

ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

**IMATYNIB (MEAXIN®) W LECZENIU OSTREJ BIAŁACZKI
LIMFOBLASTYCZNEJ Z CHROMOSOMEM PHILADELPHIA**

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

SPIS TREŚCI:

SPIS TREŚCI	3
INDEKS SKRÓTÓW	4
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	5
1.1. Cel analizy	5
1.2. Problem zdrowotny	5
1.3. Stan aktualny	6
1.4. Interwencja oceniana	9
2. METODYKA	10
2.1. Populacja	10
2.2. Perspektywa analizy	12
3. ANALIZOWANE SCENARIUSZE	13
3.1. Aktualny scenariusz	14
3.2. Nowy scenariusz	17
3.3. Koszty	18
3.3.1. Koszty terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej	18
3.3.2. Koszty podania leków i monitorowania terapii	19
4. ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET	21
4.1. Scenariusz istniejący	21
4.2. Scenariusz nowy	22
5. WPŁYW NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	26
5.1. Aspekty organizacyjne	26
5.2. Aspekty etyczne i społeczne	27
6. PODSUMOWANIE	30
7. SPIS TABEL	31
8. BIBLIOGRAFIA	32

INDEKS SKRÓTÓW

ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna (<i>Acute Lymphoblastic Leukemia</i>)
ALL Ph(+)	Ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia (<i>Philadelphia chromosome positive Acute Lymphoblastic Leukemia</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PALG	Polską Grupę ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (<i>Polish Adult Leukemia Group</i>)
p.c.	Powierzchnia ciała
Ph	Chromosom Philadelphia (<i>Philadelphia chromosome</i>)
r.ż.	Rok życia
alloH SCT	Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (Allogenic Haematopoietic Stem Cell Transplantation)
IMA	Imatynib
IMAM	Meaxin®
IMAG	Glivec®
TKI	Inhibitory kinazy tyrozynowej (Tyrosine Kinase Inhibitors)
TPZ	Terapeutyczny Program Zdrowotny

1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

1.1. Cel

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest ocena aspektów organizacyjnych, społecznych i etycznych związanych z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych imatynibu (produkt leczniczy Meaxin[®]) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (ALL Ph(+)). [REDACTED]

Analizę przeprowadzono w warunkach polskich przy założeniu, że imatynib finansowany będzie w leczeniu ALL Ph [REDACTED]

1.2. Problem zdrowotny

Ostre białaczki limfoblastyczne (*acute lymphoblastic leukemia*, ALL) to heterogenna grupa złośliwych nowotworów wywodzących się z komórek prekursorowych limfocytów, zwanych limfoblastami. Nowotwory te charakteryzują się obecnością w szpiku i krwi małych lub średnich komórek blastycznych, ze skąpą cytoplazmą o różnym zagęszczeniu chromatyny. [2, 3]

W przypadku ALL przebieg choroby jest bardzo agresywny, a objawy kliniczne, które wynikają głównie z gromadzenia limfoblastów w szpiku oraz w innych tkankach i narządach, rozwijają się w ciągu kilku tygodni. W początkowej fazie u pacjenta mogą występować jedynie nieprawidłowości w badaniach krwi. [2, 3] W celu rozpoznania ALL niezbędne jest wykonanie badań diagnostycznych, które obejmują morfologię krwi, biopsję szpiku kostnego oraz badanie histopatologiczne zajętych narządów (w przypadku braku zajęcia szpiku). Do najważniejszych czynników prognostycznych zalicza się wiek pacjenta, typ białaczki oraz obecność chromosomu Philadelphia (Ph), czyli translokacji (9;22)(q43;q11.2). Wystąpienie Ph należy do głównych czynników pogarszających rokowanie, a chorych z ALL Ph(+) klasyfikuje się jako grupę wysokiego ryzyka. [2]

W przypadku ALL nie ma powszechnie przyjętych standardów postępowania terapeutycznego. Leczenie polega przede wszystkim na stosowaniu chemioterapii wielolekowej i obejmuje 4 etapy: przedleczenia, indukcji, konsolidacji i podtrzymania. Zgodnie z treścią wytycznych u wszystkich chorych z ALL Ph(+) zaleca się stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej w połączeniu z chemioterapią, spośród których imatynib wskazany został jako lek pierwszego rzutu. [4] Ponadto

w każdym przypadku należy dążyć do przeprowadzenia przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych. Ze względu na szybki postęp choroby decyzja o rozpoczęciu leczenia powinna być podejmowana natychmiast po rozpoznaniu.

Ocena odpowiedzi na leczenie jest kluczowym elementem terapii ALL, gdyż pozwala ustalić dalsze postępowanie w oparciu o indywidualną odpowiedź pacjenta. Zgodnie z protokołem PALG ALL6 całkowita remisja występuje w przypadku, gdy spełnione są następujące warunki:

- <5% komórek blastycznych w cytologicznej ocenie szpiku,
- brak komórek blastycznych w krwi obwodowej,
- brak nacieków narządowych,
- cechy regeneracji hematopoezy w morfologii krwi (neutrofile $> 1 \times 10^9/l$, płytki krwi $> 100 \times 10^9/l$). [3]

Postępowanie w przypadku nawrotów choroby obejmuje zastosowanie chemioterapii reindukcyjnej i allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, radioterapię paliatywną oraz w przypadku pacjentów z ALL Ph(+) podanie inhibitora kinazy tyrozynowej innego niż stosowanego uprzednio w fazie indukcji i konsolidacji (np. dazatynibu). [5]

1.3. Stan aktualny

Status refundacyjny

Aktualnie leczenie pacjentów z ALL Ph(+) za pomocą imatynibu finansowane jest w Polsce w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego (TPZ) „Leczenie w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Program ten zapewnia pacjentom onkologicznym dostęp do terapii preparatami niewpisanymi do wykazu leków refundowanych, a także lekami, które nie są refundowane w danym wskazaniu. W ramach świadczenia nie mogą być jednak stosowane te leki, dla których AOTM zarekomendował usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych lub które zostały dopuszczone do obrotu po 31 grudnia 2011 roku. [6, 7]

Świadczenie chemioterapii niestandardowej do tej pory gwarantował zapis ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Art. 70), który miał obowiązywać do 31 grudnia 2013 roku, jednak w ramach poprawki z dnia 11 października 2013 roku (Dz. U. poz. 1290) został przedłużony na dotychczasowych zasadach do dnia 31 grudnia 2014 roku. [6, 7]

Dostęp do chemioterapii niestandardowej jest uzależniony od decyzji NFZ. Pacjent nie może składać wniosku o kwalifikację do leczenia w ramach TPZ samodzielnie, w jego imieniu występuje lekarz, który za pośrednictwem szpitala składa do właściwego oddziału NFZ wnioski o rozpoczęcie realizacji świadczenia chemioterapii niestandardowej. Zgoda na finansowanie leczenia przyznawana jest każdorazowo maksymalnie na 3 miesiące lub na 3 cykle leczenia. [8]

W rekomendacji nr 6/2011 z dnia 28 lutego 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (ALL Ph(+)) przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)” rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład TPZ dla chemioterapii niestandardowej [9] prezes AOTM nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych omawianego świadczenia, w uzasadnieniu podając, że jest to aktualna praktyka kliniczna w Polsce. Ponadto wskazano, że oceniana technologia medyczna jest uznawana przez ekspertów za ratującą życie i mogącą wyraźnie poprawić rokowania oraz zwiększyć szanse pacjenta na wyzdrowienie.

W rekomendacji nr 91/2011 z dnia 19 grudnia 2011 roku w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „podanie dasatynibu we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii” [10] prezes AOTM również nie rekomenduje usunięcia tego świadczenia z wykazu świadczeń wykonywanych w ramach chemioterapii niestandardowej. W uzasadnieniu zwrócono uwagę, że w przypadku niepowodzenia wcześniejszych terapii stosowanych u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (ALL Ph(+)) dazatynib ma charakter terapii ratunkowej, stosowanej w ciężkim stadium choroby.

Opisany status imatynibu i dazatynibu w leczeniu pacjentów z ALL Ph(+) potwierdzają wytyczne leczenia ALL [11] oraz opinia eksperta z zakresu hematologii [12]. W przytoczonych dokumentach AOTM [13, 14] zaznaczono jednocześnie, że finansowanie obu leków w ocenianym wskazaniu powinno być nadal realizowane w ramach TPZ dla chemioterapii niestandardowej.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 23 grudnia 2013 r. imatynib jest aktualnie finansowany w Polsce w leczeniu:

- przewlekłej białaczki szpikowej w przypadku udokumentowanej obecności genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia,
- nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego,
- zaawansowanego włókniakomięsaka guzowatego skóry (DFSP) z udokumentowaną obecnością rearanżacji chromosomów 17 i 22 w zakresie genów COL1A1/PDGFβ. [15]

Dazatynib jest refundowany w ramach programu lekowego leczenia przewlekłej białaczki szpikowej, u dorosłych pacjentów z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub Ph(+), którzy byli uprzednio leczeni imatynibem i u których występuje nietolerancja, oporność lub brak odpowiedzi na terapię tym lekiem. [15]

Epidemiologia w Polsce

ALL najczęściej występuje u dzieci w wieku <15 lat i stanowi u nich nawet 25–33% wszystkich nowotworów i ok. 75% wszystkich białaczek. [6] Zachorowalność u osób dorosłych szacowana jest na 0,5–1,5 / 100 tys. i jest największa u osób w wieku >65 lat. [3]

Częstość występowania nowych przypadków ALL wynosi 2/100 000 przypadków rocznie. U około 20% - 30% dorosłych pacjentów z ALL badania diagnostyczne wykazują występowanie chromosomu Philadelphia. Jest to najczęściej obserwowana wśród dorosłych pacjentów z ALL aberracja genetyczna. Częstość ta zwiększa się z wiekiem i po 60 r.ż. osiąga 35–54%. [22]

Wg Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce w 2011 roku odnotowano 1555 nowych zachorowań i 1301 zgonów z powodu białaczek limfatycznych ogółem. Rejestr ten nie uwzględnia jednak podziału na białaczki o przebiegu ostrym i przewlekłym. Zarówno zapadalność, jak i umieralność dla białaczek limfatycznych jest znacznie wyższa wśród mężczyzn.

Dokładna liczba zachorowań w Polsce nie jest znana, jednak wg Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce w 2011 roku odnotowano 1555 nowych zachorowań i 1301 zgonów z powodu białaczek limfatycznych ogółem. Rejestr ten nie prezentuje jednak danych z podziałem na białaczki o przebiegu ostrym i przewlekłym. Zarówno zapadalność jak i umieralność dla białaczek limfatycznych jest znacznie wyższa wśród mężczyzn. Standaryzowane współczynniki zapadalności i zgonów w latach 2001–2011 dla kodu ICD-10: C91 (Białaczka limfatyczna) z podziałem na płeć przedstawiono poniżej (Tabela 1). [7]

Tabela 1.
Standaryzowane współczynniki zapadalności i zgonów dla kodu C91 (Białaczka limfatyczna) w latach 2001–2011 [7]

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Zapadalność											
Mężczyźni	3,2	3,1	3,5	4,0	3,9	3,8	3,5	4,1	4,3	4,1	4,0
Kobiety	1,9	2,0	2,1	2,0	2,4	2,5	2,6	2,6	2,5	2,4	2,2
Zgony											
Mężczyźni	2,5	2,6	2,5	2,5	2,6	2,7	2,6	2,6	2,5	2,5	2,6
Kobiety	1,4	1,3	1,3	1,3	1,3	1,4	1,4	1,2	1,2	1,2	1,2

1.4. Interwencja oceniana

Imatynib (Meaxin[®]) jest inhibitorem kinazy tyrozynowej (kod ATC: L01XE08). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2. METODYKA

2.1. Populacja

Populację docelową w omawianej analizie stanowią osoby chore na [REDACTED]

[REDACTED] U chorych z ALL Ph+ standardem w I linii leczenia jest stosowanie w inhibitorów kinazy tyrozynowej równoległe do chemioterapii. U pacjentów młodszych stosuje się intensywną chemioterapię w skojarzeniu z imatynibem, u pacjentów starszych stosuje się schemat imatynib + chemioterapia o mniejszej intensywności. W szczególnie źle rokującej białaczce z mutacją t(9; 22) i genem fuzyjnym BCR/ABL należy możliwie wcześnie dążyć do wykonania przeszczepienia allogenicznego szpiku. Wynika to z bardzo dużego ryzyka nawrotu pomimo uzyskania całkowitej remisji. U pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia kontynuuje się terapię imatynibem. U około 50-80% pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą remisję (CR) w wyniku terapii imatynibem obserwuje się nawrót choroby w czasie 1 roku. Wystąpienie nawrotu jest często związane z obecnością mutacji punktowych (mutacja T315I powoduje całkowitą oporność na wszystkie znane inhibitory kinaz tyrozynowych) w domenie kinazy BCR/ABL, które warunkują oporność na leczenie. W przypadku braku remisji po pierwszym leczeniu indukującym lub nawrotu choroby, stosuje się leczenie drugiej linii.

ALL najczęściej występuje u dzieci w wieku <15 lat i stanowi u nich nawet 25–33% wszystkich nowotworów i ok. 75% wszystkich białaczek. [6] Zachorowalność u osób dorosłych szacowana jest na 0,5–1,5 /100 tys. i jest największa u osób w wieku >65 lat. [2] Postacie wywodzące się z komórek B występują z podobną częstością u obu płci, z kolei z linii T występują 2–4 razy częściej u mężczyzn. [1]

Dokładna liczba zachorowań w Polsce nie jest znana, jednak wg Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce w 2011 roku odnotowano 1555 nowych zachorowań i 1301 zgonów z powodu białaczek limfatycznych ogółem. Rejestr ten nie prezentuje jednak danych z podziałem na białaczki o przebiegu ostrym i przewlekłym. Zarówno zapadalność jak i umieralność dla białaczek limfatycznych jest znacznie wyższa wśród mężczyzn. Standaryzowane współczynniki zapadalności i zgonów w latach 2001–2011 dla kodu ICD-10: C91 (Białaczka limfatyczna) z podziałem na płeć przedstawiono poniżej (Tabela1). [7]

Zgodnie z danymi z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), liczba zachorowań na białaczkę limfatyczną (ogółem) w kolejnych latach 2007-2009 rosła (1381, 1531, 1628, szybciej w grupie mężczyzn). Natomiast liczba zgonów wynosiła odpowiednio 1226, 1210, 1196. Według Narodowego Funduszu Zdrowia w 2008r., 2009r. i 2010r. we wskazaniu ALL leczonych było, odpowiednio, 816, 834 i 915 pacjentów [10]

Częstość występowania nowych przypadków ALL wynosi 2/100 tys. ludności [26]. Liczbę nowych zachorowań na Ph+ ALL w populacji w wieku 0-18 r.ż. szacuje się na 10-15 rocznie. W latach 2009 i 2010 w ramach programu terapeutycznego chemioterapia niestandardowa za pomocą imatynibu było leczonych odpowiednio 33 i 39 pacjentów z rozpoznaniem C91 wg ICD-10 [10].

Nowe przypadki - corocznie przybywa w Polsce ponad 6000 nowych przypadków białaczek - mniej więcej tyle samo białaczek ostrych co przewlekłych i głównie u osób starszych. Spodziewać się należy prawie 10-krotnie większej liczby zachorowań osób dorosłych niż dzieci [4500 w porównaniu z 500 zachorowaniami wśród dzieci w wieku 0-14 lat]. Ponad połowę wszystkich chorych na białaczki stanowią osoby powyżej 60 roku życia. Najpopularniejszym typem białaczki u dorosłych jest ostra białaczka szpikowa (AML, około 1600 zachorowań rocznie), następnie przewlekła białaczka limfatyczna (CLL, około 1300 zachorowań rocznie), przewlekła białaczka szpikowa (CML, około 800 zachorowań rocznie) i ostra białaczka limfatyczna (ALL, około 600 zachorowań rocznie), która jest również najpopularniejszą chorobą wśród dzieci (200 nowych zachorowań rocznie). Generalnie-każdego roku choruje 1/25000 dzieci. [21]

2.2. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 2-letnim horyzoncie czasowym

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3. ANALIZOWANE SCENARIUSZE

W analizie oszacowano i porównano wydatki dla dwóch scenariuszy:

1) scenariusza istniejącego –

[REDACTED]

oraz

2) scenariusza nowego –

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Poniżej przedstawiamy przyjęte scenariusze terapeutyczne (Tabela 3):

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

3.1. Aktualny scenariusz

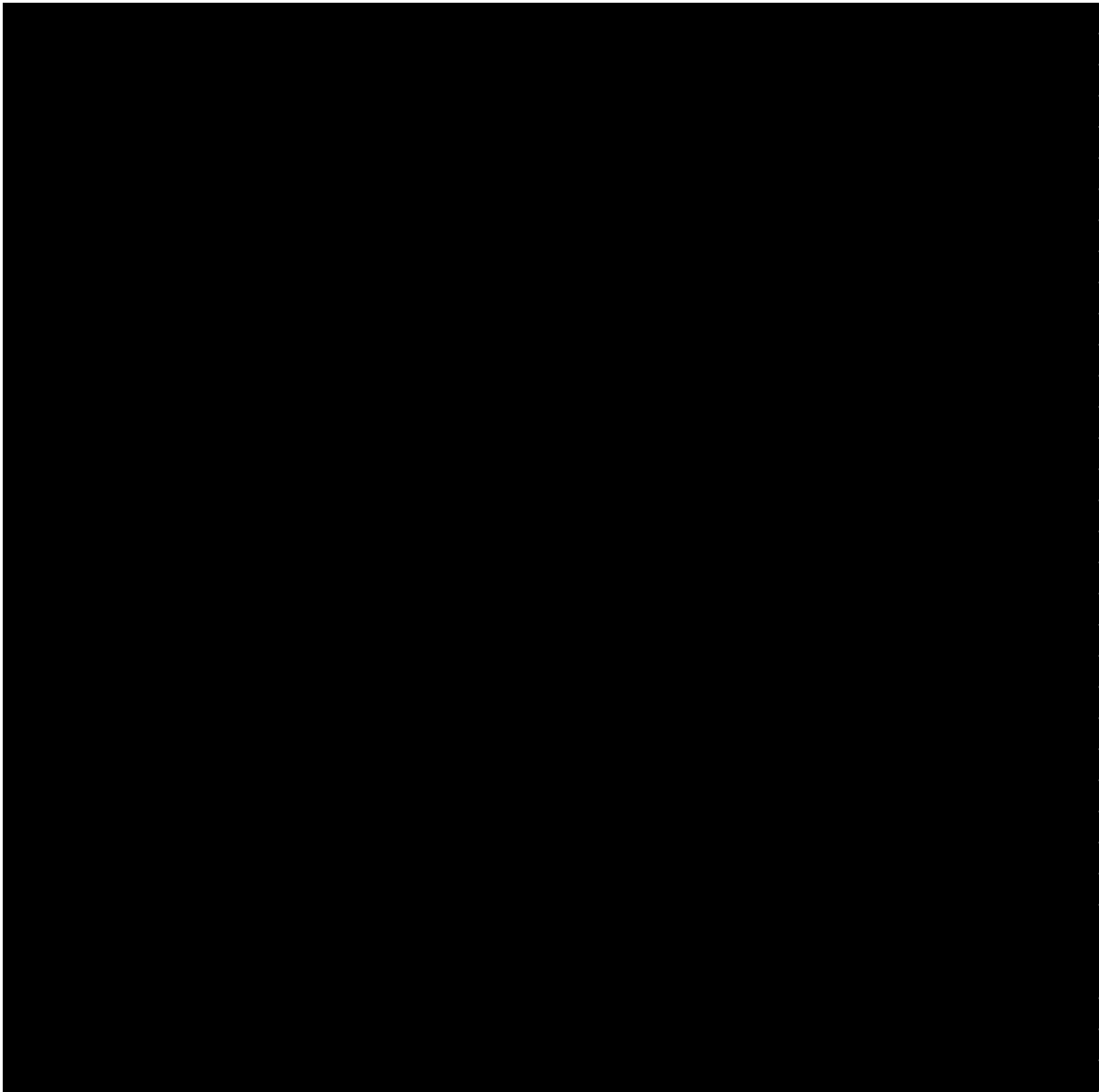
Aktualnie leczenie pacjentów z ALL Ph(+) za pomocą imatynibu finansowane jest w Polsce w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego (TPZ) „Leczenie w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Program ten zapewnia pacjentom onkologicznym dostęp do terapii preparatami niewpisanymi do wykazu leków refundowanych, a także lekami, które nie są refundowane w danym wskazaniu. W ramach świadczenia nie mogą być jednak stosowane te leki, dla których AOTM zarekomendował usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych lub które zostały dopuszczone do obrotu po 31 grudnia 2011 roku. [6, 7]

Świadczenie chemioterapii niestandardowej do tej pory gwarantował zapis ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Art. 70), który miał obowiązywać do 31 grudnia 2013 roku, jednak w ramach poprawki z dnia 11 października 2013 roku (Dz. U. poz. 1290) został przedłużony na dotychczasowych zasadach do dnia 31 grudnia 2014 roku. [6, 7]

Pacjenci posiadają prawo do leczenia w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego „Świadczenie chemioterapia niestandardowa”, które jest finansowane na podstawie umów oddziałów wojewódzkich NFZ zawieranych ze szpitalami w rodzaju leczenie szpitalne – terapeutyczne programy zdrowotne. Chemioterapia niestandardowa, jako odrębny produkt kontraktowy, ma wydzielony budżet. Koszty ponoszone przez płatnika na leki w ramach chemioterapii niestandardowejnie są składową 17% budżetu refundacyjnego. Narodowy Fundusz Zdrowia na 2012 r., na realizację świadczeń z zakresu chemioterapii niestandardowej, zawarł umowy na terapeutyczny program zdrowotny „świadczenie chemioterapia niestandardowa” z 136 świadczeniodawcami. Wartość umów zawartych przez NFZ ze świadczeniodawcami w 2012 roku wyniosła ponad 146 mln zł. Analizując strukturę wydatków NFZ na niestandardową chemioterapie w poszczególnych województwach należy zauważyć spore rozbieżności od 3% do 12 % Dostęp do terapii jest nierówny, ponieważ jest uzależniony od praktyki przyjętej przez poszczególne oddziały wojewódzkie NFZ. [25]

3.1.1. Stan aktualny

Obecnie finansowany jest ze środków publicznych preparat Glivec® (imatynib). Ze względu na odrębne kontraktowanie nie są publikowane wydatki tytułem finansowania tego preparatu w ramach leczenia pacjentów z ALL Ph+. Z tego też powodu w analizie odnosić będziemy się do kosztów 1 mg substancji oraz do wyliczonych na podstawie zaleceń terapeutycznych miesięcznych kosztów terapii. U chorych z ALL Ph+ wg wytycznych PALG standardem w I linii leczenia jest stosowanie w inhibitorów kinazy tyrozynowej. Poniżej przedstawiono schemat leczenia oparty na wytycznych. Przyjęto założenie, że schematy chemioterapii w porównywanych scenariuszach nie różnią się i bazują one na schemacie PALG, nie rozpatrywano innych schematów chemioterapii .



3.2. Nowy scenariusz

W nowym scenariuszu przyjęto [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]

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

[REDACTED]

3.3. Koszty

W analizie uwzględniono obowiązującą od początku 2014 roku marżę hurtową wynoszącą 5%.

3.3.1. Inhibitory kinazy tyrozynowej

3.3.1.1. Imatynib (Meaxin®)

[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. Imatynib (Glivec®)

Koszt preparatu Glivec® zaczerpnięto z aktualnego wykazu leków refundowanych. [REDACTED]

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

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

pc – powierzchnia ciała
Bd – brak danych

3.3.2. Koszty podania leków i monitorowania terapii

W analizie założono, że podanie TKI (doustne) nie wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego. Podanie chemioterapii związane jest z hospitalizacją pacjenta – w analizie założono, że odbywa się w ramach hospitalizacji hematologicznej, której koszty ustalono na podstawie wykazu świadczeń gwarantowanych w zakresie chemioterapii [23]. Finalnie na podstawie opinii eksperta z dziedziny hematologii [12] w analizie przyjęto, że w przypadku przedleczenia, fazy indukcji oraz wszystkich faz konsolidacji pacjent jest hospitalizowany. Fazy indukcji i konsolidacji u pacjentów starszych trwają kilka dni, nie jest jednak określony ich dokładny czas trwania. Nie odnaleziono informacji dotyczących czasu trwania hospitalizacji w tych fazach leczenia u pacjentów starszych. W analizie założono, że w czasie przerw pomiędzy kolejnymi fazami leczenia pacjent jest hospitalizowany, zawyżając tym samym koszty podania leków. Ze względu na wyższą efektywność imatynibu w porównaniu z chemioterapią, zawyżenie kosztów jest większe u pacjentów stosujących imatynib, a zatem stanowi to podejście konserwatywne.

W analizie rozważano

W przypadku pacjentów, którzy kwalifikowani są do alloHSCT po fazie konsolidacji, niezależnie od wybranej procedury do rozliczenia, koszt hospitalizacji jest zbliżony. W przypadku, gdy pacjent kwalifikowany jest do alloHSCT po fazie indukcji, koszt hospitalizacji będzie wyższy w przypadku zastosowania procedury intensywnego leczenia ostrych białaczek. Ze względów obliczeniowych zrezygnowano z rozróżnienia kosztów hospitalizacji w zależności od momentu przeprowadzenia alloHSCT. Jako że nie jest to koszt różnicujący dla analizowanych interwencji, założenie to najpewniej nie ma znaczącego wpływu na wyniki analizy.

W przypadku pacjenta, u którego stosowane jest leczenie dazatynibem przed alloHSCT w analizie założono, że terapia również odbywa się w ramach hospitalizacji. Założenie to jest spójne z analogicznymi założeniami dla leczenia CHEM oraz IMA+CHEM.

W przypadku pacjenta, u którego przeprowadzono alloHSCT, w analizie założono cykliczne monitorowanie odbywające się raz na dwa miesiące (zgodnie z opinią eksperta z dziedziny hematologii [12] monitorowanie pacjentów po przeszczepieniu odbywa się co 2–3 miesiące). Założono, że monitorowanie odbywa się w ramach kompleksowej diagnostyki genetycznej chorób nowotworowych, której wycenę ustalono na podstawie katalogu zakresów świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie [19]. W analizie rozważano również wycenę monitorowania po alloHSCT zgodnie z procedurą *porada ambulatoryjna związana z chemioterapią*. Jednakże pacjenci po przeszczepie nie stosują chemioterapii, a zatem rozliczanie monitorowania tych pacjentów nie

powinno się odbywać na takich zasadach. Dodatkowo monitorowanie stanu pacjentów może być rozliczane zgodnie z procedurą *monitorowanie skutków leczenia u chorego po przeszczepie szpiku lub wątroby lub serca i/lub płuca lub trzustki*, jednakże w analizie zastosowano procedurę *kompleksowa diagnostyka genetycznej chorób nowotworowych*, zgodnie z opinią eksperta z dziedziny hematologii.

W przypadku leczenia podtrzymującego TKI (oraz leczenia podtrzymującego bez zastosowania TKI u pacjentów starszych) w analizie założono, że monitorowanie terapii odbywa się raz na tydzień. Wycenę świadczenia ustalono na takim samym poziomie, jak w przypadku monitorowania terapii po alloHSCT.

Poniżej przedstawiono podsumowanie założeń dotyczących podania leków i monitorowania terapii.

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

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

Poniżej przedstawiono podsumowanie kosztów podania leków i monitorowania terapii zastosowanych w analizie.

Tabela 10.

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

a) wyznaczone przy założeniu, że rok ma 365 dni, 12 miesięcy, zaś tydzień ma 7 dni
b) oraz leczenia podtrzymującego bez zastosowania TKI u pacjentów starszych

[REDACTED]

[REDACTED]

4.2. Scenariusz nowy

W scenariuszu tym zakłada się objęcie refundacją w ramach katalogu chemioterapii imatinibu. Refundowanym lekiem będzie Meaxin, dla którego cena wnioskowana wynosi:

[REDACTED]

Lek	dawka	opakownie	wnioskowana cena	cena urzędowa	cena hurtowa	limit finansowania
[REDACTED]						

[REDACTED]

[REDACTED]

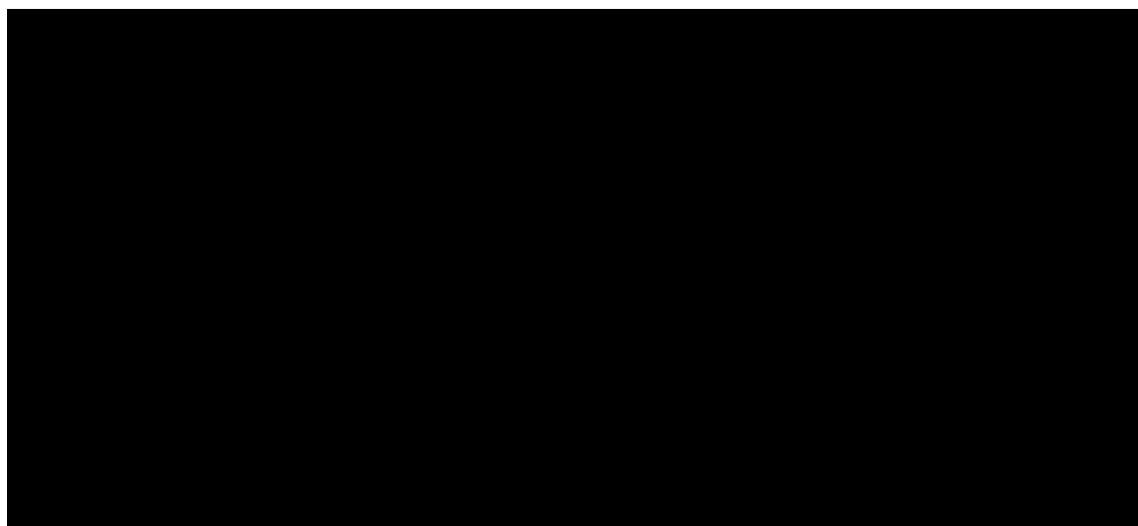
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W tabeli poniżej przedstawiamy koszty finansowania leku Meaxin w poszczególnych scenariuszach terapeutycznych:

[Redacted text]

A large rectangular area of the document is completely redacted with a solid black fill, obscuring the table content that was intended to show the financing costs for the Meaxin drug under various therapeutic scenarios.

Bazując na dostępnych danych dotyczących zarówno ilości zarejestrowanych zachorowań na ostrą białaczkę limfoblastyczną oraz danych dotyczących ilości leczonych pacjentów

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
[REDACTED]	1628	1614	1627	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	2009	2010
[REDACTED]	1628	1614

[REDACTED]

[REDACTED]

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
	1628	1614	1627					

Na tej podstawie przyjęto założenie, że obecnie w Polsce osób leczonych imatinibem jest [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5. WPŁYW NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH

5.1. Aspekty organizacyjne

Preparat Meaxin[®] podawany jest w formie doustnej (w postaci tabletek powlekanych). We wszystkich fazach leczenia konieczny jest nadzór hematologa doświadczonego w prowadzeniu pacjentów z ALL.

Aktualnie w ramach programu chemioterapii niestandardowej w leczeniu pacjentów z populacji docelowej stosowany jest oryginalny preparat imatynibu (Glivec[®]). Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rekomendacji nr 6/2011 dotyczącej imatynibu stosowanego w ALL [9] jest to aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna leczenia ALL Ph(+) w Polsce. Potwierdzają to dostępne wytyczne leczenia ALL [11] oraz opinia eksperta z zakresu hematologii [12].

Forma podania i wymagane środki ostrożności dla obydwu produktów są jednakowe (Glivec[®] zawiera imatynib w postaci kapsułek twardych). Również wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku stosowania preparatów leczniczych Meaxin[®] i Glivec[®] są identyczne.

Różnice między preparatami występują w zakresie wielkości pojedynczej dawki leku oraz wielkości opakowania. Dla produktu Meaxin[®] [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



5.2. Aspekty etyczne i społeczne

Leczenie pacjentów z ALL Ph(+) za pomocą imatynibu finansowane jest w Polsce w ramach TPZ dla chemioterapii niestandardowej. Program ten zapewnia pacjentom onkologicznym dostęp do leczenia preparatami niewpisanymi do wykazu leków refundowanych, a także lekami, które nie są refundowane w danym wskazaniu. W związku z ograniczeniami finansowymi NFZ dostęp do chemioterapii niestandardowej jest ograniczony, a ostateczna decyzja o dopuszczeniu pacjenta do leczenia należy do NFZ jako podmiotu finansującego terapię. Zgoda na finansowanie leczenia w ramach programu przyznawana jest maksymalnie na 3 miesiące lub na 3 cykle leczenia. [8] W przypadku dłuższego czasu trwania terapii lub większej liczby wykonanych cykli leczenia konieczne jest powtórzenie procedury kwalifikacyjnej.

Świadczenie chemioterapii niestandardowej do tej pory gwarantował zapis ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Art. 70), który miał obowiązywać do 31 grudnia 2013 roku, jednak w ramach poprawki z dnia 11 października 2013 roku (Dz. U. poz. 1290) został przedłużony na dotychczasowych zasadach do dnia 31 grudnia 2014 roku. [6, 7] Podkreślić należy, że przytoczony art. 70 ustawy o refundacji ma charakter przepisu przejściowego. Przy obecnym stanie wiedzy nie sposób przewidzieć, jakie przepisy prawne będą regulowały wykonanie świadczeń finansowanych dotychczas w ramach programu chemioterapii niestandardowej, w szczególności terapii imatynibem u pacjentów z ALL Ph(+), po 1 stycznia 2015 roku. Nadmienić jednak należy, że terapia imatynibem jest uznawana za aktualną praktykę kliniczną w rozważanym wskazaniu, a prognozowany czas przeżycia pacjentów z ALL Ph(+) nieleczonych z zastosowaniem ocenianej interwencji drastycznie

maleje. W związku z tym szczególnie istotne wydaje się zapewnienie dostępu do terapii imatynibem i możliwości kontynuacji dotychczasowego leczenia tym lekiem pacjentom z populacji docelowej.

Społeczne i etyczne znaczenie finansowania terapii onkologicznych ze środków publicznych jest trudne do przecenienia, a poprawa sytuacji pacjentów z nowotworami złośliwymi jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.). Szczególnie istotny wydaje się zatem możliwie łatwy i szybki dostęp do skutecznego leczenia, przy zachowaniu dbałości o komfort psychiczny pacjenta.

Zgodnie z aktualnymi standardami i wytycznymi leczenia imatynib jest podstawową interwencją w leczeniu pacjentów z ALL Ph(+). Zgodnie z opublikowaną rekomendacją AOTM z dnia 28 lutego 2011 roku imatynib jest uznawany przez ekspertów za lek ratujący życie i mogący wyraźnie poprawić rokowania oraz zwiększyć szanse pacjenta na wyzdrowienie. W ramach analizy klinicznej potwierdzono to stanowisko wskazując, że imatynib w porównaniu z chemioterapią standardową zalecaną w leczeniu ALL Ph(+) (która aktualnie jest dostępna w ramach wykazu leków refundowanych) wydłuża przeżycie wolne od progresji oraz zwiększa szansę uzyskania odpowiedzi całkowitej na leczenie.

W świetle przytoczonych informacji o korzystnym wpływie tego leku na przeżycie pacjentów z ALL Ph(+) i ich jakość życia należy uznać, że proponowana zmiana jest rozwiązaniem pożądanym zarówno ze względów etycznych, jak i społecznych.

6. PODSUMOWANIE

[REDACTED]

[REDACTED]

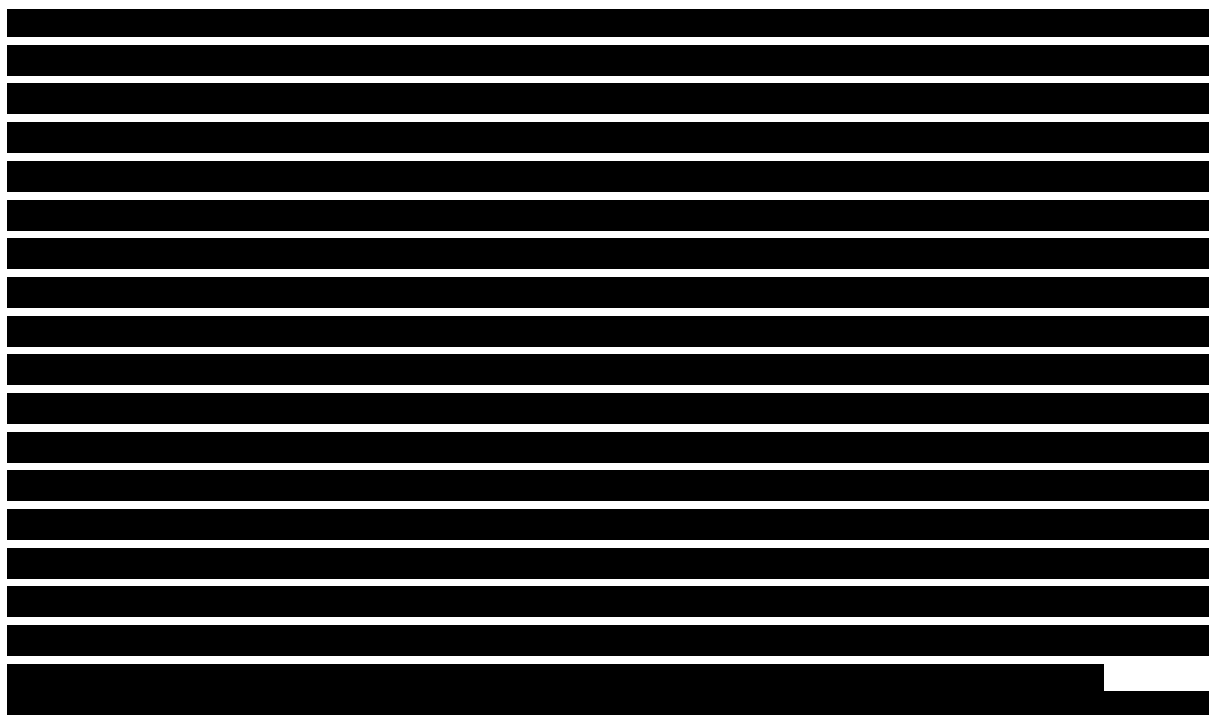
Kategoria	2014	2015	2016
Scenariusz prognozowany			
Scenariusz 1			
Scenariusz 2			
Scenariusz 3			
Scenariusz obecny			
Scenariusz 1			
Scenariusz 2			
Scenariusz 3			
Wydatki inkrementalne			
Scenariusz 1			
Scenariusz 2			
Scenariusz 3			

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7. SPIS TABEL



The table content is entirely obscured by black redaction bars. The table structure is not discernible.

8. BIBLIOGRAFIA

1. ChPL Meaxin (imatynib). http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/IB/charakterystyka/2013-04-24_Meaxin_SmPC_V001_clean.pdf (30.12.2013).
 2. Gajewski P. *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*. Kraków 2013.
 3. Krzakowski M, Warzocha K. *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych -2013 r. Tom II. Tom 2*. Gdańsk 2013.
 4. [REDACTED]
 5. National Cancer Institute. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®). Bethesda, MD. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultALL/HealthProfessional/page5> (12.12.2013).
 6. USTAWA z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. *Dziennik Ustaw*. (122):1–71.
 7. USTAWA z dnia 11 października 2013 r. o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz niektórych innych ustaw (poz. 1290). *Dziennik Ustaw* <http://dokumenty.rcl.gov.pl/D2013000129001.pdf>.
 8. Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2012. Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCwQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.nfz-krakow.pl%2FUserFiles%2FLeczenie%2520w%2520ramach%2520chemioterapii%2520niestandardowej2012.doc&ei=imnBUu2EOMbm4QT_i4HQBQ&usq=AFQjCNFvHXWOYUMB2JtwaXqOIsUq5tVONA&bvm=bv.58187178,d.bGE.
 9. Rekomendacja nr 6/2011 Prezesa AOTM z dnia 28 lutego 2011 r. http://onkologia-online.pl/upload/12/17/RP_06_2011_Glivec_Filadelfia.pdf (19.12.2013).
 10. Rekomendacja nr 91/2011 Prezesa AOTM z dnia 19 grudnia 2011 r. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-111-2011-Dasatynib_bialaczka/RP_91_2011_Dasatynib_bialaczka.pdf (19.12.2013).
 11. Hołowiecki J, Giebel S, Adamczyk-Cioch M, i in. Protokół leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dorosłych PALG ALL6. Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych. PALG.
 12. [REDACTED]
 13. Rekomendacja 6/2011 Prezesa AOTM w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (ALL Ph(+)) przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)” rozumianego jako świadczenia wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-10-2011-Glivec_ALL/RP_06_2011_Glivec_Filadelfia.pdf (16.12.2013).
 14. Rekomendacja nr 91/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 grudnia 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „podanie dasatynibu we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii”. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-111-2011-Dasatynib_bialaczka/RP_91_2011_Dasatynib_bialaczka.pdf (20.12.2013).
 15. OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014r. Ministerstwo Zdrowia <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=&ma=033091>.
 16. Acute Lymphoblastic Leukemia. Orphanet. <https://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-ALL.pdf> (12.12.2013).
 17. Giebel S, Piątkowska-Jakubas B, Adamczyk-Cioch M, i in. Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia. *Hematologia*. 2011; 2(1):33–41.
 18. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Imatynib (Glivec). EMA 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000406/WC500022207.pdf. (18.12.2013).
-

19. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Imatynib (Meaxin).
http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/IB/charakterystyka/2013-11-15_meaxin_smpc_v004_clean.pdf.
 20. Ogólnopolska Kampania Społeczna Pacjent Wykluczony. <http://www.pacjentwykluczony.pl/o-kampanii.html>
(13.1.2014).
 21. <http://www.leukemia.pl/czym-jest-bialaczka.html>
 22. Zarządzenie Nr 41/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 sierpnia 2013 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=5617&szukana=41%2F2013%2FDGL>.
 23. Zarządzenie nr 6/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 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=5327>.
 24. Zarządzenie Nr 88/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie.
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5849>.
 25. Uczelnia Łazarski ANALIZA DOSTĘPNOŚCI DO LECZENIA ONKOLOGICZNEGO ORAZ FINANSOWANIA ŚWIADCZEŃ Z ZAKRESU CHEMIOTERAPII W 2012 ROKU. Warszawa, Styczeń 2013
 26. Hołowiecki J. Nowotwory z limfoidalnych komórek prekursorowych. Ostre białaczki limfoblastyczne (2009) [w] Krzakowski M. [red.] Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Warszawa: Via Medica 2009.
 27. Kowalczyk J. Ostra białaczka limfoblastyczna Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2011 r.
 28. Biondi A, Schrappe M, Di Lorenzo P, i in. Efficacy and Safety of Imatinib on Top of BFM-Like Chemotherapy in Pediatric Patients with Ph+/BCR-ABL+ Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ALL). the EsPhALL Study. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2011; (118):
-