



**ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY  
ZDROWIA**

**NILOTYNIB W PIERWSZEJ LINII TERAPII  
PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ  
SZPIKOWĄ**

██████████

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

---

██████████

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



<b>4. Dodatkowe aspekty w analizie wpływu na system ochrony zdrowia .....</b>	<b>36</b>
4.1.    Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych .....	36
4.2.    Aspekty etyczne i społeczne .....	36
<b>5. Podsumowanie .....</b>	<b>38</b>
<b>6. Wnioski .....</b>	<b>40</b>
<b>7. Dyskusja .....</b>	<b>41</b>
<b>8. Ograniczenia .....</b>	<b>43</b>
<b>9. Bibliografia .....</b>	<b>45</b>
<b>10. Spis tabel i rysunków .....</b>	<b>48</b>
10.1.    Spis tabel .....	48
<b>11. Aneks .....</b>	<b>51</b>
11.1.    Zestawienie parametrów analizy .....	51
11.2.    Analiza wrażliwości (wariant minimalny i maksymalny analizy) .....	52
11.3.    Populacja docelowa – współczynniki zapadalności i chorobowości na PBSz w populacji polskiej .....	54
11.3.1.    Źródła danych .....	55
11.3.2.    Analiza danych .....	58
11.3.3.    Synteza danych .....	65
11.4.    Czas trwania terapii .....	67
11.4.1.    Źródła danych .....	67
11.4.2.    Analiza i synteza danych .....	67
11.5.    Populacja ogólna .....	68
11.5.1.    Źródła danych .....	68
11.5.2.    Analiza danych .....	71
11.5.3.    Synteza danych .....	74
11.6.    Koszty i zużycie zasobów .....	78
Diagnostyka i monitorowanie .....	79
Wizyty specjalistyczne .....	79
Wizyty u lekarza POZ .....	80
Hospitalizacje .....	80
Leczenie istotnych działań niepożądanych .....	81
11.6.6.    Zestawienie uzyskanych wyników oszacowania kategorii kosztowych .....	82
11.7.    Opis aktualizacji .....	83

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
<b>AP</b>	Faza akceleracji ( <i>Accelerated Phase</i> )
<b>ATP</b>	Adenozynotrójfosforan ( <i>Adenosine Triphosphate</i> )
<b>BCR-ABL</b>	Gen fuzyjny obecny w przewlekłej białaczce szpikowej ( <i>Fusion Gene Associated with Chronic Myeloid Leukemia</i> )
<b>BIA</b>	Analiza wpływu na budżet ( <i>Budget Impact Analysis</i> )
<b>BID</b>	Dwa razy dziennie ( <i>Bis In Die</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CP</b>	Faza przewlekła ( <i>Chronic Phase</i> )
<b>DAS</b>	Dazatynib ( <i>Dasatinib</i> )
<b>DASISION</b>	Badanie RCT porównujące dazatynib z imatynibem ( <i>Dasatinib versus Imatinib Study in Treatment-Naive CML Patients</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ENESTnd</b>	Badanie RCT porównujące nilotynib z imatynibem ( <i>Study of Imatinib Versus Nilotinib in Adult Patients With Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome Positive (Ph+) Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase (CML-CP)</i> )
<b>EUROCARE</b>	Europejski rejestr nowotworowy ( <i>European Cancer Registry</i> )
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HSCT</b>	Przeszczep komórek krwiotwórczych szpiku ( <i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ( <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )

<b>IFN</b>	Interferon
<b>IM</b>	Imatynib
<b>IRIS</b>	Badanie RCT porównujące interferon z imatynibem ( <i>The International Randomized Interferon versus STI571 Study</i> )
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NIL</b>	Nilotynib
<b>p.o.</b>	Doustna droga podania ( <i>Per Os</i> )
<b>PBSz</b>	Przewlekła białaczka szpikowa
<b>PDGF-R</b>	Receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu ( <i>Platelet-derived Growth Factor Receptor</i> )
<b>PLe</b>	Program Lekowy (dawniej TPZ)
<b>PO</b>	Podmiot Odpowiedzialny
<b>POZ</b>	Podstawowa opieka zdrowotna
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized Clinical Trial</i> )
<b>SEER</b>	Amerykański rejestr nowotworowy ( <i>Surveillance Epidemiology and End Results</i> )
<b>TPZ</b>	Terapeutyczny Program Zdrowotny
<b>TKI</b>	Inhibitor kinazy tyrozynowej ( <i>Tyrosine-Kinase Inhibitor</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organisation</i> )

## STRESZCZENIE

**Cel** Celem analizy jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych nilotynibu w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (PBSz), w ramach programu lekowego (PLe).

**Metodyka** Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w [REDACTED] czasowym. Założono, że nilotynib będzie finansowany w ramach programu lekowego w I linii leczenia PBSz, przy jednoczesnym utrzymaniu finansowania imatynibu, jedynej obecnie finansowanej w ramach programu lekowego opcji terapeutycznej stosowanej w I linii leczenia.

[REDACTED]

Dane dotyczące kosztów substancji zostały wyznaczone w oparciu o *Katalog substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych* (Zarządzenie nr 10/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 15 lutego 2012 r. [1]). [REDACTED]

Na podstawie danych dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny, dotyczących liczby pacjentów leczonych i rozpoczynających terapię PBSz w ośrodkach w Polsce prowadzących leczenie w ramach TPZ, prognozowano liczbę pacjentów leczonych oraz liczbę nowych zachorowań na PBSz w latach 2011–2015. Korzystając z dostępnych danych przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w analizowanym okresie (od 2013 do 2015 roku). Następnie dla tak wyznaczonej populacji wyznaczono subpopulację pacjentów nowo zdiagnozowanych w oparciu o dane o zachorowaniach







( [REDACTED] ). W analizie wrażliwości wykazano, że w oszacowaniu prognozowanych wydatków ponoszonych przez płatnika, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji, największe znaczenie ma przyjęte dawkowanie leków oraz liczba nowych zachorowań na PBSz.

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED],  
tj. w przypadku braku finansowania nilotynibu w I linii leczenia PBSz. W analizie wrażliwości bez porozumienia cenowego wykazano, że w oszacowaniu prognozowanych wydatków ponoszonych przez płatnika, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji, największe znaczenie ma przyjęte dawkowanie leków oraz tempo porzucania terapii przez pacjentów.

## 1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

### 1.1. Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych nilotynibu w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej, w ramach programu lekowego (PLe).

Dodatkowym celem analizy jest oszacowanie wartości zwracanych kosztów opakowań leku przy zaproponowanej cenie urzędowej nilotynibu w przypadku podjęcia decyzji o jego finansowaniu ze środków publicznych

### 1.2. Problem zdrowotny

Białaczki to najczęściej występujące nowotwory krwi. Jest to niejednorodna grupa obejmująca liczne schorzenia, z których głównymi są: ostra białaczka limfoblastyczna, przewlekła białaczka limfocytarna, ostra białaczka szpikowa oraz przewlekła białaczka szpikowa (PBSz). Według WHO w 2008 roku białaczki stanowiły około 2,8% wszystkich diagnozowanych nowotworów i były przyczyną zgonów u 257 tys. osób na całym świecie. [2, 3]

Przewlekła białaczka szpikowa to zespół mieloproliferacyjny, którego podstawą jest klonalny rozrost nowotworowo zmienionej komórki macierzystej szpiku. Do zmian nowotworowych w obrębie komórki macierzystej szpiku dochodzi na skutek wzajemnej translokacji długich ramion pomiędzy chromosomami 9 i 22, w wyniku czego powstaje zmieniony chromosom 22, nazywany chromosomem Filadelfia. Na dłuższym ramieniu nowo powstałego chromosomu zlokalizowany jest gen fuzyjny, BCR-ABL, którego produkt, aktywna kinaza tyrozynowa, ma zdolność aktywacji wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych, prowadząc do zahamowania apoptozy i wzrostu potencjału proliferacyjnego komórki. [2, 4, 5]

Przewlekła białaczka szpikowa (PBSz) stanowi od 15% do 20% wszystkich rozpoznawanych białaczek. Według dostępnych danych epidemiologicznych zachorowalność z powodu PBSz na świecie wynosi od 0,6 do 2 przypadków na 100 tys. osób rocznie, a mediana wieku w momencie rozpoznania mieści się w przedziale od 50 do 60 lat. Wyniki badania epidemiologicznego przeprowadzonego we Francji w latach 1985–2006 wykazały niemal dwukrotny wzrost wskaźnika chorobowości z poziomu 5,8 na 100 tys. mieszkańców w roku 1998 do 10,4 na 100 tys. mieszkańców

w 2007 roku. Wzrost chorobowości w tym okresie czasu związany był z wprowadzeniem do leczenia PBSz inhibitorów kinazy tyrozynowej, który skutkowałam istotnym wydłużeniem przeżycia pacjentów. [6]

### 1.3. Stan aktualny

Aktualnie leczenie PBSz finansowane jest w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego (TPZ). W ramach TPZ finansowane są następujące leki:

- I linia – imatynib (IM) – m.in. u nowo zdiagnozowanych pacjentów w fazie przewlekłej, akceleracji oraz kryzy blastycznej,
- II linia – dazatynib (DAS) – u chorych w fazie przewlekłej lub akceleracji, leczonych wcześniej imatynibem i/lub nilotynibem oraz u chorych w fazie kryzy blastycznej nieleczonych dazatynibem,
- II linia – nilotynib (NIL) – u chorych w fazie przewlekłej lub akceleracji, leczonych wcześniej imatynibem i/lub dazatynibem.

Główne kryteria kwalifikacji do leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) obejmują:

- rozpoznanie przewlekłej białaczki szpikowej (dazatynib, nilotynib, imatynib),
- udokumentowaną obecność genu BCR-ABL lub obecność chromosomu filadelfijskiego (dazatynib, nilotynib, imatynib),
- wiek powyżej 18. roku życia oraz stan ogólny 0–2 w skali WHO (dazatynib, nilotynib).

Szczegółowe kryteria kwalifikacji pacjentów do leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej, zróżnicowane w zależności od stopnia zaawansowania choroby oraz wcześniejszych terapii, przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 1).

Podsumowując, w fazie przewlekłej choroby w leczeniu I linii finansowany jest imatynib, a w przypadku wystąpienia oporności na ten lek lub przejścia do fazy akceleracji / kryzy blastycznej dawkę zwiększa się o 50% lub stosuje się TKI II generacji (dazatynib lub nilotynib). W fazie akceleracji pacjenci, którzy stosowali imatynib, otrzymują nilotynib lub dazatynib, a w fazie kryzy blastycznej – dazatynib. [7] Terapię TKI prowadzi się do chwili podjęcia przez lekarza decyzji dotyczącej wyłączenia pacjenta z programu w oparciu o kryteria zdefiniowane w TPZ [1], których szczegółowy opis zamieszczono w kolejnej tabeli (Tabela 2).

Pozostałe leki przeznaczone dla pacjentów z PBSz (tj. interferon  $\alpha$ , busulfan, hydroksymocznik, cytarabina) finansowane są w ramach wykazu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii z rozpoznaniem według ICD-10 (tzw. katalog chemioterapii). Hydroksymocznik dostępny jest również w ramach wykazu leków refundowanych. [8, 9]

Preparaty nie należące do TKI obecnie stosowane są tylko sporadycznie, jako leczenie cytoredukcyjne (hydroksymocznik) lub w wybranych grupach pacjentów (interferon u kobiet w ciąży). [10] Znaczne wydłużenie przeżycia dzięki zastosowaniu inhibitorów kinazy tyrozynowej sprawiło, że są

one aktualnie opcją korzystniejszą nawet w porównaniu z allogenicznym HSCT (przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych), który wprawdzie (jako jedyna metoda) pozwala uzyskać całkowite wyleczenie, ale ze względu na wysokie ryzyko powikłań nie stanowi alternatywy u nowo zdiagnozowanych pacjentów. [4] Allogeniczny HSCT może być stosowany tylko u pacjentów opornych na TKI lub w bardziej zaawansowanych fazach choroby. Dodatkowym ograniczeniem tej metody jest konieczność znalezienia zgodnego dawcy. [11]



Lek	Faza przewlekła	Faza akceleracji	Faza kryzy blastycznej
<b>IM</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• pacjenci nowo zdiagnozowani w trakcie przedłużającego się poszukiwania dawcy szpiku</li><li>• pacjenci dotychczas leczenia imatynibem, z co najmniej częściową remisją cytogenetyczną po 1 roku leczenia</li><li>• pacjenci dotychczas leczenia imatynibem z całkowitą remisją cytogenetyczną osiągniętą najpóźniej po 18 mies. leczenia</li><li>• pacjenci bez remisji cytogenetycznej lub z udokumentowaną nietolerancją leczenia (III i IV stopień toksyczności wg WHO) po terapii hydroksymocznikiem lub IFN</li><li>• pacjenci po allogenicznej HSCT, u których wystąpił nawrót choroby</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• wcześniejsze leczenie bez wykorzystania imatynibu</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• wcześniejsze leczenie bez wykorzystania imatynibu</li></ul>
<b>DAS</b>	<p><b>Pacjenci dotychczas leczenia imatynibem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• pacjenci z opornością na imatynib z mutacją inną niż T315I lub brakiem tolerancji imatynibu</li><li>• pacjenci z brakiem remisji hematologicznej po co najmniej 3 mies. terapii imatynibem</li><li>• pacjenci z brakiem częściowej odpowiedzi cytogenetycznej po 6 mies. terapii imatynibem</li><li>• pacjenci z brakiem odpowiedzi cytogenetycznej po 12 mies. terapii imatynibem</li><li>• pacjenci, u których doszło do utraty osiągniętej odpowiedzi hematologicznej lub cytogenetycznej</li><li>• pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby</li><li>• pacjenci nietolerujący imatynibu</li><li>• pacjenci w fazie przewlekłej i akceleracji, u których dotychczas stosowano dazatynib (w ramach terapii niestandardowej) i u których wystąpiła co najmniej całkowita odpowiedź hematologiczna</li></ul> <p><b>Pacjenci dotychczas leczenia nilotynibem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• pacjenci z brakiem tolerancji nilotynibu lub brakiem odpowiedzi na terapię nilotynibem</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• pacjenci nieleczeni wcześniejszym dazatynibem oraz pacjenci z brakiem tolerancji lub nieodpowiadający na imatynib</li></ul>	
<b>NIL</b>	<p><b>Pacjenci dotychczas leczenia imatynibem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• pacjenci z opornością na imatynib z mutacją inną niż T315I lub brakiem tolerancji imatynibu</li><li>• pacjenci z brakiem remisji hematologicznej, po co najmniej 3 mies. terapii imatynibem</li><li>• pacjenci z brakiem częściowej odpowiedzi cytogenetycznej po 6 mies. terapii imatynibem</li><li>• pacjenci z brakiem odpowiedzi cytogenetycznej po 12 mies. terapii imatynibem</li><li>• pacjenci, u których doszło do utraty osiągniętej odpowiedzi hematologicznej lub cytogenetycznej</li><li>• pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby</li><li>• pacjenci nietolerujący imatynibu</li><li>• pacjenci w fazie przewlekłej i akceleracji, u których dotychczas stosowano nilotynib (w ramach terapii niestandardowej) i u których wystąpiła co najmniej całkowita odpowiedź hematologiczna</li></ul> <p><b>Pacjenci dotychczas leczenia dazatynibem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• pacjenci z brakiem tolerancji na dazatynib lub niepowodzeniem terapii dazatynibem</li></ul>		<p style="text-align: center;">_c</p>



IM

DAS

NIL

- obecność objawów nadwrażliwości na lek
- toksyczność wg WHO > 2, poważne pozahematologiczne działania niepożądane (↑ stężenia bilirubiny ≥ 3, ↑ aktywności aminotransferaz wątrobowych ≥ 5) lub ciężkie hematologiczne działania niepożądane (ciężka małopłytkowość lub neutropenia)
- stan sprawności wg WHO 3–4
- brak skuteczności po 3 mies. terapii definiowany jako:
  - brak remisji hematologicznej
  - brak remisji cytogenetycznej (obecność w szpiku komórek Ph-, ale poniżej 35%)
- znalezienie dawcy szpiku i podjęcie decyzji o przeszczepie szpiku u danego pacjenta
- wystąpienie progresji choroby definiowanej jako:
  - utrata odpowiedzi hematologicznej,
  - utrata całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej,
  - wzrost odsetka komórek z Ph+ o 30% u pacjenta z remisją cytogenetyczną mniejszą niż całkowita, obecność nowych aberracji chromosomowych w klonie białaczkowym

x

- brak odpowiedzi cytogenetycznej po 6 mies. terapii
- pomimo stosowania przerw w leczeniu utrzymywanie się toksyczności hematologicznej lub toksyczności poza hematologicznej w stopniu 3 lub 4
- brak odpowiedzi cytogenetycznej po 6 mies. terapii

### 1.3.1. Aktualne wydatki ponoszone na terapię PBSz

Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową oszacowano kompilując dane NFZ za rok 2011 dotyczące:

- sumarycznych wydatków poniesionych na substancje czynne w programie terapeutycznym leczenia przewlekłej białaczki szpikowej [12],
- wydatków poniesionych na leczenie szpitalne w programie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej [12],
- sumarycznych wydatków na substancje czynne imatynib, dazatynib, nilotynib w programach terapeutycznych finansowanych przez NFZ [13].

Wydatki na substancje czynne w programach terapeutycznych otrzymano po zsumowaniu wartości wszystkich kontraktów w ośrodkach w Polsce na finansowanie substancji czynnych w programie leczenia PBSz za rok 2011 (szczegółowe dane przedstawiono w aneksie, rozdział 11.5.1). Analogicznie oszacowano wydatki na program leczenia przewlekłej białaczki szpikowej. Koszt dazatynibu i nilotynibu w programie uzyskano z komunikatu NFZ dotyczącego wartości wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii [13], natomiast koszt imatynibu (ze względu na finansowanie substancji w więcej niż jednym programie terapeutycznym) uzyskano jako różnicę całkowitych wydatków na substancje czynne w programie leczenia PBSz oraz wydatków ponoszonych na pozostałe dwie substancje (dazatynib i nilotynib) finansowanych w ramach PT PBSz.

Całkowite roczne wydatki ponoszone na program leczenia przewlekłej białaczki szpikowej oszacowano na ok. ██████████, w tym koszty ponoszone na substancję czynną nilotynib ok. ██████████ zł. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli (██████████).

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



## 1.4. Technologia oceniana

Nilotynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej. W dniu 19 listopada 2007 roku Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację nilotynibu na terenie całej Unii Europejskiej pod nazwą handlową Tasigna® do leczenia pacjentów z opornością lub nietolerancją wcześniejszego leczenia PBSz, natomiast w dniu 23 grudnia 2010 roku wydała również zezwolenie na stosowanie w I linii leczenia PBSz. [14] W dniu 17 czerwca 2010 roku FDA wydała zgodę na rejestrację nilotynibu na terenie USA u pacjentów z nowo zdiagnozowaną PBSz (I linia leczenia). [15] W dniu 3 grudnia 2007 Komisja Europejska przyznała nilotynibowi status leku sierocego. [16]

## 1.5. Założenia analizy

W analizie oszacowano koszty TKI stosowanych aktualnie w I linii leczenia PBSz (scenariusz aktualny) oraz przewidywane koszty I linii leczenia PBSz wynikające z podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla nilotynibu, [REDACTED]

Populację docelową dla nilotynibu w I linii leczenia stanowią pacjenci z nowo rozpoznaną PBSz. Obecnie pacjenci ci leczeni są w Polsce w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego (TPZ) przy zastosowaniu TKI I generacji – imatynibu. W analizie założono, że kryteria włączenia i wykluczenia z I linii leczenia nilotynibem określone w PLe dla populacji docelowej będą pokrywać się z kryteriami włączenia i wykluczenia zapisanymi w aktualnie obowiązującym TPZ dla imatynibu.

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzono systematyczne przeszukanie baz informacji medycznych, mające na celu identyfikację danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości i zapadalności na PBSz. Finalnie przy szacowaniu liczebności populacji docelowej skompilowano dane dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny, dane NFZ (Informator o umowach) [17] oraz wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej [REDACTED] (w zakresie czasu trwania terapii).

W celu ujęcia pełnego spektrum wydatków związanych z terapią I linii PBSz, w analizie uwzględniono całkowite wydatki na leczenie I linii PBSz, bez zawężania populacji do pacjentów nowo zdiagnozowanych. Postępowanie takie nie ma wpływu na inkrementalne wyniki analizy, a jednocześnie pozwala na ocenę uzyskanych wyników w pełniejszym kontekście.

Ponieważ na terenie Unii Europejskiej nilotynib uzyskał rejestrację jako terapia I linii stosunkowo niedawno (23 grudnia 2010 roku), nie istnieją dane historyczne, które umożliwiłyby prognozowanie rozpowszechnienia ocenianej interwencji w Polsce. Ze względu na fakt, że nilotynib jest lekiem o udowodnionej wyższej efektywności od imatynibu w I linii leczenia PBSz [18], w analizie założono,

że wszyscy nowo zdiagnozowani pacjenci stosować będą nilotynib, zaś imatynib będzie stosowany wyłącznie u pacjentów kontynuujących terapię. Założenie to było testowane w analizie wrażliwości.

Koszty poszczególnych leków uzyskano z odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ. W obliczeniach podstawowych uwzględniono propozycję instrumentu podziału ryzyka zaproponowanego przez Podmiot Odpowiedzialny, dotyczącego nilotynibu.

Podsumowanie źródeł danych przyjętych w analizie przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 4).

	Parametr	Charakterystyka źródła	Referencje
Populacja	Zapadalność na PBSz	Dane dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny dotyczące liczby pacjentów leczonych w ośrodkach w Polsce	–
	Pacjenci leczenia w latach 2012–2015	Zarządzenie Prezesa NFZ, informator o umowach NFZ, dane dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny, dotyczące liczby pacjentów leczonych w ośrodkach w Polsce	[1, 17, 19, 20]
	Odsetki pacjentów przerywających terapię w I linii	Publikacje włączone do analizy klinicznej	[21]
	Prognozowane rozpowszechnienie nilotynibu w pierwszej linii terapii PBSz	Założenia własne	-
Analiza kosztów	Koszt NIL	Zarządzenie Prezesa NFZ, propozycja instrumentu podziału ryzyka przedstawionego przez Podmiot Odpowiedzialny	[1]
	Koszty pozostałych leków (IM, DAS)	Zarządzenie Prezesa NFZ	[1]

## 2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

### 2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę BIA przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla nilotynibu. Populację docelową stanowią pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową leczeni w I linii w ramach PLe.
2. Bazując na danych dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny, przeprowadzono prognozę zachorowalności na PBSz dla 3 kolejnych lat, począwszy od 2013 roku.
3. Bazując na danych odnalezionych w ramach analizy klinicznej [REDAKTOWANE] oraz w publikacjach, w których przedstawiono wyniki tych badań w kolejnych miesiącach leczenia, przeprowadzono prognozę liczebności pacjentów z PBSz leczonych w latach 2011-2015 oraz odpowiednie dla tego okresu odsetki pacjentów leczonych w II linii PBSz.
4. Oszacowano liczebność populacji docelowej w latach 2013–2015.
5. Oszacowano średnie koszty leków związane z leczeniem pacjentów w kolejnych miesiącach terapii, przy czym uwzględniono jedynie koszty I linii leczenia PBSz.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w latach 2013–2015 związane z I linią leczenia chorych na PBSz w ramach PLe. Obliczenia wykonano niezależnie dla dwóch scenariuszy:
  - aktualnego – przy założeniu, że nilotynib nie będzie finansowany ze środków publicznych w pierwszej linii terapii pacjentów z PBSz,
  - prognozowanego – w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu nilotynibu ze środków publicznych w ramach PLe w I linii leczenia pacjentów z PBSz.
7. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu prognozowanym, a wydatkami w scenariuszu aktualnym. Jeżeli wydatki inkrementalne przyjmują wartości ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera, oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe dla płatnika.
8. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu mogą wpływać na wyniki analizy BIA oraz takich, których oszacowanie charakteryzuje się największą niepewnością i/lub rozrzutem wyników. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (od A do F). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując uwzględnione w analizie wrażliwości wartości (np. wariant A1 i A2).

### 2.2. Forma analizy

Analiza BIA składa się z dwóch części – opracowania tekstowego oraz arkusza kalkulacyjnego, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych analiz wrażliwości.

### 2.3. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), ze względu na finansowanie nilotynibu w ramach programu lekowego, a w konsekwencji brak partycypacji pacjentów w kosztach terapii.

### 2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano przy założeniu, że nilotynib będzie finansowany przez NFZ w ramach I linii leczenia PBSz począwszy od 1 stycznia 2013 roku. Prognozowaną liczebność populacji docelowej oraz przewidywane wydatki płatnika przedstawiono w 3-letnim horyzoncie czasowym.

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [22] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet (BIA) powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej 2 lata od wprowadzenia nowej technologii.

W obecnym programie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej, przejście z pierwszej linii leczenia (imatynib) do drugiej (nilotynib lub dazatynib) następuje po 3, 6 lub 12 miesiącach od rozpoczęcia terapii po sprawdzeniu odpowiedzi na leczenie [23]. Zakładając, że kryteria przejścia do II linii leczenia dla programu w nowym kształcie (nilotynib w I linii leczenia PBSz) będą zbliżone i biorąc pod uwagę fakt, że wszyscy nowo zdiagnozowani w danym roku pacjenci będą leczeni nilotynibem, już po dwóch latach można spodziewać się ustalenia stanu równowagi (pacjent włączony w pierwszym roku analizy, przejdzie do drugiej linii leczenia najpóźniej w kolejnym roku - o ile będzie wymagał zmiany terapii, natomiast liczba pacjentów rozpoczynających leczenie pozostaje stała na przestrzeni kolejnych lat).

W konsekwencji zmian prawnych związanych z ustawą o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 12 maja 2011 roku, w ramach niniejszej analizy zaprezentowano również wyniki dla 2-letniego horyzontu czasowego (decyzja administracyjna o objęciu refundacją leków wydawana po raz pierwszy obowiązuje przez okres 2 lat). [24]

### 2.5. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią nowo zdiagnozowani pacjenci z PBSz z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia (Ph+), będący w fazie przewlekłej (CP), u których nie stosowano dotąd leczenia przeciwnowotworowego (I linia leczenia).

W celu ujęcia pełnego spektrum wydatków związanych z terapią I linii PBSz, w analizie uwzględniono całkowite wydatki na leczenie I linii PBSz, bez zawężania populacji do pacjentów nowo



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

W oparciu o wyznaczoną zapadalność oraz odpowiednie krzywe trwania analizowanych terapii przeprowadzono oszacowanie liczebności populacji docelowej. Ze względu na wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej [18] (brak istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów przerywających leczenie), w analizie nie zróżnicowano czasu trwania terapii poszczególnymi lekami. W obliczeniach zastosowano dane z badania Hughes 2010 [28] dotyczące czasu trwania terapii imatynibem jako przedstawicielem TKI. Nie przeprowadzono kumulacji danych dotyczących czasu trwania terapii, gdyż postępowanie takie, ze względu na uzyskane wyniki kliniczne, nie prowadziłyby do uzyskania większej wiarygodności oszacowań.

Odnalezione w ramach analizy doniesienia konferencyjne wskazują na możliwość występowania różnic w czasie trwania terapii w dłuższym okresie obserwacji (36 miesięcy) [29]. Ze względu na fakt, że doniesienia konferencyjne charakteryzują się niską wiarygodnością, danych tych nie uwzględniono w analizie.

W obliczeniach liczebności populacji docelowej skorzystano z miesięcznych przedziałów czasowych. Oszacowano liczbę nowych przypadków w kolejnych miesiącach i do każdej tak zdefiniowanej kohorty pacjentów zastosowano krzywą czasu trwania terapii. Następnie zsumowano liczby pacjentów w kolejnych przedziałach czasu w celu otrzymania rocznej liczby pacjentów.

Poniżej przedstawiono finalne wartości liczebności populacji docelowej uzyskane w analizie.

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

W celu oszacowania liczebności populacji ogólnej (pacjentów na I linii leczenia PBSz) przeprowadzono prognozę w oparciu o dane dostarczone przez zamawiającego dotyczące liczby pacjentów leczonych na PBSz w latach 2009-2010 oraz w okresie od stycznia do lipca 2011 roku, uzyskanych ze wszystkich ośrodków hematologicznych w Polsce. Populację osób zdiagnozowanych przed 2013 rokiem wciąż leczonych I linią terapii w ramach PLe wyznaczono jako różnicę odpowiedniej liczebności populacji ogólnej oraz liczebności populacji docelowej.

Poniżej (Tabela 7) przedstawiono finalne wartości liczebności populacji ogólnej. W aneksie (rozdz. 11.5) przedstawiono szczegółowy opis danych oraz sposobu przeprowadzenia kalkulacji liczebności populacji docelowej i populacji ogólnej.

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

## 2.6. Populacja ze wskazaniami do stosowania nilotynibu

W krajach Unii Europejskiej, Szwajcarii oraz USA nilotynib jest zarejestrowany do leczenia osób dorosłych z nowo zdiagnozowaną, przewlekłą białaczką szpikową z Ph+ w fazie przewlekłej, a także w przypadku wystąpienia oporności lub nietolerancji na wcześniejsze leczenie, w tym również leczenie imatynibem [7]. Zatem populację ze wskazaniami do stosowania nilotynibu zdefiniowano jako populację chorych ze wskazaniem do terapii nilotynibem w I lub II linii leczenia PBSz opisaną w aneksie (rozdział 11.5.3).

Liczebność populacji ze wskazaniami do stosowania nilotynibu wyznaczono w oparciu o dane dostarczone od Podmiotu Odpowiedzialnego. W pierwszej kolejności oszacowano liczbę pacjentów obecnie leczonych imatynibem, dazatynibem i nilotynibem (szczegóły obliczeń można znaleźć w rozdziale 11.5.3). Liczbę chorych u których możliwe jest stosowanie nilotynibu wyznaczono jako sumę wielkości populacji obecnie leczonej imatynibem (pacjenci którzy mogli w przeszłości zacząć terapię nilotynibem w I linii gdyby terapia była w ten sposób finansowana) oraz wielkości populacji obecnie przyjmujących nilotynib w II linii leczenia PBSz. [REDACTED]

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

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

## 2.7. Populacja chorych obecnie leczonych nilotynibem

Obecnie, nilotynib (wraz z dazatynibem) stosowany jest w II linii leczenia PBSz, po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu stanowiącego I linię leczenia PBSz.

Liczbę chorych obecnie stosujących nilotynib wyznaczono w oparciu o dane dostarczone od Podmiotu Odpowiedzialnego – szczegóły obliczeń można znaleźć w rozdziale 11.5.3. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

## 2.8. Rozpowszechnienie nilotynibu u nowo zdiagnozowanych pacjentów

Na terenie Unii Europejskiej nilotynib jako terapia I linii uzyskał rejestrację w dniu 23 grudnia 2010 roku, a zatem prognozowanie rozpowszechnienia dla tego leku w Polsce w oparciu o dane sprzedażowe z innych krajów europejskich nie jest możliwe ze względu na brak aktualnych, wiarygodnych danych o odpowiednio długim horyzoncie czasowym.

W analizie efektywności klinicznej [18] wykazano, że terapia nilotynibem jest skuteczniejsza i charakteryzuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa od terapii imatynibem w I linii leczenia PBSz. Wysoka świadomość lekarzy w kwestii istnienia tej opcji terapeutycznej, która do tej pory była stosowana jako terapia II linii leczenia, oraz finansowanie terapii w ramach TPZ/PL, którego konsekwencją jest brak różnic finansowych dla pacjenta spowodowanych zastosowaniem nowego leku, pozwalają oczekiwać odpowiednio wysokiego poziomu rozpowszechnienia tej terapii. Z tego względu w analizie podstawowej założono, że począwszy od stycznia 2013 roku wszyscy nowo zdiagnozowani pacjenci z PBSz będą rozpoczynać terapię od nilotynibu. Oznacza to, że rozpowszechnienie nilotynibu w populacji docelowej będzie osiągał 100% w analizowanym okresie.

Ze względu na fakt, że założenie to może mieć istotny wpływ na wyniki analizy, przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości w tym zakresie. Odpowiednie poziomy rozpowszechnienia



przyjęto dla kolejnych lat na poziomie 50%, 75% oraz 100% (wariant B1). Wartości uwzględnione w analizie przedstawiono w tabeli poniżej.


## 2.9. Koszty i zużycie zasobów

### 2.9.1. Kategorie kosztowe

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty TKI stosowanych w I linii leczenia PBSz. Nie oszacowano kosztu związanego z diagnostyką, hospitalizacjami, leczeniem działań niepożądanych oraz monitorowaniem pacjentów w terapii I linii PBSz. Pominięcie powyższych kategorii kosztowych jest konsekwencją:

- korzystnego profilu bezpieczeństwa stosowania analizowanych terapii, potwierdzonego w przeglądzie systematycznym [REDACTED], w szczególności niskiej liczby zdarzeń związanych ze zwiększonymi kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego, takich jak działania niepożądane stopnia 3/4 skali WHO,
- uzyskanych oszacowań ww. kategorii kosztowych dla porównywanych terapii, przyjmujących zbliżone wartości, w szczególności uniknięcie zdarzeń w dużej mierze nie przełoży się na redukcję kosztów (szczegółowe uzasadnienie można odnaleźć w aneksie (rozd. 11.6)), w szczególności koszty diagnostyki i monitorowania należą do kategorii kosztów wspólnych,
- niskich, w porównaniu z kosztami analizowanych substancji, kosztów związanych z diagnostyką, hospitalizacjami, leczeniem działań niepożądanych oraz monitorowaniem terapii (stanowią one maksymalnie [REDACTED] wartości kosztów analizowanych terapii – szczegółowe obliczenia przedstawiono w aneksie (rozd. 11.6)),
- wyników przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej [REDACTED], w której wykazano, że nilotynib charakteryzuje się lepszym profilem bezpieczeństwa od imatynibu; brak uwzględnienia kosztów leczenia działań niepożądanych jest założeniem konserwatywnym.

W analizie nie oszacowano również kosztu związanego z dalszym leczeniem pacjentów po niepowodzeniu lub nietolerancji terapii I linii (kolejne linie leczenia, transplantacje komórek krwiotwórczych szpiku). Postępowanie takie spowodowane jest brakiem wiarygodnych źródeł danych, pozwalających:

1. wyznaczyć realny średni czas poszczególnych etapów leczenia w warunkach polskich (i przez to przechodzenie pacjentów i utrzymywanie się na terapii w określonych liniach leczenia),



### 2.9.3. Uzasadnienie wniosku o utworzenie odrębnej grupy limitowej dla nilotynibu

[REDACTED]

[REDACTED]

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

### 2.9.4. Dawkowanie

Dawkowanie poszczególnych leków w analizie podstawowej przyjęto na podstawie odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych (ChPL). Przyjęty poziom dawkowania leków nie uwzględnia ewentualnej zmiany stosowanej dawki w wyniku wystąpienia toksyczności (zmniejszenie wielkości dawki) lub niezadowolających efektów terapeutycznych (ewentualne zwiększenie wielkości dawki – możliwe w przypadku imatynibu i dazatynibu), co stanowi ograniczenie analizy.

Wielkości dawek poszczególnych substancji, raportowane w badaniach odnalezionych w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej Wojciechowski 2012 [18], a w szczególności w publikacjach z badania ENESTnd (rzeczywisty poziom dawkowania nilotynibu i imatynibu) [21, 31] oraz publikacjach z badania DASISION (rzeczywisty poziom dawkowania dazatynibu) [32, 33], przedstawiono w formie mediany. Z matematycznego punktu widzenia mediana nie jest odpowiednim parametrem dla oszacowania poziomu rzeczywistego dawkowania, w szczególności jeśli wartość ta stanowić ma podstawę do wyznaczenia kosztu terapii. Poziom dawkowania w postaci mediany nie daje się w prawidłowy sposób przekształcić na rzeczywiste zużycie leku w przypadku silnej skośności

rozkładu dawek rzeczywiście przyjmowanych przez pacjentów, a z taką sytuacją mamy do czynienia w przypadku raportowanych rzeczywiście przyjmowanych dawek nilotynibu (mediana [redacted]), imatynibu (mediana [redacted]) [21] oraz dazatynibu (mediana 99 mg/dzień; rozrzut od 21 mg/dzień do 136 mg/dzień) [33].

Pomimo powyżej przedstawionych ograniczeń, w celu zweryfikowania wpływu wielkości dawkowania na wyniki analizy, w jednokierunkowej analizie wrażliwości rozpatrzono warianty dawkowania przedstawione w badaniach włączonych do analizy klinicznej [21, 34, 35] po 12 miesiącach ich trwania (wariant C1) oraz po 24 miesiącach ich trwania (wariant C2). [31, 32, 34]

[redacted]

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

[redacted]

## 2.10. Analiza wrażliwości

Dane uwzględnione w analizie BIA mogą podlegać zmianom w zależności od czynników i okoliczności, których nie sposób na obecnym etapie przewidzieć. Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- zapadalność na PBSz w kolejnych latach analizy:
  - wartości minimalne (wariant A1),
  - wartości maksymalne (wariant A2);
- rozpowszechnienie nilotynibu w populacji docelowej (wariant B1),
- dawkowanie preparatów:
  - na podstawie danych z badań klinicznych po 12 miesiącach terapii (wariant C1),
  - na podstawie danych z badań klinicznych po 24 miesiącach terapii (wariant C2);
- efekty zdrowotne (porzucanie terapii) w oparciu o wyniki badań klinicznych, gdzie czas trwania każdej z analizowanych terapii będzie odpowiadał czasowi uzyskanemu dla terapii imatynibem na podstawie publikacji badania ENESTnd [21] dla okresu pierwszych 12 miesięcy terapii, a następnie odpowiednio ekstrapolowanym wynikom uzyskanym dla terapii imatynibem z badania IRIS [28] (wariant D1).

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, we wszystkich wariantach analizy obliczono prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden parametr podlegał zmianie, przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wrażliwości, natomiast pozostałe zmienne przyjmowały wartości uwzględnione w analizie podstawowej. W ten sposób oszacowano, jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć

niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych oraz określono wariant minimalny i maksymalny analizy.

Wyniki analizy wrażliwości zostały zamieszczone w aneksie (rozd. 11.2).

### 3. WYNIKI ANALIZY

#### 3.1. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią pacjenci z nowo rozpoznaną PBSz, u których nie stosowano dotąd leczenia TKI. Prognozowana roczna liczba nowych zachorowań w latach 2013–2015 wynosi [redacted] przypadków. Prognozowana liczebność populacji docelowej wynosi [redacted] pacjentów w 2013 roku i wzrasta do [redacted] pacjentów w 2015 roku. Prognozowana liczebność populacji ogólnej wynosi [redacted] pacjentów z 2012 roku i wzrasta do [redacted] pacjentów w 2015 roku.

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

#### 3.2. Koszt zakupu mg substancji czynnej nilotynibu

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted text block]

Tabela 17.

[Redacted table header]

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

a)

[Redacted text block]

### 3.3. Wydatki budżetowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet. [Redacted text block]

[Redacted text block]

#### 3.3.1.1. Scenariusz aktualny

Całkowite wydatki płatnika (obejmujące koszty leków) związane z I linią leczenia PBSz w populacji ogólnej wyniosą około [Redacted] w 2013 roku i będą systematycznie wzrastać do około [Redacted]. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block] ) [mln zł]

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

#### 3.3.1.2. Scenariusz prognozowany

Przewidywane wydatki płatnika publicznego związane z nilotynibem stosowanym w pierwszej linii (obejmujące wyłącznie koszt substancji czynnej) [Redacted text block]





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

### 3.3.2.1. Scenariusz aktualny

Całkowite wydatki płatnika (obejmujące koszty leków) związane I linią leczenia PBSz w populacji ogólnej wyniosą około [REDACTED] w 2013 roku i będą systematycznie wzrastać do około [REDACTED] w 2015 roku. Sumaryczne wydatki płatnika na leki stosowane w I linii leczenia PBSz w 3-letnim horyzoncie czasowym analizy (w latach 2013–2015) wyniosą [REDACTED].

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

### 3.3.2.2. Scenariusz prognozowany

Przewidywane wydatki płatnika publicznego związane z nilotynibem stosowanym w pierwszej linii (obejmujące wyłącznie koszt substancji czynnej) wyniosą [REDACTED] w 2013 roku i będą wzrastać do [REDACTED] złotych w 2015 roku. Sumaryczne wydatki NFZ w latach 2013–2015 związane z nilotynibem stosowanym w pierwszej linii wyniosą [REDACTED].

Całkowite wydatki płatnika (obejmujące koszty leków) związane z finansowaniem I linii terapii PBSz wyniosą [REDACTED] w 2013 roku i będą wzrastać do [REDACTED] w 2015 roku. Skumulowane wydatki płatnika na ten cel w okresie 3 lat wyniosą [REDACTED].

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

### 3.3.2.3. Wydatki inkrementalne

Po podjęciu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych nilotyribu w pierwszej linii leczenia pacjentów z PBSz, przy w 2013 roku nastąpi wzrost wydatków płatnika na leki stosowane w I linii leczenia PBSz w stosunku do wydatków ponoszonych w scenariuszu aktualnym o około [REDACTED] i o ok. [REDACTED]. Sumaryczne wydatki płatnika na leki stosowane w I linii leczenia PBSz w latach 2013–2014 wzrosną o [REDACTED]

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

## 3.4. Podsumowanie wyników analizy wpływu na budżet

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono podsumowanie wyników analizy.

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

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

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

## 4. DODATKOWE ASPEKTY W ANALIZIE WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

### 4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Nilotynib podawany jest w formie kapsułek pacjentom w dawce 300 mg dwa razy dziennie. Podawanie nilotynibu nie wiąże się więc z dodatkowymi kosztami dotyczącymi wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne). Podawanie nilotynibu nie generuje kosztów (kapsułki stosowane są przez pacjenta samodzielnie).

Nilotynib jest terapią stosowaną aktualnie w drugiej linii leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową. Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych w przypadku monitorowania terapii lub leczenia działań niepożądanych są identyczne jak w przypadku obecnie stosowanego leczenia.

Stosowanie nilotynibu u nowo zdiagnozowanych pacjentów nie wymaga zmian organizacyjnych w porównaniu z aktualną strukturą.

### 4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu nilotynibu w I linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej rozszerzyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z tym schorzeniem. Opierając się na wynikach przeprowadzonej analizy klinicznej, wprowadzenie nilotynibu do leczenia w I linii PBSz umożliwiłoby pacjentom dostęp do terapii o wyższej skuteczności (pod względem odpowiedzi hematologicznej, cytogenetycznej oraz molekularnej) oraz zmniejszyłoby ryzyko progresji do bardziej zaawansowanych faz choroby, związanych z niekorzystnym rokowaniem.

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



## 5. PODSUMOWANIE

W analizie przedstawiono przewidywane wydatki płatnika po podjęciu decyzji o finansowaniu w ramach programu lekowego nilotynibu w pierwszej linii leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową. Wydatki płatnika związane z leczeniem PBSz przedstawiono uwzględniając pacjentów obecnie leczonych oraz nowe zachorowania na przewlekłą białaczkę szpikową w latach 2013–2015.

### Populacja

Szacowana roczna zachorowalność na przewlekłą białaczkę szpikową w Polsce jest stała i wynosi [REDACTED] przypadków rocznie w latach 2013–2015. Prognozowana liczebność populacji docelowej wynosi [REDACTED] pacjentów w 2013 roku i wzrasta do [REDACTED] pacjentów w 2015 roku (podano stan na koniec roku).

W przypadku braku refundacji nilotynibu w pierwszej linii leczenia (wszyscy pacjenci rozpoczynają terapię imatynibem), inhibitorami kinazy tyrozynowej będzie leczonych [REDACTED] pacjentów w 2013 roku oraz [REDACTED] w 2015 roku.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji nilotynibu [REDACTED] pacjentów będzie leczonych inhibitorami kinazy tyrozynowej w I linii w 2013 roku oraz [REDACTED] roku, z czego odpowiednio [REDACTED] pacjentów będzie leczonych [REDACTED]

### Scenariusz aktualny

Całkowite wydatki płatnika na leki stosowane w I linii leczenia PBSz w populacji ogólnej wyniosą około [REDACTED] w 2013 roku i będą systematycznie wzrastać do [REDACTED] w 2015 roku.

Sumaryczne wydatki płatnika na leki stosowane w I linii leczenia PBSz [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

### Scenariusz prognozowany

W przypadku finansowania ze środków publicznych nilotynibu w ramach programu lekowego w I linii leczenia pacjentów z PBSz, szacowane całkowite wydatki płatnika na leki wynosić będą około [REDACTED] w 2013 roku i około [REDACTED] w 2015 roku, z czego około [REDACTED] w 2013 roku i [REDACTED] w 2015 roku przypadają na koszty związane z nilotynibem.

[REDACTED] całkowite wydatki płatnika na leki wynosić będą około [REDACTED] w 2013 roku i około [REDACTED] w 2015 roku, z czego około [REDACTED] w 2013 roku i [REDACTED] w 2015 roku przypadają na koszty związane

z nilotynibem. [redacted]  
[redacted]

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

**Wydatki inkrementalne**

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

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

[redacted]

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

## 6. WNIOSKI

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu nilotynibu w pierwszej linii przewlekłej białaczki szpikowej

[REDAKTOWANE] w trzecim roku w stosunku do wydatków płatnika ponoszonych w scenariuszu aktualnym, tj. w przypadku braku finansowania nilotynibu w I linii leczenia PBSz. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] W analizie wrażliwości wykazano, że w oszacowaniu prognozowanych wydatków ponoszonych przez płatnika, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji, największe znaczenie ma przyjęte dawkowanie leków oraz liczba nowych zachorowań na PBSz.

[REDAKTOWANE] roku finansowania w stosunku do wydatków płatnika ponoszonych w scenariuszu aktualnym, tj. w przypadku braku finansowania nilotynibu w I linii leczenia PBSz. [REDAKTOWANE]



## 7. DYSKUSJA

Nilotynib w polskim systemie ochrony zdrowia jest obecnie refundowany w leczeniu II linii przewlekłej białaczki szpikowej. W ramach analizy przedstawiono konsekwencje finansowe związane z podjęciem decyzji o finansowaniu ze środków publicznych nilotynibu w I linii terapii PBSz.

Oszacowanie liczebności populacji pacjentów zostało przeprowadzone w oparciu o dane dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny dotyczące liczby pacjentów leczonych w ośrodkach hematologicznych w Polsce w okresie od stycznia 2009 roku do lipca roku 2011. Wykorzystane dane stanowiły najlepsze źródło informacji w zakresie liczby pacjentów rzeczywiście leczonych (chorobowości szpitalnej). Dane dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny są najbardziej aktualnymi danymi dotyczącymi liczby nowych zachorowań na przewlekłą białaczkę szpikową. Analizując dane pochodzące z Krajowego Rejestru Nowotworów zauważono, że od roku 2003 roczna liczba zachorowań na PBSz nieznacznie maleje. Wobec powyższego przyjęto konserwatywne założenie, że współczynnik zapadalności w kolejnych latach analizy jest stały i równy wartości wyznaczonej na podstawie danych Podmiotu Odpowiedzialnego dla roku 2010. W ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ tego współczynnika skalkulowanego w oparciu o dane z 2009 roku oraz w oparciu o ekstrapolowane dane z 2011 roku. Zmiana danych dotyczących zapadalności na PBSz nie zmieniła znacząco wyników analizy.

W celu oszacowania rzeczywistych kosztów terapii PBSz niezbędne było oszacowanie czasu trwania terapii poszczególnymi lekami. Kalkulacja przeprowadzona została w oparciu o badania kliniczne odnalezione w ramach analizy efektywności klinicznej [REDAKTOWANE] oraz odnalezione publikacje, w których przedstawiono wyniki tych badań w kolejnych miesiącach leczenia (doniesienia pełnotekstowe, a także doniesienia konferencyjne). Z racji tego, iż źródła danych dla oszacowania czasu trwania terapii stanowiły badania kliniczne, należy oczekiwać, iż poziom uzyskiwanych tam wartości będzie przeszacowywał rzeczywiste wartości tego parametru (wyższy standard świadczonych usług w ramach próby klinicznej). Założenie to może prowadzić do przeszacowania kosztów całkowitych stosowanego leczenia zarówno w scenariuszu aktualnym, jak i scenariuszu prognozowanym analizy. Niemniej jednak, ze względu na brak rzeczywistych danych dotyczących czasu trwania terapii analizowanymi interwencjami w praktyce klinicznej Polsce, uwzględnione źródło danych jest najbardziej wiarygodne do zastosowania w obliczeniach. Ze względu na dowiedziony brak różnic w czasie trwania terapii nilotynibem i imatynibem (w 2-letnim okresie obserwacji) wydaje się, że przyjęte założenie nie powinno mieć wpływu na wnioski przeprowadzonej analizy, a co najwyżej zmieniłoby skalę uzyskiwanych wyników.

[REDAKTOWANE]

[REDACTED]

## 8. OGRANICZENIA

- Liczebność populacji docelowej oszacowano kompilując dane otrzymane od Podmiotu Odpowiedzialnego oraz dane NFZ. Wyznaczona liczebność populacji docelowej ma charakter przybliżony i może być obciążona błędem wynikającym ze zróżnicowania źródeł danych.
- Dane otrzymane od Podmiotu Odpowiedzialnego wykorzystane przy szacowaniu zachorowalności obejmowały jedynie lata 2009–2011. Prognozowanie na tej podstawie liczby nowych zachorowań w latach 2011–2015 może być obciążone niepewnością.
- Czas trwania poszczególnych rodzajów terapii oraz odsetek pacjentów przerywających pierwszą linię leczenia w ramach PL uzyskano na podstawie wyników badań odnalezionych w ramach analizy klinicznej Wojciechowski 2012 oraz odnalezionych w ramach analizy ekonomicznej publikacji, w których przedstawiono wyniki tych badań w kolejnych miesiącach leczenia (doniesienia pełnotekstowe, a także doniesienia konferencyjne). Wszelkie ograniczenia danych uwzględnionych do szacowania tych parametrów w analizie ekonomicznej są także ograniczeniami tej analizy.
- W analizie uwzględniono ponoszone przez NFZ koszty związane z finansowaniem terapii lekami TKI (koszty leków). Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich medycznych (koszty monitorowania terapii, koszty leczenia działań niepożądanych, koszty transplantacji szpiku kostnego) zostały w ramach niniejszej analizy pominięte. Założenie to jest założeniem konserwatywnym, tzn. jego przyjęcie pogarsza wyniki terapii ocenianej (terapii nilotynibem), co jest konsekwencją wniosków płynących z analizy klinicznej Wojciechowski 2012.
- Cenę 1 mg nilotynibu, imatynibu oraz dazatynibu ustalono w oparciu o *Katalog substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych* (Zarządzenie nr 10/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 15 lutego 2012 r. [1]). Wykorzystanie tych danych w dłuższym horyzoncie czasowym wiąże się z niedającym się wyeliminować ograniczeniem, wynikającym z ich ew. zmiany. Prawdopodobieństwo zmiany wysokości stawek zwiększyło się w konsekwencji rejestracji zarówno nilotynibu, jak i dazatynibu, jako terapii stosowanych w I linii leczenia PBSz oraz zmian wymuszonych przez nową Ustawę refundacyjną. [24]
- Założono, że dawkowanie leków jest zgodne z wartościami uzyskanymi z ChPL. Dawkowanie zgodne z badaniem klinicznym ENESTnd po 12 i 24 miesiącach jego trwania uwzględniono w analizie wrażliwości.
- W analizie uwzględniono wyłącznie pierwszą linię leczenia pacjentów w programie lekowym. Nie uwzględniono dalszego leczenia chorych, podczas gdy w praktyce klinicznej, w przypadku niepowodzenia, terapii imatynibem w I linii stosowane są kolejne dwie linie (nilotynib i dazatynib wg kolejności uznanej przez lekarza prowadzącego), natomiast po niepowodzeniu nilotynibu w pierwszej linii, w kolejnym etapie leczenia pacjenci prawdopodobnie będą leczeni dazatynibem.

Ograniczenie wynika z braku wiarygodnych danych dotyczących długoterminowego trwania terapii zarówno pierwszej, jak i drugiej linii leczenia.

- Dla uproszczenia obliczeń przyjęto założenie, że finansowanie nilotynibu rozpocznie się od 1 stycznia 2013 roku.

## 9. BIBLIOGRAFIA

1. Narodowy Fundusz Zdrowia - BIP - Zarządzenia Prezesa - Nr 10/2012/DGL. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4795> (28.2.2012).
2. Hellman A. Zespoły mieloproliferacyjne Andrzej Szczeklik (red). *Choroby wewnętrzne*. Tom 2. Kraków 2006.
3. WHO. GLOBOCAN - Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008. <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=900>.
4. Narodowy Fundusz Zdrowia. Terapeutyczny Program Zdrowotny 2010, NFZ - Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej. [http://www.nfz-wroclaw.pl/download.ashx?id=/28842/3\\_Leczenie%20przewlek%20bia%20aczki%20szpikowej.pdf](http://www.nfz-wroclaw.pl/download.ashx?id=/28842/3_Leczenie%20przewlek%20bia%20aczki%20szpikowej.pdf).
5. Hellman A. Rozpoznawanie i możliwości leczenia zespołów mieloproliferacyjnych. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2008; 118(12):756–760.
6. Rohrbacher M, Hasford J. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia (CML). *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2009; 22(3):295–302.
7. [REDACTED]
8. NFZ. Zarządzenie Nr 16/2010/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 marca 2010 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4041>.
9. Ministerstwo Zdrowia RP. BIL- Informator o lekach. <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search>.
10. Hellmann A, Prejzner W. Aktualne zasady leczenia przewlekłej białaczki szpikowej. *Acta Haematologica Polonica*. 2009; 40(2):225–232.
11. [REDACTED]
12. Informacja o zawartych umowach przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w latach 2008-2012. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483>.
13. Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń-grudzień 2011). <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4835>.
14. European Commission approves Novartis drug Tasigna® for treatment of patients with newly diagnosed Ph+ chronic myeloid leukemia. <http://www.novartis.com/newsroom/media-releases/en/2010/1475451.shtml> (27.12.2010).
15. FDA. About the Center for Drug Evaluation and Research > Nilotinib (Tasigna). <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm216218.htm> (5.10.2010).
16. European Medicines Agency - Human medicines - EU/3/06/375. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2009/11/human\\_orphan\\_000628.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b&jsenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2009/11/human_orphan_000628.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b&jsenabled=true) (24.2.2012).
17. Informator o umowach. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483> (15.9.2010).
18. [REDACTED]
19. European Medicines Agency - Human medicines - Sprycel. EMA [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000709/WC500056998.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000709/WC500056998.pdf).
20. European Medicines Agency - Human medicines - Glivec. EMA [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000406/WC500022207.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000406/WC500022207.pdf).
21. Saglio G, Kim D-W, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 2010; 362(24):2251–2259.
22. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) wersja 2.1.
23. Zarządzenie Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4622>.
24. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków pożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. [http://orka.sejm.gov.pl/opinie6.nsf/nazwa/3491\\_u/\\$file/3491\\_u.pdf](http://orka.sejm.gov.pl/opinie6.nsf/nazwa/3491_u/$file/3491_u.pdf).

25. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. <http://85.128.14.124/krn/english/> (7.9.2010).
26. Kotlarek-Haus S, Waszkiewicz L, Kin-Dittmann I, et al. [Incidence of neoplasms of the hematologic and lymphoreticular systems in Lower Silesia 1972-1985. I. Incidence in the entire region]. *Acta Haematologica Polonica*. 1990; 21(2):173–184.
27. Prejzner W, Stachera-Grzenkiewicz M, Zaucha M, et al. Epidemiologia przewlekłej białaczki szpikowej w województwie pomorskim w latach 1993-2002. *Współczesna Onkologia*. 2004; 8(1):8–14.
28. Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the international randomized study of interferon versus STI571 (IRIS). *Blood*. 2010;
29. Clinical Care Options Oncology - ENESTnd 36-month follow-up: Nilotinib remains superior to imatinib in frontline treatment of chronic-phase CML. <http://www.clinicaloptions.com/Oncology/Conference%20Coverage/Hematology%202011/Tracks/CML/Capsules/452.aspx>.
30. OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r.
31. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *The Lancet Oncology*. 2011; 12(9):841–851.
32. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*. 2011;
33. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 2010; 362(24):2260–2270.
34. [REDACTED]
35. Kantarjian H, Pasquini R, Lévy V, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia resistant to imatinib at a dose of 400 to 600 milligrams daily: two-year follow-up of a randomized phase 2 study (START-R). *Cancer*. 2009; 115(18):4136–4147.
36. Kwiatkowski A. Trends in the incidence of leukaemia in Poland, 1963-90: an epidemiologic study. *European Journal of Cancer Prevention: The Official Journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*. 1994; 3(3):277–283.
37. Waszkiewicz L, Kin-Dittmann I, Kotlarek-Haus S, et al. [Incidence of neoplasms of the hematopoietic and lymphoreticular systems in Lower Silesia. II. Incidence of leukemia in various provinces]. *Acta Haematologica Polonica*. 1991; 22(2):242–250.
38. Nurzyńska-Flak J, Kowalczyk JR. [Incidence of childhood leukemia in the Lublin region of Poland in 1988-2000]. *Wiadomości Lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*. 2005; 58(5-6):284–286.
39. Fornal M, Janicki K, Grodzicki T. [Epidemiological analysis of leukemia survival in Cracow for cases registered in 1980-1990]. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2003; 57(4):671–682.
40. EUROCARE - Survival of cancer patients in Europe. <http://www.eurocare.it/> (7.9.2010).
41. SEER Web Site. <http://seer.cancer.gov/> (7.9.2010).
42. Luke C, Nguyen A-MA, To B, et al. Myeloid leukaemia treatment and survival—the South Australian experience, 1977 to 2002. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*. 2006; 7(2):227–233.
43. Stat bite: Estimated new leukemia cases in 2008. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008; 100(8):531.
44. D'Antonio J. Chronic myelogenous leukemia. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2005; 9(5):535–538.
45. von Bubnoff N, Duyster J. Chronic myelogenous leukemia: treatment and monitoring. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2010; 107(7):114–121.
46. Cortés JE. Chronic myeloid leukemia: where do we go now? *Clinical Lymphoma & Myeloma*. 2009; 9 Suppl 4:S374–375.
47. An X, Tiwari AK, Sun Y, et al. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors in the treatment of Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia: a review. *Leukemia Research*. 2010; 34(10):1255–1268.
48. Gratwohl A, Brand R, Apperley J, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long-term data and current results. An analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica*. 2006; 91(4):513–521.
49. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EUROCARE-4 data. *The Lancet Oncology*. 2007; 8(9):784–796.
50. Fernberg P, Odenbro A, Bellocco R, et al. Tobacco use, body mass index, and the risk of leukemia and multiple myeloma: a nationwide cohort study in Sweden. *Cancer Research*. 2007; 67(12):5983–5986.

51. Pardanani A, Tefferi A, Litzow MR, et al. Chronic myeloid leukemia with p190BCR-ABL: prevalence, morphology, tyrosine kinase inhibitor response, and kinase domain mutation analysis. *Blood*. 2009; 114(16):3502–3503.
52. Krol L, Formankova R, Keslova P, et al. Prognosis of pediatric patients transplanted for Ph+ chronic myeloid leukemia in the period from 1989 to 2006 in the Czech Republic. *Neoplasma*. 2008; 55(2):101–106.
53. Coebergh JWW, Reedijk AMJ, de Vries E, et al. Leukaemia incidence and survival in children and adolescents in Europe during 1978-1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*. 2006; 42(13):2019–2036.
54. Morel P, Duhamel A, Hivert B, et al. Identification during the follow-up of time-dependent prognostic factors for the competing risks of death and blast phase in primary myelofibrosis: a study of 172 patients. *Blood*. 2010; 115(22):4350–4355.
55. Khalade A, Jaakkola MS, Pukkala E, et al. Exposure to benzene at work and the risk of leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Environmental Health: A Global Access Science Source*. 2010; 9:31.
56. Rericha V, Kulich M, Rericha R, et al. Incidence of leukemia, lymphoma, and multiple myeloma in Czech uranium miners: a case-cohort study. *Environmental Health Perspectives*. 2006; 114(6):818–822.
57. Au WY, Caguioa PB, Chuah C, et al. Chronic myeloid leukemia in Asia. *International Journal of Hematology*. 2009; 89(1):14–23.
58. Wang A-H, Wang Y-Y, Yao Y, et al. Summary of 615 patients of chronic myeloid leukemia in Shanghai from 2001 to 2006. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research: CR*. 2010; 29:20.
59. Rohrbacher M, Hasford J. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia (CML). *Best Practice & Research. Clinical Haematology*. 2009; 22(3):295–302.
60. Thygesen LC, Nielsen OJ, Johansen C. Trends in adult leukemia incidence and survival in Denmark, 1943-2003. *Cancer Causes & Control: CCC*. 2009; 20(9):1671–1680.
61. Phekoo KJ, Richards MA, Møller H, et al. The incidence and outcome of myeloid malignancies in 2,112 adult patients in southeast England. *Haematologica*. 2006; 91(10):1400–1404.
62. Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. *Cancer Causes & Control: CCC*. 2008; 19(4):379–390.
63. Redaelli A, Bell C, Casagrande J, et al. Clinical and epidemiologic burden of chronic myelogenous leukemia. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2004; 4(1):85–96.
64. Corm S, Micol J, Leroyer A, et al. Kinetic of chronic myeloid leukaemia (CML) prevalence in Northern France since the introduction of imatinib. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26(15S):7088.
65. [REDACTED]
66. Sprawozdanie z działalności NFZ za 2009 rok. [http://www.nfz.gov.pl/new/art/4137/011\\_2010\\_II\\_zal.pdf](http://www.nfz.gov.pl/new/art/4137/011_2010_II_zal.pdf) (15.9.2010).
67. Sprawozdanie z działalności NFZ za 2010 rok. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=11&artnr=4501>.
68. Zarządzenie Nr 41/2009/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 września 2009 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=3854> (31.12.2010).
69. Zarządzenie Nr 42/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 lipca 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4622> (3.1.2012).
70. Clinical Care Options Oncology - ENESTnd: Superior Molecular and Cytogenetic Response Rates With Nilotinib vs Imatinib for Newly Diagnosed Chronic-Phase CML Persist With Longer Follow-up. <http://www.clinicaloptions.com/Oncology/Conference%20Coverage/Clin%20Onc%20June%202010/Tracks/Hematologic%20Malignancies/Capsules/6501.aspx> (26.1.2011).





[REDACTED]





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

## 11.2. Analiza wrażliwości (wariant minimalny i maksymalny analizy)

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać inkrementalne wydatki płatnika, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością oraz wyznaczono scenariusz minimalny i maksymalny analizy.

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie oraz wartość wydatków inkrementalnych (szczegółowe dane, z rozbiciem na poszczególne kategorie kosztowe, dostępne są w arkuszu kalkulacyjnym).

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted content]

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

W przypadku scenariusza z uwzględnieniem porozumienia cenowego, jednokierunkowa analiza wrażliwości wskazała, że największy wpływ na wyniki ma dawkowanie leków – wariant C1 (średnia dawka z badania ENESTnd po 12 miesiącach obserwacji) jest **wariantem minimalnym analizy**. **Wariant maksymalny** analizy to wariant A2 dotyczący liczby nowych zachorowań na PBSz.

[Redacted content]

### 11.3. Populacja docelowa – współczynniki zapadalności i chorobowości na PBSz w populacji polskiej

Populację docelową dla terapii nilotybinem stanowią pacjenci z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową. W literaturze wartości współczynnika zapadalności na tę chorobę wahają się od 0,6 do 2,0 przypadków w odniesieniu do 100 000 osób w populacji. W celu dokładnego oszacowania parametrów epidemiologicznych, takich jak współczynniki zapadalności lub chorobowości, przeszukano bazę MEDLINE (przez PubMed), wykonano dodatkowe niesystematyczne wyszukiwanie na witrynach internetowych oraz wyszukiwanie obejmujące najważniejsze rejestry nowotworowe (KRN, SEER).

### 11.3.1. Źródła danych

#### Dane epidemiologiczne

W celu wyszukiwania doniesień naukowych pozwalających oszacować liczebność populacji docelowej przeszukano bazę MEDLINE (przez PubMed). Z uwagi na fakt, że zapadalność na przewlekłą białaczkę szpikową może różnić się w różnych regionach świata, w pierwszym etapie skoncentrowano się na odnalezieniu publikacji pozwalających oszacować wartości współczynników epidemiologicznych związanych z PBSz w Polsce. W tabeli poniżej zamieszczono stworzoną w tym celu strategię wyszukiwania (27 lipca 2010).

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	chronic myeloid leukemia	22298
#2	chronic myeloid leukaemia	22298
#3	chronic myelogenous leukemia	16081
#4	chronic myelogenous	16081
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	23794
#6	epidemiologic	1037272
#7	epidemiologic study	1249872
#8	epidemiologic studies	1235900
#9	epidemiology	1296074
#10	incidence	1554693
#11	prevalence	1418909
#12	registry	63177
#13	registries	43596
#14	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	2469774
#15	#5 AND #14	4088
#16	Poland	88959
#17	polish	174929
#18	#16 OR #17	230210
#19	#15 AND #18	50

Po analizie odnalezionych 50 abstraktów wybrano ostatecznie 5 publikacji, które włączono do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów [26, 36–39]. Przeprowadzono również dodatkowe, niesystematyczne przeszukanie witryn internetowych, w wyniku czego odnaleziono 6. publikację włączoną do analizy [27]. Szczegółowa analiza wybranych badań została zamieszczona w rozdziale 11.3.2.

Z uwagi na fakt, że najbardziej aktualna publikacja odnaleziona w ramach wyszukiwania danych polskich pochodziła z 2004 roku, w drugim etapie przeszukano ponownie bazę MEDLINE w celu odnalezienia najbardziej aktualnych doniesień z innych państw. W tym celu stworzono strategię wyszukiwania bez ograniczenia do danych polskich, natomiast ograniczoną do badań opublikowanych w okresie ostatnich 5 lat (27 lipca 2010).

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	chronic myeloid leukemia	22298
#2	chronic myeloid leukaemia	22298
#3	chronic myelogenous leukemia	16081
#4	chronic myelogenous	16081
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	23794
#6	epidemiologic	1037272
#7	epidemiologic study	1249872
#8	epidemiologic studies	1235900
#9	epidemiology	1296074
#10	incidence	1554693
#11	prevalence	1418909
#12	registry	63177
#13	registries	43596
#14	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	2469774
#15	#5 AND #14	4088
#16	#5 AND #14 Limits: published in the last 5 years	954

Spośród 954 abstraktów do dalszej analizy wybrano 21 publikacji. Przeprowadzono również dodatkowe, niesystematyczne przeszukanie witryn internetowych, w wyniku czego odnaleziono dwie publikacje.

W kolejnym etapie przeanalizowane zostały dane pochodzące z głównych rejestrów raportujących przypadki chorób nowotworowych pochodzące z Polski (Krajowy Rejestr Nowotworów, KRN [25]), Europy (*European Cancer Registry*, EURO CARE [40]) i USA (*Surveillance Epidemiology and End Results*, SEER [41]).

Przeanalizowano również dostępne publikacje, uzyskane na podstawie referencji do odnalezionych badań. Żadna z pozycji nie została jednak włączona do dalszej analizy.

Dla celów niniejszej analizy wykorzystano dane dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny. Obejmowały one liczbę pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, rozpoczynających leczenie oraz





### 11.3.2. Analiza danych

W pierwszym etapie analizowano odnalezione publikacje dotyczące epidemiologii przewlekłej białaczki szpikowej w Polsce.

W przypadku publikacji Fornal 2003 [39] skoncentrowano się na analizie przeżyć pacjentów z nowym rozpoznaniem białaczki w Krakowie w latach 1980–1990. W badaniu raportowano liczbę zachorowań na poszczególne typy białaczki w podziale na dwa okresy: 1980–1985 oraz 1985–1990. Z uwagi na możliwość dezaktualizacji danych oraz stosunkowo niewielki obszar ich zbierania, badanie nie zostało włączone do dalszej analizy. Rezultaty badania Fornal 2003 [39] odnoszące się do liczby zachorowań i zgonów na PBSz w Krakowie zamieszczono w poniższej tabeli.



W publikacji Kotlarek-Haus 1990 raportowano zachorowalność na nowotwory hematologiczne w latach 1972–1985 na obszarze Dolnego Śląska. Badaniem objęta była populacja byłych województw wrocławskiego, legnickiego, jeleniogórskiego i wałbrzyskiego. Przedmiotem badania było występowanie nowotworów krwi i układu limforetykularnego, w tym zachorowalność na przewlekłą białaczkę szpikową. Ostatnie dane pochodzą jednak z 1985 roku i prawdopodobieństwo ich dezaktualizacji jest wysokie, wobec czego publikacja nie została włączona do dalszej analizy. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane uzyskane w badaniu Kotlarek-Haus 1990 [26].

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

Nie uzyskano dostępu do pełnego tekstu publikacji Kwiatkowski 1994 [36]. Na podstawie abstraktu stwierdzono, że badanie zostało przeprowadzone w latach 1963–1990. Ostatnie prezentowane dane pochodzą więc z 1990 roku, wobec czego z wysokim prawdopodobieństwem są nieaktualne. Publikacja nie została uwzględniona w dalszej analizie.

W publikacji Nurzyńska-Flak 2005 [38] analizowana była populacja dzieci i młodzieży w wieku 0–17 lat, mieszkających w latach 1988–2000 na Lubelszczyźnie (woj. lubelskie). Prezentowane wyniki obejmowały nowe zachorowania na białaczki, do których zaliczono białaczkę limfoblastyczną, ostrą białaczkę nielimfoblastyczną, przewlekłą białaczkę szpikową, inne białaczki nieswoiste oraz białaczki niespecyficzne, przy czym rezultaty przedstawione zostały łącznie. Z uwagi na brak zgodności populacji (populacja w niniejszej analizie obejmuje dorosłych pacjentów) oraz brak wyszczególnionych wyników dla zachorowań na PBSz, publikacja ta nie została uwzględniona w dalszej analizie.

W opracowaniu Prejzner 2004 [27] raportowano wskaźniki epidemiologiczne pochodzące z województwa pomorskiego. Analiza obejmowała chorych z rozpoznaniem przewlekłej białaczki szpikowej w latach 1993–2002. Według analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów publikacji wskaźniki demograficzne (np. odsetek kobiet) w województwie pomorskim, wyznaczone na rok 2001, nie odbiegały od średnich obserwowanych w całym kraju, można więc przyjąć założenie, że również wskaźniki epidemiologiczne uzyskane w badaniu odzwierciedlają wartości dla Polski. Rezultaty badania obejmowały surowe i standaryzowane współczynniki zachorowalności w podziale wg płci i grup wiekowych, chorobowość, umieralność oraz śmiertelność z powodu PBSz w województwie pomorskim. Z uwagi na fakt, że prawdopodobieństwo dezaktualizacji danych zamieszczonych w badaniu Prejzner 2004 jest wysokie (ostatnie raportowane wartości pochodzą z roku 2002), wykluczono badanie z dalszej analizy. Szczegółowe wartości uzyskane z badania zaprezentowano w poniższych tabelach.

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

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

Publikacja Waszkiewicz 1991 [37] przedstawia dane dotyczące tej samej populacji, co badanie Kotlarek-Haus 1990. W obrębie tej publikacji przedstawiona została zachorowalność na białaczkę w latach 1972–1985 w podziale na dawne województwa regionu Dolnego Śląska, przy czym raportowano rezultaty z podziałem na ostrą białaczkę szpikową, przewlekłą białaczkę szpikową oraz czerwienicę prawdziwą. Z przyczyny wysokiego prawdopodobieństwa dezaktualizacji danych publikacji nie uwzględniono w dalszej analizie. W poniższej tabeli zaprezentowano współczynniki zachorowalności na przewlekłą białaczkę szpikową z obszaru poszczególnych województw (dawny podział administracyjny).

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

W kolejnym etapie przeanalizowano publikacje uzyskane w ramach wyszukiwania najbardziej aktualnych doniesień, bez ograniczenia do populacji polskiej. Spośród odnalezionych 23 publikacji, 10 odrzucono z przyczyny braku danych [42–51], populację dwóch badań stanowiły wyłącznie dzieci [52, 53], jedno badanie odrzucono z powodu niezgodności jednostki chorobowej [54], jedna publikacja stanowiła przegląd systematyczny oceniający ryzyko białaczek wśród pacjentów narażonych na działanie benzenu [55], natomiast populację jednego z badań stanowili górnicy z kopalni uranu [56], wobec czego również nie zostało ono włączone do dalszej analizy. Dwa badania opisywały populację azjatycką, odwołując się przy tym do innych publikacji lub rejestrów [57, 58]. Zapadalność na przewlekłą białaczkę szpikową w populacji azjatyckiej jest niższa niż w populacji europejskiej, wobec czego dane z tych publikacji nie zostały uwzględnione w dalszej analizie.

W publikacji Rohrbacher 2009 [59] nie zamieszczono danych źródłowych, odwołano się więc jedynie do zamieszczonych referencji, nie uwzględniając tej publikacji w dalszej analizie.

W publikacji Thygesen 2009 [60] analizowano dane z duńskiego rejestru nowotworów (*Danish Cancer Registry*). Rezultaty przedstawiono w postaci liczby przypadków zachorowań na poszczególne typy białaczki w podziale na okresy 1943–1962, 1963–1982, 1983–2003. Po przyjęciu liczebności populacji Danii w tych okresach równej liczbie z 2010 roku, uzyskane średnie roczne współczynniki

zapadalności wynoszą odpowiednio [redacted]. Zakładając zwiększenie liczebności mieszkańców w kolejnych latach, rzeczywiste wartości prawdopodobnie są wyższe od oszacowanych. Szczegółowe rezultaty analizy zamieszczono 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]

W badaniu Phekoo 2006 [61] przeanalizowane zostały przypadki zachorowań oraz przeżycie pacjentów z nowotworami wywodzącymi się ze szpiku, w wieku powyżej 16 r.ż., w rejonie South Thames w latach 1999–2000. W publikacji raportowano współczynniki zapadalności surowe, współczynniki standaryzowane do populacji europejskiej oraz do populacji ogólnoswiatowej, dodatkowo z podziałem na poszczególne typy nowotworów. Z uwagi na fakt, że w publikacji nie podano surowego współczynnika w całej populacji oraz wyniki uniemożliwiają wyznaczenie trendu, badanie nie zostało uwzględnione w dalszej analizie. Szczegółowe wartości uzyskane dla przewlekłej białaczki szpikowej zamieszczono w poniższej tabeli.

[redacted]

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

W publikacji Yamamoto 2008 [62] prezentowane są współczynniki zapadalności w populacji USA z podziałem na poszczególne rasy. Rezultaty jednakże raportowane są z podziałem wg płci, w postaci standaryzowanej do populacji USA z 2000 roku, co uniemożliwiło uwzględnienie ich w dalszej analizie. Szczegółowe wartości w całej populacji oraz dla rasy białej przedstawiono poniżej.

[REDACTED]

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

Publikacja Redaelli 2004 [63] stanowiła przegląd systematyczny przeprowadzony w celu identyfikacji doniesień naukowych opisujących epidemiologię oraz stosowane schematy terapeutyczne w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej. Przegląd obejmował angielskojęzyczne opracowania opublikowane pomiędzy 1990 a 2002 rokiem. Z uwagi na brak danych źródłowych odwołano się jedynie do zamieszczonych referencji, nie uwzględniając tej publikacji w dalszej analizie.

Doniesienie Corm 2008 [64] stanowiło abstrakt prezentacji z 2008 ASCO Annual Meeting. Raportowano w nim rezultaty retrospektywnego badania przeprowadzonego we Francji, w regionie Nord Pas de Calais, w celu oszacowania zmian w chorobowości na PBSz po wprowadzeniu terapii imatynibem. Rezultaty obejmowały współczynniki chorobowości w latach 1998–2007, przy czym trend wzrostowy przed wprowadzeniem terapii imatynibem (lata 1998–2001) był zdecydowanie niższy niż w latach późniejszych (2002–2007). Roczny wzrost chorobowości wynosił [REDACTED]% odpowiednio dla okresu przed i po rozpoczęciu finansowania terapii imatynibem. Szczegółowe wielkości współczynnika chorobowości zamieszczono poniżej.

[REDACTED]

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

Zestawienie badań wraz z przyczyną odrzucenia zamieszczono w poniższej tabeli.

[REDACTED]

Badanie	Opis
<b>Epidemiologia w Polsce</b>	
Fornal 2003 [39]	Dezaktualizacja danych, niewielki obszar zbierania danych
Kotlarek-Haus 1990 [26]	Dezaktualizacja danych
Kwiatkowski 1994 [36]	Brak pełnego tekstu, dezaktualizacja danych

Badanie	Opis
Nurzyńska-Flak 2005 [38]	Populacja dzieci i młodzieży, rezultaty prezentowane łącznie dla różnych typów białaczek
Waszkiewicz 1991 [37]	Dezaktualizacja danych
<b>Epidemiologia na świecie</b>	
An 2010 [47]	Brak danych
Au 2009 [57]	Brak danych źródłowych, populacja azjatycka
D'Antonio 2005 [44]	Brak danych
Coebergh 2006 [53]	Populację badania stanowiły dzieci
van Bubnhoff 2010 [45]	Brak danych
Cortes 2009 [46]	Brak danych
Fernberg 2007 [50]	Brak danych
Grawoehl 2006 [48]	Brak danych
Khalde 2010 [55]	Populację badania stanowili robotnicy narażeni na działanie benzenu
Krol 2008 [52]	Populację badania stanowiły dzieci
Luke 2006 [42]	Brak danych
Morel 2010 [54]	Nie zgodna jednostka chorobowa
Papardani 2009 [51]	Brak danych
Redaelli 2004 [63]	Przegląd systematyczny, brak danych źródłowych
Rericha 2006 [56]	Populację stanowili robotnicy kopalni uranu
Rochnbacher 2009 [59]	Brak danych źródłowych
Verdecchia 2007 [49]	Brak danych
Wang 2010 [58]	Populacja azjatycka
Yamamoto 2008 [62]	Wyniki w postaci współczynników standaryzowanych do populacji USA z 2000 roku
StatBite 2008 [43]	Brak danych

Kolejny etap wyszukiwania danych epidemiologicznych obejmował pozyskanie danych z rejestrów nowotworowych takich jak KRN [25], EURO CARE [41] oraz SEER [40].

Dane pochodzące z polskiego rejestru nowotworów (KRN [25]) obejmują nowe przypadki zachorowań na nowotwory z podziałem na kody ICD-10 w latach 1999–2007. Wg tej klasyfikacji do tej samej grupy (C92) zostały zaliczone przypadki ostrej białaczki szpikowej, przewlekłej białaczki szpikowej, podostrej białaczki szpikowej, mięsaka szpikowego, ostrej białaczki promielocytowej, ostrej białaczki szpikowo-monocytowej oraz innych białaczek szpikowych. Sposób raportowania danych przez Centrum Onkologii uniemożliwił uwzględnienie ich w dalszej analizie. Szczegółowe liczby zachorowań na choroby objęte kodem C92 wg klasyfikacji ICD-10 w latach 1999–2007 zamieszczono 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]

W europejskim rejestrze chorób nowotworowych EUROCare [40] nie odnaleziono danych epidemiologicznych odnoszących się do przewlekłej białaczki szpikowej.

Amerykański rejestr SEER [41] swoim zasięgiem obejmuje szacunkowo 26% populacji USA. Zebrane dane odnośnie zapadalności podzielone zostały na trzy okresy 1975–2007, 1992–2007, 2000–2007, zróżnicowane pod względem obszaru pochodzenia (program obejmował kolejno coraz więcej stanów). Wartości uzyskane dla lat 2000–2007 obejmują w związku z tym największy obszar. Raportowane dane zostały skorygowane do standardowej populacji US z 2000 roku, wobec czego niemożliwe okazało się wykorzystanie ich w dalszej analizie. Szczegółowe wartości uzyskane dla lat 2000–2007 zamieszczono w tabeli poniżej.

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

Przyjmując populację Polski z lat 2009–2010 równą odpowiednio [REDACTED] oraz wykorzystując dane dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny dotyczące zapadalności na rok 2009 i 2010, wyznaczono współczynnik zapadalności dla lat 2009–2010. Szczegółowe wartości zamieszczono 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]

Uwzględniając dodatkowo dane dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny dotyczące liczby chorych z lat 2009–2010 roku, wyznaczono współczynnik chorobowości dla tego okresu. Szczegółowe wartości zamieszczono w poniższej tabeli.



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

### 11.3.3. Synteza danych

Odnalezione polskie badania epidemiologiczne raportują zarówno chorobowość, jak i zapadalność na przewlekłą białaczkę szpikową. Mając jednak na uwadze, że w 2005 roku rozpoczęto w Polsce finansowanie terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej (imatynibem) w ramach leczenia przewlekłej białaczki szpikowej, można spodziewać się, że wraz z wydłużeniem średniego przeżycia, wzrosła chorobowość na PBSz. Najnowsze odnalezione dane dotyczące chorobowości w Polsce dotyczą lat 2000–2002. Z uwagi na prawdopodobną różnicę w dynamice zmian chorobowości (w okresach przed i po 2005 roku), wykorzystanie takich danych mogłoby więc znacząco zaniżyć populację docelową analizy. Wiarygodnymi pozostają dane udostępnione przez Podmiot Odpowiedzialny pochodzące z okresu po 2005 roku, dotyczące liczebności populacji chorych na PBSz (I 2009 – VII 2011), oraz dane sprzedażowe dostarczone od Podmiotu Odpowiedzialnego (2010–2011). W oparciu o nie możliwe było oszacowanie wielkości populacji w latach 2011–2015. Szczegółowe rozważania dotyczące wykorzystanych w oszacowaniu wielkości populacji docelowej danych sprzedażowych dostarczonych od Podmiotu Odpowiedzialnego odnaleźć można w rozdziale 11.5.2.

Powyższe ograniczenie nie dotyczy danych o zapadalności, w przypadku których dynamika zmian w kolejnych latach nie powinna ulegać znaczącej zmianie. Ich wykorzystanie podczas kalkulacji wielkości populacji wymaga jednak dodatkowo oszacowania czasu trwania terapii poszczególnymi analizowanymi substancjami, zarówno u pacjentów, którzy terapię TKI dopiero rozpoczynają (czas trwania terapii I linii), jak i u tych, których terapia rozpoczęła się wcześniej. Brak danych w tym zakresie o dłuższym czasie obserwacji dyskwalifikuje metodę wyznaczenia populacji docelowej analizy poprzez wykorzystanie danych o zapadalności. W konsekwencji odnalezione dane dotyczące zapadalności wykorzystane zostały jedynie w celu oszacowania liczby pacjentów nowo diagnozowanych, stanowiących populację docelową dla terapii nilotynibem w I linii leczenia PBSz.

Podejściem pozwalającym uzyskać najlepsze oszacowanie liczby pacjentów rozpoczynających terapię przewlekłej białaczki szpikowej jest wykorzystanie zapadalności w każdym roku analizy. Spośród odnalezionych i opisanych w poprzednim rozdziale publikacji najlepsze dane stanowią wartości wyznaczone z badania epidemiologicznego Prejzner 2004 [27], pozwalające wyznaczyć trend w liczbie nowych zachorowań na PBSz w Polsce. Zachorowalność na przewlekłą białaczkę szpikową jest zróżnicowana w zależności od kraju, wobec czego wykorzystanie rezultatów uzyskanych dla polskiej populacji wydaje się być podejściem najlepszym. Niemniej jednak dostępne dane z badania epidemiologicznego odnoszą się do lat 1993–2002, wobec czego prawdopodobne jest, że



## 11.4. Czas trwania terapii

Czas trwania terapii wraz z oszacowaną w poprzednim rozdziale zapadalnością na PBSz stanowią podstawowe elementy niezbędne w procesie wyznaczenia populacji pacjentów nowo zdiagnozowanych w fazie przewlekłej PBSz, stanowiących populację docelową dla terapii nilotynibem w I linii leczenia PBSz.

Szczegółowy opis metod wykorzystanych w celu wyznaczenia odpowiednich krzywych trwania terapii został zawarty w aneksie analizy ekonomicznej dotyczącej stosowania nilotynibu w I linii leczenia PBSz (██████████). W niniejszym rozdziale zagadnienie to przedstawione jest jedynie w zarysie ogólnym. [65]

### 11.4.1. Źródła danych

Oszacowanie czasu trwania terapii zostało przeprowadzone w oparciu o publikacje uwzględnione w ramach przeglądu systematycznego ██████████ (Saglio 2010, Kantarjian 2011) oraz publikację, w której przedstawiono wyniki dotyczące badania IRIS w dłuższym (7 letnim) okresie czasowym (Hughes 2010). [21, 28, 31]

### 11.4.2. Analiza i synteza danych

Jedynie odnalezione w ramach przeglądu systematycznego doniesienia naukowe dla porównania nilotynibu z imatynibem (badania Saglio 2010, Kantarjian 2011) spełniające kryteria włączenia do analizy dotyczyły jednego badania klinicznego ENESTnd i charakteryzowały się stosunkowo krótkim okresem obserwacji, wynoszącym odpowiednio 12 i 24 miesiące. W konsekwencji modelowanie krzywych trwania terapii zostało przeprowadzone w ramach dwóch rozłącznych okresów czasu. [21, 31]

Pierwszy z nich pokrywał się z czasem obserwacji, dla którego raportowane były wyniki w ramach publikacji Saglio 2010 (12 miesięcy) oraz Kantarjian 2011 (24 miesiące). Zaprezentowane w publikacjach wyniki zostały wykorzystane jako wartości docelowe dla odsetka pacjentów kontynuujących terapię odpowiednio w 12. i 24. miesiącu dla poszczególnych terapii opcjonalnych. W okresach pośrednich (pomiędzy 1. a 12. miesiącem oraz 12. a 24. miesiącem) odpowiednie wartości zostały wyznaczone przy założeniu stałego natężenia tempa porzucania terapii opcjonalnymi substancjami. [21, 31]

Drugi obejmuje okres po 24 miesiącach terapii. Ze względu na fakt, iż jedynie dla terapii imatynibem odnaleziono dane o dłuższym okresie obserwacji (Hughes 2010 [28]), przyjęto założenie, iż charakterystyka tempa porzucania terapii po 24. miesiącu jej trwania jest identyczna dla analizowanych terapii nilotynibem i imatynibem. W szczególności kształt uzyskanych krzywych trwania terapii po 24. miesiącu dla nilotynibu i imatynibu jest identyczny. Odpowiednie krzywe różnią

się jedynie poziomem startu (są przesunięte w pionie względem siebie) wyznaczonym przez oszacowane wartości odsetka pacjentów kontynuujących terapię na koniec 24 miesięcznego okresu. Odpowiednio w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono symulację przy założeniu, iż jedynie dla pierwszych 12 miesięcy zostaną wykorzystane dane z badania ENESTnd, natomiast odsetki pacjentów kontynuujących terapię po 12. miesiącu zostaną ustalone na poziomie odpowiadającym terapii imatynibem, raportowanym w ramach badania IRIS.

Szczegółowy opis metody kalkulacji krzywych trwania terapii, jak również ich krytyczna ocena zamieszczone zostały w aneksie do analizy ekonomicznej [65].

## 11.5. Populacja ogólna

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią nowo zdiagnozowani pacjenci z PBSz z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia (Ph+), będący w fazie przewlekłej (CP), u których nie stosowano dotąd leczenia przeciwnowotworowego (I linia leczenia).

Odnalezione w ramach prowadzonych prac dane pozwoliły na oszacowanie liczby nowych zachorowań (opisane w rozdziale 11.3) oraz oszacowanie czasu trwania terapii w populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów, opisane w rozdziale 11.4.

Oszacowanie wielkości populacji leczonej w I linii w latach 2010–2015 przeprowadzono na podstawie dostępnych danych dotyczących chorobowości dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny, danych sprzedażowych dostarczonych od Podmiotu Odpowiedzialnego z lat 2010–2011 oraz danych z kontraktów zawartych przez NFZ na substancje czynne w TPZ leczenia PBSz, odnalezionych na stronach internetowych NFZ.

### 11.5.1. Źródła danych

#### **Dane Podmiotu Odpowiedzialnego z ośrodków hematologicznych w Polsce**

Szczegółowe dane obejmujące liczbę leczonych pacjentów w okresie od I 2009 do VII 2011 roku w ośrodkach hematologicznych w Polsce, z podziałem ze względu na: czas, podawane substancje oraz ich dawki, zostały udostępnione autorom opracowania przez Podmiot Odpowiedzialny. Szczegółowe zestawienie danych zostało zaprezentowane w rozdziale 11.3.1 (Tabela 40).

#### **Dane sprzedażowe dostarczone od Podmiotu Odpowiedzialnego**

Szczegółowe dane sprzedażowe dostarczone od Podmiotu Odpowiedzialnego obejmujące sprzedaż leków TKI w latach 2010–2011 zostały udostępnione autorom opracowania przez Podmiot Odpowiedzialny. Szczegółowe zestawienie danych zostało zaprezentowane w rozdziale 11.5.2.







W celu porównania dostępnych danych dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny oraz przeprowadzenia oceny ich wiarygodności i spójności została przeprowadzona prosta agregacja w postaci kalkulacji średnich poziomów liczb pacjentów leczonych opcjonalnymi substancjami w latach 2009–2011. W przypadku roku 2011 agregacja oparta została na dostępnych danych z okresu pierwszych siedmiu miesięcy przeliczonych na okres całego roku, przy założeniu stałego natężenia współczynnika zapadalności. Przyjęto założenie, iż uzyskane w ten sposób oszacowanie jest reprezentatywne dla całego 2011 roku.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

**Liczba pacjentów w latach 2010–2011 na podstawie danych sprzedażowych**

W celu wyznaczenia liczby pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w latach 2010–2011 wykorzystano dane sprzedażowe dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny. Szczegółowe wartości zamieszczono poniżej.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

Po uwzględnieniu liczby mg substancji czynnej w poszczególnych opakowaniach, wyznaczono liczbę sprzedanych mg danego leku w kolejnych latach. Szczegółowe wartości zamieszczono 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]

### Liczba pacjentów w 2009 roku na podstawie danych NFZ

W celu wyznaczenia liczby pacjentów leczonych w ramach TPZ w roku 2009 założono, że wszyscy pacjenci przyjmują leczenie imatynibem lub dazatynibem. Terapia nilotynibem została włączona do TPZ Zarządzeniem Nr 41/2009/DGL Prezesa NFZ z dnia 15 września 2009 roku [68], założono więc, że udział nilotynibu w kosztach substancji czynnych stosowanych w PLe jest znikomy. Po wyznaczeniu średniego kosztu dziennej terapii poszczególnymi preparatami oraz założeniu, że pacjenci przyjmują lek przez 365 dni w roku, wyznaczono liczbę pacjentów leczonych poszczególnymi terapeutykami. Przyjęto dawkowanie preparatów badania zgodne ze wskazaniami charakterystyk produktów leczniczych [19, 20] dla fazy przewlekłej, natomiast cenę 1 mg substancji założono zgodnie z *Katalogiem substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych* [69]. Szczegółowe wartości zamieszczono w poniższych tabelach.

Powyższego algorytmu obliczeń nie udało się wykorzystać do wyznaczenia odpowiedniej liczby pacjentów leczonych w ramach TPZ dla roku 2010 i 2011. Nie odnaleziono danych dotyczących poziomu refundacji poszczególnych substancji w ramach TPZ leczenia PBSz w latach 2010-2011.

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

### 11.5.3. Synteza danych

Wyniki oszacowania liczby pacjentów leczonych z powodu PBSz w Polsce w ramach PLe przedstawione zostały w tabeli poniżej.

Liczby pacjentów uzyskane na podstawie dostępnych danych źródłowych charakteryzują się zbliżonymi wartościami, a w przypadku porównania danych Podmiotu Odpowiedzialnego i danych sprzedażowych również zbliżoną dynamiką zmian. Drobne rozbieżności w liczbach pacjentów uzyskane na podstawie poszczególnych źródeł danych wynikają z odmiennej metodyki ich wyznaczenia. W przypadku danych Podmiotu Odpowiedzialnego odpowiednie liczby uzyskano jako wartości średnie liczby pacjentów poddawanych terapii w poszczególnych miesiącach (pełne lata 2009 i 2010 oraz pierwsze siedem miesięcy roku 2011). Dane NFZ przekształcono na liczby pacjentów z wykorzystaniem danych obejmujących dawkowanie, uzyskanych na podstawie ChPL poszczególnych substancji, przy założeniu, iż terapia każdego z pacjentów trwała cały rok (365 dni).

Podobną metodykę jak w przypadku przekształceń danych NFZ wykorzystano dla danych sprzedażowych otrzymanych od Podmiotu Odpowiedzialnego. Dodatkowo przyjęto założenie, iż 75% wartości sprzedaży imatynibu przypisać można stosowaniu w leczeniu PBSz. Wyznaczenie odpowiedniego odsetka było konieczne ze względu na posiadanie przez imatynib szerszych wskazań terapeutycznych.

Przyjęta na potrzeby kalkulacji liczby pacjentów leczonych z powodu PBSz metodyka w przypadku przekształceń danych sprzedażowych i danych NFZ niesie ze sobą pewne ograniczenia. W obu przypadkach wykorzystanie danych o dawkowaniu na podstawie ChPL związane jest z dwoma z nich. Pierwszy wynika z faktu, iż dawkowanie w rzeczywistości dostosowywane jest indywidualnie do potrzeb pacjenta (tolerancji leczenia, częstości działań niepożądanych). Drugi dotyczy wykorzystania w kalkulacji dawek imatynibu z I linii leczenia, bez uwzględniania dawkowania II linii

imatynibu (dawka 400 mg w I linii i 600 mg w II linii), podczas gdy część pacjentów nadal przyjmuje imatynib jako terapię II linii, w dawkach wyższych niż ma to miejsce w przypadku terapii I linii.

W szczególności trudno określić wpływ pierwszego z wyżej wymienionych ograniczeń, natomiast drugie z pewnością wiąże się z przeszacowaniem liczby pacjentów poddawanych leczeniu.

Dodatkowym ograniczeniem jest przyjęcie założenia o pełnym roku (365 dni) trwania terapii u poszczególnych pacjentów. Wyznaczone w ten sposób liczby przedstawiają ilość finansowanych przez płatnika pełnych rocznych terapii, a nie liczbę leczonych pacjentów. Można przypuszczać, iż w rzeczywistości liczba pacjentów będzie wyższa ze względu na możliwość przerwania terapii w ciągu roku.

Powyższe ograniczenia nie dotyczą danych pochodzących od Podmiotu Odpowiedzialnego, opartych na raportowanych liczbach leczonych pacjentów z wszystkich ośrodków hematologicznych w Polsce. W szczególności dane te posłużyły jako podstawa dla dalszych prac, mających na celu wyznaczenie populacji ogólnej analizy.

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

**Kalkulacja liczebności populacji ogólnej**

Oszacowanie wielkości populacji ogólnej analizy zostało przeprowadzone w oparciu o dane dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny. Obejmowały one skategoryzowane w okresach miesięcznych ilości pacjentów poddawanych terapii w poszczególnych ośrodkach hematologicznych w Polsce, z podziałem na typ terapii oraz wielkość podawanej dawki.

Szczegółowe zestawienie danych odnaleźć można w rozdziale 11.3.1 (Tabela 40). Poniższy wykres przedstawia zestawienie danych otrzymanych od Podmiotu Odpowiedzialnego w postaci graficznej.



Kalkulacja liczebności populacji docelowej przeprowadzona została w kilku etapach. Pierwszy z nich związany był z wyznaczeniem całkowitej populacji osób leczonych z powodu PBSz za pomocą TKI, obejmującej zarówno I, jak i II linię terapii. W kolejnym przeprowadzono oszacowanie udziału terapii II linii leczenia PBSz w całkowitej populacji pacjentów leczonych TKI. Uzyskanie tego oszacowania pozwoliło na wyznaczenie populacji docelowej analizy, tj. pacjentów leczonych, w I linii terapii TKI.

Powyższy schemat kalkulacji podyktowany był charakterystyką dostępnych danych oraz płynących z ich analizy wniosków. W szczególności wyznaczenie bezpośrednio populacji ogólnej (pacjenci przyjmujący I linię terapii TKI) nie było możliwe. Udostępnione przez Podmiot Odpowiedzialny dane (Tabela 40) charakteryzują się dużą dynamiką zmian w udziałach pomiędzy opcjonalnymi substancjami stosowanymi w II linii terapii. Terapia imatynibem systematycznie zastępowana jest przez inhibitory kinazy tyrozynowej II generacji: nilotynib i dazatynib. W szczególności liczba pacjentów leczonych dazatynibem systematycznie rośnie. Także w przypadku nilotynibu mamy do czynienia z dynamicznym wzrostem.

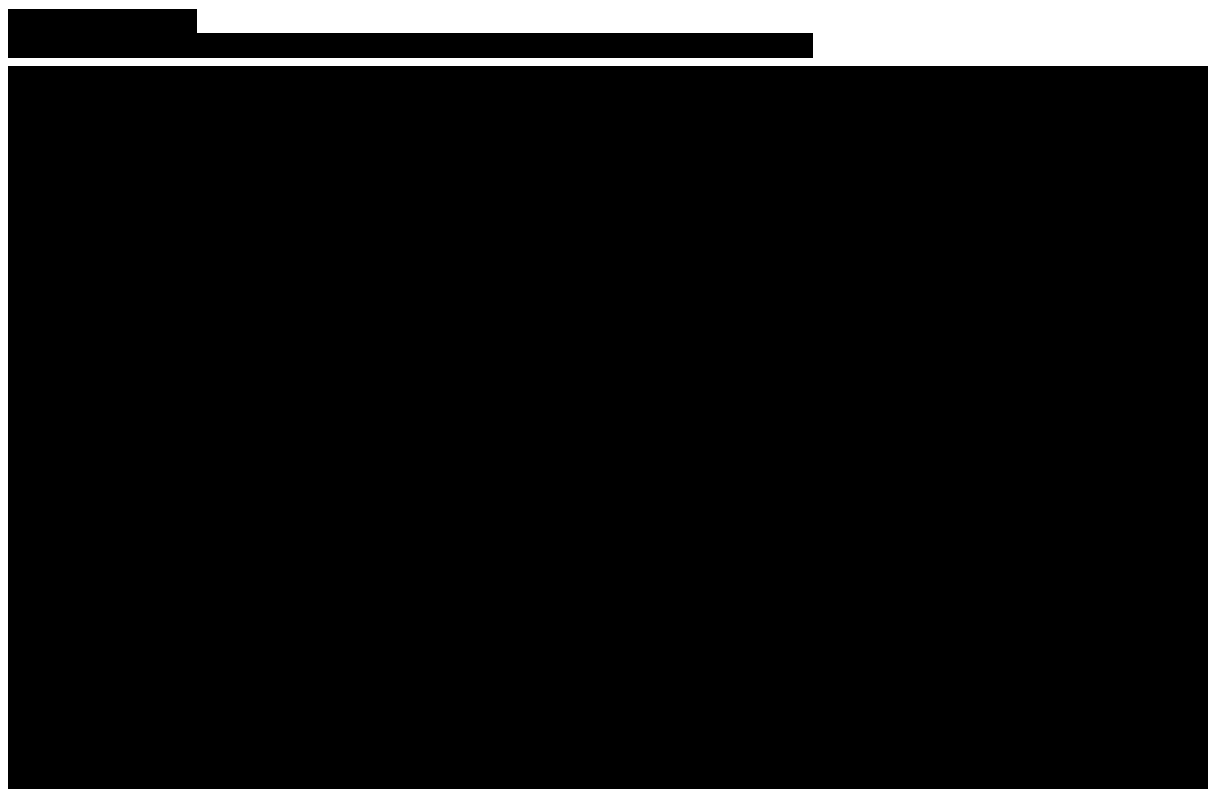
Pacjenci przechodzący do terapii stosowanej w II linii w pierwszej kolejności muszą zostać poddani leczeniu imatynibem w I linii terapii. W szczególności wspomniany wzrost udziałów terapii stosowanych w II linii odbywa się kosztem odpowiednich zmian w zakresie terapii stosowanej w I linii.

Tym bardziej, iż odnalezione dane w zakresie zapadalności (nowo diagnozowanych pacjentów trafiających do I linii leczenia) wykazują na spadek wartości tego parametru.

Brak danych obejmujących charakterystyki pacjentów obecnie leczonych za pomocą TKI w zakresie czasu trwania ich terapii uniemożliwia zbudowanie modelu obliczeniowego pozwalającego na wiarygodne wyznaczenie liczby pacjentów porzucających terapię stosowaną w I linii i przechodzących do terapii stosowanych w II linii w dłuższym horyzoncie czasowym, wymaganym przez niniejszą analizę.

W celu wyznaczenia liczebności populacji ogólnej analizy niezbędne było oszacowanie całkowitej populacji pacjentów leczonych TKI, a następnie wyznaczenie odpowiedniego oszacowania odsetka osób leczonych terapiami stosowanymi w II linii.

Poniższe wykresy przedstawiają dane i prognozy dotyczące liczby pacjentów leczonych z powodu PBSz w ramach PLe (populacja całkowita) oraz odpowiedniego odsetka pacjentów leczonych II linią terapii w populacji całkowitej. W tabeli przedstawiono odpowiednie oszacowane parametry dopasowanych krzywych.





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

### 11.6. Koszty i zużycie zasobów

W analizie BIA uwzględniono jedynie koszty leków z perspektywy płatnika. Pozostałe kategorie kosztowe zostały w ramach analizy pominięte, między innymi w konsekwencji niskiej częstości ich wystąpień oraz niskiej ich wartości.

Uzasadnienie powyższej metodyki wymagało oszacowania wyżej wspomnianych kategorii kosztowych oraz przedstawienie wyników przeglądu systematycznego w zakresie częstotliwości występowania zdarzeń kosztochłonnych w trakcie leczenia.

Do oszacowania kosztów związanych z leczeniem pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową wykorzystano wyniki analizy kosztowej. Analiza opierała się na badaniu ankietowym przeprowadzonym wśród lekarzy hematologów oraz odpowiednich zarządzeniach Prezesa NFZ. [34]

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- diagnostyka oraz monitorowanie,
- wizyty specjalistyczne oraz wizyty lekarza POZ,
- hospitalizacje,
- leczenie istotnych działań niepożądanych, takich jak:
  - anemia w stopniu 3 lub 4 WHO<sup>1</sup>,
  - neutropenia w stopniu 3 lub 4 WHO<sup>1</sup>,
  - trombocytopenia w stopniu 3 lub 4 WHO<sup>1</sup>,
  - obrzęk obwodowy w stopniu 3 lub 4 WHO<sup>1</sup>,
  - wysięk opłucnowy<sup>1</sup>.

Dodatkowo uwzględniono wyniki przeglądu systematycznego [redacted] w zakresie działań niepożądanych stopnia 3/4 skali WHO.

### Diagnostyka i monitorowanie

W celu oszacowania kosztów diagnostyki oraz monitorowania pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową wykorzystano rezultaty analizy kosztów [34]. W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe wartości przyjęte w niniejszej analizie.

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

### Wizyty specjalistyczne

Koszt związany ze standardowymi wizytami kontrolnymi u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową oszacowano w oparciu o dane NFZ oraz wyniki badania ankietowego [34].

Z uwagi na fakt, że w praktyce klinicznej częstość wizyt ambulatoryjnych jest zróżnicowana nie tylko dla poszczególnych stadiów choroby, ale również w zależności od zastosowanego preparatu oraz odpowiedzi pacjenta na leczenie, częstość wizyt kontrolnych uzależniono od stosowanej terapii. Przyjęto częstość wizyt specjalistycznych wyznaczoną na podstawie wyników badania ankietowego.

Ze względu na fakt, że w ramach niniejszej analizy porównywane są wyłącznie imatynib i nilotynib, natomiast populację docelową stanowią pacjenci w fazie przewlekłej, nie uwzględniono wyników badania ankietowego ani też zaleceń TPZ dotyczących dazatynibu oraz fazy akceleracji lub kryzy blastycznej. Szczegółową analizę danych przedstawiono w analizie kosztowej [34].

Wartości przyjęte w analizie zaprezentowano w poniższych tabelach.

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

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

### Wizyty u lekarza POZ

Koszty wizyt u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej przyjęto w oparciu o analizę kosztów [34]. Obliczoną wartość zamieszczono w poniższej tabeli.

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

### Hospitalizacje

W celu oszacowania kosztów hospitalizacji z powodów innych niż leczenie działań niepożądanych wykorzystano rezultaty analizy kosztów [34]. Z uwagi na metodykę analizy BIA uwzględniono wyłącznie wyniki uzyskane dla fazy przewlekłej.

Wartości przyjęte w ramach niniejszej analizy zaprezentowano w poniższej tabeli. Szczegółową analizę danych wraz z opisem obliczeń kosztów hospitalizacji przedstawiono w analizie kosztowej [34].



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

### Leczenie istotnych działań niepożądanych

Koszt leczenia działań niepożądanych przypadający na jeden epizod przyjęto zgodnie z analizą kosztów [34]. W przypadku każdego z działań niepożądanych uwzględniono następujące kategorie związane z kosztami: dodatkowe leczenie (leki, przetoczenia krwi, przetoczenia koncentratu płytek), hospitalizacje oraz dodatkowe wizyty ambulatoryjne. W przypadku wystąpienia epizodu neutropenii rozpatrzono dwa warianty kosztu leczenia: wariant podstawowy, uwzględniający całkowity koszt wyznaczony na podstawie badania ankietowego, oraz wariant uwzględniający wyłącznie koszt preparatów G-CSF oraz dodatkowych wizyt ambulatoryjnych (zgodnie z opinią eksperta). W dokumencie analizy kosztowej [34] znajduje się bardziej szczegółowy opis uwzględnionych kategorii kosztowych wpływających na wydatki związane z leczeniem działań niepożądanych. Odsetek pacjentów, u których występuje dane działanie niepożądane, w zależności od rodzaju leczenia przyjęto z badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego Wojciechowski 2012.

Szczegółowe wartości zamieszczono w poniższych tabelach.

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



