, Wong RM, Negrin RS, Blume KG, Forman SJ. Long-term remission of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation from matched sibling donors: a 20-year experience with the fractionated total body irradiation-etoposide regimen. *Blood.* 2008 Aug 1;112(3):903-9.
25. Kozłowski P, Åström M, Ahlberg L, Bernell P, Hulegårdh E, Hägglund H, Karlsson K, Markuszewska-Kuczynska A, Tomaszewska-Toporska B, Smedmyr B, and Hallböök H. High curability via intensive reinduction chemotherapy and stem cell transplantation in young adults with relapsed acute lymphoblastic leukemia in Sweden 2003–2007. *Haematologica* 2012;97(9):1414-1421.
26. Yanada M, Naoe T, Iida H, Sakamaki H, Sakura T, Kanamori H, Kodera Y, Okamoto S, Kanda Y, Sao H, Asai O, Nakai K, Maruta A, Kishi K, Furukawa T, Atsuta Y, Yamamoto K, Tanaka J, Takahashi S. Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults: significant roles of total body irradiation and chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2005 Nov;36(10):867-72
27. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2013 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2009–2011. http://www.stat.gov.pl/gus/5840_14807_PLK_HTML.htm, data dostępu 2013-12-11.
28. Lilly MB, Ottmann OG, Shah NP, Larson RA, Reiffers JJ, Ehninger G, Müller MC, Charbonnier A, Bullorsky E, Dombret H, Brigid Bradley-Garelik M, Zhu C, Martinelli G. Dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia who failed imatinib: Results from a phase 3 study. *Am J Hematol.* 2010 Mar;85(3):164-70.
29. Benjamini O, Dumlaio TL, Kantarjian H, O'Brien S, Garcia-Manero G, Faderl S, Jorgensen J, Luthra R, Garris R, Thomas D, Kebriaei P, Champlin R, Jabbour E, Burger J, Cortes J, Ravandi F. Phase II trial of hyper CVAD and dasatinib in patients with relapsed Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia or blast phase chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol.* 2014 Mar;89(3):282-7.
30. Ottmann O, Dombret H, Martinelli G, Simonsson B, Guilhot F, Larson RA, Rege-Cambrin G, Radich J, Hochhaus A, Apanovitch AM, Gollerkeri A, Coutre S. Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib: interim results of a phase 2 study. *Blood.* 2007 Oct 1;110(7):2309-15.

31. Ottmann O, Hochhaus A, Saglio G, Paquette R, Simonsson B, Porkka K, Van Tornout JMA, Apanovitch AM, Rousselot P. Dasatinib induces rapid and durable responses in patients with Ph+ ALL resistant or intolerant to imatinib: updated results from CA180015 (START-L) trial. *Haematologica/The Hematology Journal* 2007; 92(s1):9-10, 12th Congress of the European Hematology Association: Abstract 0026 [doniesienie konferencyjne]
32. Porkka K, Simonsson B, Dombret H, Martinelli G, Ottmann O, Zhu C, Tornout J, Garzon F, Larson R. Efficacy of dasatinib in patients with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia who are resistant or intolerant to imatinib: 2-year follow-up data from START-L (CA180-015). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2007 110: Abstract 2810 [doniesienie konferencyjne]
33. Porkka K, Martinelli G, Ottmann OG, Dombret H, Garzon FT, Zhu C, Larson RA, Simonsson B. Dasatinib efficacy in patients with imatinib-resistant/-intolerant Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: 24-month data from START-L. *Haematologica* 2008; 93 (s1): 0001 [doniesienie konferencyjne]
34. Sakamaki H1, Ishizawa K, Taniwaki M, Fujisawa S, Morishima Y, Tobinai K, Okada M, Ando K, Usui N, Miyawaki S, Utsunomiya A, Uoshima N, Nagai T, Naoe T, Motoji T, Jinnai I, Tanimoto M, Miyazaki Y, Ohnishi K, Iida S, Okamoto S, Seriu T, Ohno R. Phase 1/2 clinical study of dasatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia or Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol.* 2009 Apr;89(3):332-41.
35. Larson RA, Ottmann OG, Shah NP, Lilly MB, Reiffers JM, Charbonnier A, Ehninger GE, Bradley-Garelik MB, Zhu C, Martinelli G. Dasatinib 140 Mg Once Daily (QD) Has Equivalent Efficacy and Improved Safety Compared with 70 Mg Twice Daily (BID) in Patients with Imatinib-Resistant or - Intolerant Philadelphia Chromosome- Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ ALL): 2-Year Data from CA180- 035. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2008 112: Abstract 2926.
36. Giebel S, Krawczyk-Kulis M, Adamczyk-Cioch M, Jakubas B, Palynyczko G, Lewandowski K, Dmoszynska A, Skotnicki A, Nowak K, Holowiecki J; Polish Adult Leukemia Group. Fludarabine, cytarabine, and mitoxantrone (FLAM) for the treatment of relapsed and refractory adult acute lymphoblastic leukemia. A phase study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG). *Ann Hematol.* 2006 Oct;85(10):717-22. Epub 2006 Jul 11.
37. Kern W, Schleyer E, Braess J, Wittmer E, Ohnesorge J, Unterhalt M, Wörmann B, Büchner T, Hiddemann W. Efficacy of fludarabine, intermittent sequential high-dose cytosine arabinoside, and mitoxantrone (FISHAM) salvage therapy in highly resistant acute leukemias. *Ann Hematol.* 2001 Jun;80(6):334-9.
38. Koller CA, Kantarjian HM, Feldman EJ, O'Brien S, Rios MB, Estey E, Keating M. A phase I-II trial of escalating doses of mitoxantrone with fixed doses of cytarabine plus fludarabine as salvage therapy for patients with acute leukemia and the blastic phase of chronic myelogenous leukemia. *Cancer.* 1999 Dec 1;86(11):2246-51.
39. Główny Urząd Statystyczny. Baza demografia. Tablice trwania życia 1990-2012. http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Downloader.aspx?file=POZ_lifetables1990-2012.zip&sys=trwanie, data dostępu 2014-05-21.
40. Lee HJ, Thompson JE, Wang ES, Wetzler M. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: current treatment and future perspectives. *Cancer.* 2011 Apr 15;117(8):1583-94.
41. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.53); <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-23-kwietnia-2014-r.>, data dostępu 2014-05-23.
42. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2009 roku w sprawie świadczeń gwarantowanych zakresu opieki paliatywnej i hospicyjnej. Dz.U.09.139.1138. Dostęp on-line: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m1&ms=904&ml=pl&mi=904&mx=0&mt=&my=9&ma=013522>, data dostępu 2014-05-23.
43. Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 79/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 listopada 2011 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna („Katalog świadczeń w opiece paliatywnej i hospicyjnej”).
44. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483>, data dostępu 2014-10-06.
45. Główny Urząd Statystyczny, Stan zdrowia ludności Polski w 2009 roku. http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/ZO_stan_zdrowia_2009.pdf, data dostępu 23.05.2014 r.
46. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń 2014, <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6092>, data dostępu 23.05.2014 r.

47. Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 15/2014/DGL Prezesa NFZ. Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe).
48. Załącznik 1e do Zarządzenia Nr 26/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne – chemioterapia.
49. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 88/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. Katalog zakresów świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie.
50. Załącznik nr 1j do Zarządzenia Nr 26/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. Katalog świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne - chemioterapia
51. Opis świadczenia KWALIFIKACJA I WERYFIKACJA LECZENIA CHORÓB ULTRARZADKICH. Załącznik nr 6 do zarządzenia nr 15/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2014 r.

- 
53. ANALIZA EKONOMICZNA. IMATYNIB (MEAXIN®) W LECZENIU PACJENTÓW Z OSTRĄ BIAŁACZKĄ LIMFOBLASTYCZNĄ Z CHROMOSOMEM PHILADELPHIA. Wersja 1.0. Hta Consulting. Kraków - styczeń 2014.
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/049/AW/49_AW_OT_4352_2_Meaxin_AE_2014.05.09.pdf, data dostępu 2014-05-23.
 54. Załącznik nr 5b część 1 do zarządzenia Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. KATALOG SPECJALISTYCZNYCH ŚWIADCZEŃ ODRĘBNYCH.
 55. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
 56. Zarządzenie Nr 26/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia.
 57. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 15/2014/DGL Prezesa NFZ. Katalog ryczałów za diagnostykę w programach lekowych.
 58. All Wales Medicines Strategy Group. Final Appraisal Report – Nelarabine (Atriance®) for the treatment of T-cell acute lymphoblastic leukaemia and T-cell lymphoblastic lymphoma, Advice No: 0909 – April 2009, <http://www.awmsg.org/awmsgonline/grabber?resId=File%2F365>, data dostępu 2014-05-21.
 59. Sung L, Buckstein R, Doyle JJ, et al. Treatment options for patients with acute myeloid leukemia with a matched sibling donor: a decision analysis. *Cancer* 2003; 97: 592-600.
 60. Krzakowski M. [red.], *Onkologia kliniczna*, wyd. Borgis, Warszawa 2006.
 61. Jain K, Philadelphia chromosome and terminal transferase-positive acute leukemia: similarity of terminal phase of chronic myelogenous leukemia and de novo acute presentation. *J Clin Oncol.* 1983; 1(11):669-76.
 62. Szabo SM, Levy AR, Davis C, i in. A multinational study of health state preference values associated with chronic myelogenous leukemia. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research.* 2010; 13(1):103-111.
 63. Hoyle M, Rogers G, Moxham T, Liu Z, Stein K, Cost-Effectiveness of Dasatinib and Nilotinib for Imatinib-Resistant or -Intolerant Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia, *Value in health*, 2011; 49: 1057-1067.
 64. Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyka JGP, <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/>, dostęp 2014-06-11.