

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

TRÓJTLENEK ARSENU (TRISENOX®) W LECZENIU OSTREJ BIAŁACZKI PROMIELOCYTOWEJ

Wersja 1.0

Daria Szmurło
Grzegorz Stawujak
Jakub Rutkowski
Robert Plisko

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

SPIS TREŚCI

Indeks skrótów	5
Streszczenie	6
1. Wprowadzenie	8
1.1. Cel.....	8
1.2. Stan aktualny.....	8
1.3. Założenia analizy.....	10
1.4. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej.....	10
1.5. Sposób przeprowadzenia analizy.....	11
2. Metodyka i dane źródłowe	13
2.1. Oceniana interwencja.....	13
2.2. Alternatywne interwencje.....	14
2.3. Perspektywa analizy.....	14
2.4. Horyzont czasowy analizy.....	14
2.5. Populacja docelowa.....	15
2.6. Długość terapii.....	16
2.7. Kategorie kosztowe.....	16
2.8. Analiza wrażliwości.....	20
2.9. Zestawienie parametrów wykorzystywanych w analizie.....	21
3. Wyniki	22
3.1. Scenariusz istniejący.....	22
3.2. Scenariusz nowy.....	22
3.3. Wydatki inkrementalne.....	23
4. Analiza wrażliwości	24
5. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	25
5.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	25
5.2. Aspekty etyczne i społeczne.....	25
6. Podsumowanie i wnioski	27
7. Ograniczenia i dyskusja	28
8. Bibliografia	30

9. Spis tabel i wykresów	33
10. Aneks.....	34
10.1. Populacja docelowa	34

INDEKS SKRÓTÓW

APL	Ostra białaczka promielocytowa (<i>Acute Promyelocytic Leukaemia</i>)
ATO	Trójtlenek arsenu (<i>Arsenic Trioxide</i>)
ATRA	Kwas all-trans retynowy (<i>All-trans Retinoic Acid</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CT	Chemioterapia (<i>Chemotherapy</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
rAPL	Oporna lub nawrotowa ostra białaczka promielocytowa (<i>Refractory or Relapsed Acute Promyelocytic Leukaemia</i>)
RSS	Instrument podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)

STRESZCZENIE

Cel Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków, jakie będzie musiał ponieść płatnik publiczny (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych trójtlenku arsenu (Trisenox®) w ramach chemioterapii, w terapii pacjentów z oporną lub nawrotową ostrą białaczką promielocytową (rAPL).

Metodyka Populację docelową dla trójtlenku arsenu (ATO) zdefiniowano na podstawie wskazania rejestracyjnego, jako pacjentów z oporną lub nawrotową ostrą białaczką promielocytową (rAPL). Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych o zapadalności na APL ze szwedzkiego rejestru ostrych białaczek. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Wyznaczono koszty generowane w czasie indukcji oraz konsolidacji remisji, przy uwzględnieniu wydatków na leki oraz ich podawanie. W analizie nie uwzględniono leczenia po zakończeniu konsolidacji ani monitorowania pacjenta – ze względu na fakt, że ATO zarejestrowany jest tylko do stosowania w indukcji i konsolidacji remisji.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] W scenariuszu nowym przyjęto, iż wszyscy pacjenci kwalifikujący się do leczenia otrzymają ten lek. Wydatki płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym porównano z wydatkami w scenariuszu nowym.

Zgodnie z wytycznymi *LeukemiaNet*, ATO jest preferowaną opcją leczenia pacjentów z rAPL, dla której brak jest obecnie równorzędnej alternatywy. Dopuszcza się co prawda możliwość stosowania schematów chemioterapii skojarzonej z kwasem all-trans retynowym (ATRA), jednak terapia taka nie jest optymalna w świetle obecnej wiedzy. W scenariuszu istniejącym przyjęto zatem, że u pacjentów, u których nie jest stosowany trójtlenek arsenu, podejmuje się próbę reindukcji remisji za pomocą schematów stosowanych w pierwszej linii leczenia (wg protokołu *European APL Group* lub *PETHEMA*) – jako alternatywy do braku leczenia. Prognozę wydatków przeprowadzono w trzyletnim horyzoncie czasowym (2013–2015), przy założeniu że ATO będzie finansowany ze środków publicznych w ramach chemioterapii począwszy od stycznia 2013 roku.

Wyniki [REDAKTOWANE]
 [REDAKTOWANE]
 [REDAKTOWANE]
 [REDAKTOWANE]
 [REDAKTOWANE]
 [REDAKTOWANE]
 [REDAKTOWANE]
 [REDAKTOWANE]

Aspekty społeczne i etyczne Oporna/nawrotowa APL jest chorobą rzadką, [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]. Świadomość, wiedza i doświadczenia w terapii chorób rzadkich są na znacznie niższym poziomie w porównaniu z chorobami populacyjnymi, co stawia pacjentów z chorobami rzadkimi na gorszej pozycji już w momencie diagnozy. Terapia chorób rzadkich wymaga wysokich nakładów finansowych, które znacznie przekraczają możliwości przeciętnego pacjenta. W takim przypadku brak finansowania ze środków publicznych przeważnie oznacza brak dostępu do terapii. Dostęp do leków finansowanych w ramach chemioterapii niestandardowej jest ograniczony przez szereg barier o charakterze formalnym. Konieczność uzyskania indywidualnej zgody na leczenie powoduje wydłużenie czasu do rozpoczęcia terapii, co może niekorzystnie wpłynąć na stan zdrowia pacjenta. Finansowanie ATO w ramach chemioterapii zmniejszy ograniczenia proceduralne i tym samym poprawi dostępność pacjentów do leczenia. Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu trójtlenku arsenu poprawiłoby dostęp do jedynej zalecanej opcji terapeutycznej rAPL. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie trójtlenku arsenu w populacji pacjentów z rAPL.

Wnioski [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 Wpływ finansowania ATO na budżet płatnika publicznego należy rozważyć w świetle aspektów społecznych związanych z terapią chorób rzadkich, tj. niewielką liczbą opcji terapeutycznych, ograniczoną wiedzą i doświadczeniami lekarzy, [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

1. WPROWADZENIE

1.1. Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków, jakie będzie musiał ponieść płatnik publiczny (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych trójtlenku arsenu (Trisenox®) w ramach chemioterapii, w terapii pacjentów z oporną lub nawrotową ostrą białaczką promielocytową (rAPL).

1.2. Stan aktualny

Trójtlenek arsenu (ATO) jest finansowany w ramach chemioterapii niestandardowej. [REDACTED]

Z punktu widzenia wytycznych prowadzenia terapii APL, w chwili obecnej nie istnieje równorzędna opcja terapeutyczna do ATO w drugiej linii leczenia (po nawrocie APL lub w przypadku oporności na terapię pierwszej linii). Wskazuje się co prawda możliwość stosowania schematów opartych na chemioterapii (CT) i kwasie all-trans retinowym (ATRA), jednak podkreśla się, iż ATO jest preferowaną opcją w leczeniu pacjentów z rAPL. [1]

Wobec niedostępności ATO (brak finansowania bądź też ograniczenia w dostępie wynikające z procedur finansowania w ramach chemioterapii niestandardowej) można spodziewać się, iż schematy CT + ATRA stosowane będą jako alternatywa do braku leczenia. Biorąc po uwagę wszystkie powyższe fakty, w analizie wpływu na budżet uwzględniono stosowanie schematów CT + ATRA u pacjentów, u których nie jest prowadzona terapia ATO. Rozważono wyłącznie schematy uwzględnione w analizie ekonomicznej [2]: schematy indukcji i konsolidacji remisji na podstawie protokołu *European APL Group* oraz grupy PETHEMA, które stosowane są w pierwszej linii leczenia APL. Szczegółowe informacje dotyczące tych schematów (substancje czynne, sposób dawkowania, liczbę dni podania leków w cyklu) przedstawiono w kolejnych tabelach (Tabela 1, Tabela 2).

Tabela 1.
Schematy indukcji remisji stosowane w pierwszej linii leczenia APL

Nazwa schematu – indukcja remisji	Substancja czynna	Droga podania	Dawka	Jednostka	Liczba podań w indukcji remisji
<i>European APL Group</i> [3]	Cytarabinum	i.v.	200	mg/m ² /d	7
	Daunorubicinum	i.v.	60	mg/m ² /d	3
	Tretinoinum	p.o.	45	mg/m ² /d	30–90 ^a
AIDA [4]	Idarubicin	i.v.	12	mg/m ² /d	4
	Tretinoinum	p.o.	45	mg/m ² /d	30–90 ^a

a) do osiągnięcia remisji, min. 30 dni, max. 90 dni

Tabela 2.
Schematy konsolidacji remisji stosowane w pierwszej linii leczenia APL

Nazwa schematu	Numer cyklu	Substancja czynna	Droga podania	Dawka	Jednostka	Liczba podań w jednym cyklu konsolidacji
<i>European APL Group</i> [3]	1	Daunorubicinum	i.v.	60	mg/m ² /d	3
		Cytarabinum	i.v.	200	mg/m ² /d	7
	2	Daunorubicinum	i.v.	45	mg/m ² /d	3
		Cytarabinum	i.v.	1000	mg/m ² /12h	8
PETHEMA, grupa niskiego ryzyka [4] ^a	1	Idarubicin	i.v.	5	mg/m ² /d	4
		Tretinoinum	p.o.	45	mg/m ² /d	15
	2	Mitoxantronum	i.v.	10	mg/m ² /d	3
		Tretinoinum	p.o.	45	mg/m ² /d	15
	3	Idarubicin	i.v.	12	mg/m ² /d	1
		Tretinoinum	p.o.	45	mg/m ² /d	15
PETHEMA, grupa umiarkowanego ryzyka [4] ^a	1	Idarubicin	i.v.	7	mg/m ² /d	4
		Tretinoinum	p.o.	45	mg/m ² /d	15
	2	Mitoxantronum	i.v.	10	mg/m ² /d	3
		Tretinoinum	p.o.	45	mg/m ² /d	15
	3	Idarubicin	i.v.	12	mg/m ² /d	2
		Tretinoinum	p.o.	45	mg/m ² /d	15
PETHEMA, grupa wysokiego ryzyka [4] ^a	1	Idarubicin	i.v.	5	mg/m ² /d	4
		Cytarabinum	i.v.	1000	mg/m ² /d	4
		Tretinoinum	p.o.	45	mg/m ² /d	15
	2	Mitoxantronum	i.v.	10	mg/m ² /d	5
		Tretinoinum	p.o.	45	mg/m ² /d	15
	3	Idarubicin	i.v.	12	mg/m ² /d	1
Cytarabinum		i.v.	450	mg/m ² /d	4	
		Tretinoinum	p.o.	45	mg/m ² /d	15

a) W badaniu grupy PETHEMA kolejno 22%, 53% i 25% pacjentów zakwalifikowano do grupy o niskim, umiarkowanym i wysokim ryzyku. Odsetki te wykorzystano do wyznaczenia średniego kosztu terapii wg protokołu PETHEMA.

1.3. Założenia analizy

Zdefiniowano dwa scenariusze:

- istniejący, w którym ATO finansowane jest w ramach chemioterapii niestandardowej,
- nowy, w którym ATO finansowany będzie w ramach chemioterapii.

W każdym ze scenariuszy określono liczbę pacjentów stosujących ATO i inne schematy terapeutyczne, a także wyznaczono całkowite wydatki płatnika publicznego. Następnie porównano je w celu określenia jaki wpływ na budżet płatnika publicznego będzie miała pozytywna decyzja o finansowaniu ATO w ramach chemioterapii w leczeniu rAPL.

[REDACTED]

[REDACTED] W scenariuszu nowym rozpowszechnienie przyjęto na poziomie 100%, tzn. założono, że wszyscy pacjenci z rAPL leczeni będą ATO. Założenie takie wydaje się uzasadnione faktem, że w wytycznych leczenia wskazuje się ATO jako preferowaną opcję w przypadku niepowodzenia leczenia pierwszej linii bądź nawrotu APL. [5]

Nie wzięto pod uwagę ewentualnych dodatkowych kosztów lub oszczędności, wynikających z potencjalnych różnic w skuteczności, czy bezpieczeństwie pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi, a także kosztów wynikających z monitorowania stanu zdrowia pacjentów.

W analizie nie przedstawiono kosztów ponoszonych na trzecią fazę terapii (przeszczep szpiku kostnego lub podtrzymanie indukacji), ponieważ trójtlenek arsenu nie jest wskazany w tej fazie leczenia.

Przy obliczeniach wpływu na budżet nie uwzględniono śmiertelności.

1.4. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej

Oporna/nawrotowa APL jest ciężką chorobą rzadką, [REDACTED] Jest on finansowany w ramach chemioterapii niestandardowej. [REDACTED]

[REDACTED]. Należy zaznaczyć, iż zgodnie z wytycznymi prowadzenia terapii APL, nie ma obecnie równorzędnej opcji terapeutycznej do ATO w drugiej linii leczenia (po nawrocie APL lub w przypadku oporności na terapię zastosowaną w pierwszej linii). Wskazuje się co prawda możliwość stosowania schematów opartych na chemioterapii (CT) i kwasie all-trans retinowym (ATRA), jednak podkreśla się, iż ATO jest preferowaną opcją w leczeniu pacjentów z rAPL. [6]

Świadomość, wiedza i doświadczenia w terapii chorób rzadkich są na znacznie niższym poziomie w porównaniu z chorobami populacyjnymi, co stawia pacjentów z chorobami rzadkimi na gorszej pozycji już w momencie diagnozy. Terapia chorób rzadkich wymaga wysokich nakładów finansowych, które znacznie przekraczają możliwości przeciętnego pacjenta. W takim przypadku brak finansowania ze środków publicznych przeważnie oznacza brak dostępu do terapii. Zastosowanie u pacjentów chemioterapii niestandardowej wiąże się z koniecznością uzyskania indywidualnej zgody, co znacznie wydłuża czas do rozpoczęcia terapii, a więc ma negatywny wpływ na zdrowie pacjenta poprzez zmniejszenie szans na wyleczenie. Skutkować to może brakiem uzyskania odpowiedzi na rozpoczęte leczenie trójtlenkiem arsenu i koniecznością zastosowanie terapii zastępczych, generujących dodatkowe koszty.

Podjęcie decyzji o finansowaniu trójtlenku arsenu w ramach chemioterapii znacznie poprawiłoby dostęp do jedynej zalecanej i skutecznej opcji terapeutycznej opornej lub nawrotowej białaczki promielocytowej.

Na podstawie przeglądu systematycznego badań klinicznych dla preparatu Trisenox® [7] oceniono, że stosowanie trójtlenku arsenu prowadzi do remisji całkowitej średnio u 82% stosujących go pacjentów. Schematy zawierające ATO istotnie statystycznie zwiększają odsetek pacjentów z CR w porównaniu ze schematami ATRA, ATRA + CT. U pacjentów przyjmujących ATO w indukcji remisji ryzyko zgonu było istotnie statystycznie niższe w porównaniu z ATRA. W jednym badaniu odsetek zgonów wśród pacjentów leczonych kombinacją ARTA + CT był większy niż w grupie pacjentów leczonych ATO, ale w pozostałych pracach analiza porównawcza nie była możliwa. Śmiertelność w grupach ATO wynosiła średnio 28%. Wykazano również, że pacjenci leczeni ATO wykazują lepsze przeżycie całkowite w porównaniu z pacjentami leczonymi ATRA + CT. Profil bezpieczeństwa ATO jest zbliżony do schematów ATO + ATRA oraz ATRA + CT, różnice istotne statystycznie, zaobserwowano jedynie w odniesieniu do ryzyka infekcji, które w grupie ATO było mniejsze.

Wobec braku realnych alternatyw dla ATO, odmiennego mechanizmu działania od obecnie stosowanych opcji terapeutycznych oraz różnic w uzyskiwanych efektach zdrowotnych, zasadne jest utworzenie odrębnej grupy limitowej dla ATO.

1.5. Sposób przeprowadzenia analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Obliczenia wykonywano w programie MS Excel 2007.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono zgodnie z następującym schematem:

1. Zdefiniowano populację docelową a następnie oszacowano jej liczebności.
2. Wyznaczono koszty leków oraz ich podania.

3. Obliczono przewidywane roczne wydatki płatnika przy założeniu, że ATO będzie finansowany na takich samych zasadach jak obecnie, tj. w ramach chemioterapii niestandardowej (scenariusz istniejący).
4. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu trójtlenku arsenu ze środków publicznych w ramach chemioterapii.
5. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym, a wydatkami w scenariuszu istniejącym. Jeżeli wydatki inkrementalne przyjmują wartości ujemne – oznacza to oszczędności dla płatnika publicznego. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera oznacza to dodatkowe obciążenia dla płatnika publicznego.

2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

2.1. Oceniana interwencja

Trójtlenek arsenu (Trisenox®) wskazany jest w indukcji remisji i konsolidacji ostrej białaczki promielocytowej, charakteryzującej się translokacją t(15, 17) i/lub obecnością genu PML/RAR–alfa, po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby. Wcześniejsze leczenie powinno obejmować stosowanie retinoidu i chemioterapii. [8]

Mechanizm działania ATO nie został jeszcze całkowicie poznany. Obejmuje on powstawanie zmian morfologicznych i fragmentację kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA) charakterystyczne dla apoptozy w ludzkich komórkach białaczki promielocytowej NB4 *in vitro*. Ponadto trójtlenek arsenu powoduje uszkodzenie lub degradację białka fuzji białaczki promielocytowej/receptora kwasu retynowego (PML/RAR–alfa).

W schemacie leczenia indukującego remisję trójtlenek arsenu (ATO) należy podawać we wlewie dożylnym w stałej dawce 0,15 mg / kg masy ciała / dobę przez 1-2 godziny dziennie aż do osiągnięcia remisji w obrazie szpiku kostnego (poniżej 5% blastów obecnych w komórkowym szpiku kostnym bez śladów obecności komórek białaczkowych) [8]. W przypadku zaobserwowania reakcji naczynioruchowych czas trwania infuzji można wydłużyć do 4 godzin. Nie jest konieczne zakładanie cewnika do żyły centralnej. Pacjenci muszą być hospitalizowani podczas rozpoczęcia leczenia w związku z objawami choroby oraz w celu zapewnienia odpowiedniego monitorowania. Remisja powinna być osiągnięta najpóźniej w 50 dniu leczenia, w przeciwnym wypadku należy przerwać podawanie. [8]

Leczenie konsolidujące należy rozpocząć od 3 do 4 tygodni po zakończeniu leczenia indukującego. ATO należy podawać dożylnie w dawce 0,15 mg / kg masy ciała / dobę, 25 dawek (5 dni podania + 2 dni przerwy przez 5 tygodni) [8]. Podawanie ATO w konsolidacji nie wymaga ciągłej hospitalizacji. [10]

Procedura leczenia APL z zastosowaniem ATO obejmuje jedynie indukcję oraz konsolidację remisji. [8] (Tabela 3)

Tabela 3.
Schemat dawkowania trójtlenku arsenu

Etap leczenia	Droga podania	Dawka dobową	Liczba podań
Indukcja	dożylnie	0,15 mg/kg	do osiągnięcia remisji, max. 50 dni
Konsolidacja	dożylnie	0,15 mg/kg	25 (5 tygodni)

2.2. Alternatywne interwencje

Zgodnie z wytycznymi leczenia APL trójtlenek arsenu jest w chwili obecnej najlepszą dostępną opcją terapeutyczną [1]. Wytyczne *LeukemiaNet* wskazują, iż jako leczenie ratunkowe można wprowadzić stosować terapię skojarzoną CT + ATRA, jednak ATO pozostaje lekiem pierwszego wyboru w nawrocie choroby. Z uwagi na charakter choroby i jednoznacznie niekorzystne rokowanie w przypadku zaniechania leczenia, należy się spodziewać, że w przypadku nawrotu lub nieskuteczności ATRA oraz niedostępności ATO, podjęta zostanie próba uzyskania remisji za pomocą schematów stosowanych w pierwszej linii. W świetle obowiązujących wytycznych taka terapia nie będzie jednak optymalna i będzie raczej zastosowana jako alternatywa do braku leczenia niż jako terapia równorzędna ATO.

W analizie ekonomicznej, w związku z brakiem bezpośrednich komparatorów dla ATO, schemat leczenia z wykorzystaniem ATO porównano ze schematami stosowanymi w indukcji i konsolidacji remisji w pierwszej linii leczenia APL. W analizie wpływu na budżet przyjęto identyczne założenie o schematach stosowanych w przypadku niedostępności ATO; rozważono dwa protokoły leczenia stosowane w pierwszej linii: *European APL Group* oraz *PETHEMA*, które zostały szczegółowo opisane w rozdziale 1.2. Przyjęto, że protokoły te stosowane są z taką samą częstotliwością.

Analiza wpływu na budżet nie zakłada stopniowego wypierania innych interwencji przez schemat z użyciem ATO. Z powodu małej licznej populacji docelowej oraz miejsca ATO w terapii rAPL założono, iż w przypadku włączenia ATO do wykazu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów wszyscy pacjenci z rAPL leczeni będą trójtlenkiem arsenu.

2.3. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Nie opracowano analizy z poszerzonej perspektywy płatnika (NFZ + pacjent), ze względu na fakt, iż przy aktualnie obowiązujących zasadach finansowania terapii pacjenci nie ponoszą kosztów związanych z leczeniem rAPL i tym samym perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą płatnika (NFZ + pacjenci).

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano przy założeniu, że trójtlenek arsenu będzie finansowany w ramach chemioterapii począwszy od 1 stycznia 2013 roku. Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym (2013–2015).

Każda analiza wpływu na budżet opracowywana jest przy założeniu określonej sytuacji prawnej i rynkowej, której zmiana (pojawienie się nowych schematów, zmiana zasad finansowania świadczeń medycznych, zmiana dostępności do świadczeń itd.) może przyczynić się do zmiany przewidywanych

wydatków płatnika. Im dłuższego horyzontu dotyczy prognoza wydatków tym oszacowania będą wiązać się z większą niepewnością, co należy mieć na uwadze przy interpretacji wyników analizy.

2.5. Populacja docelowa

Trójtlenek arsenu jest wskazany w terapii dorosłych pacjentów w indukcji i konsolidacji remisji ostrej białaczki promielocytowej po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby. Wcześniejsze leczenie powinno obejmować stosowanie retinoidu i chemioterapii (zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, ChPL, [8]). Populację docelową zdefiniowano zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym ATO.

Liczebność populacji docelowej wyznaczono na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) dot. prognozy liczby ludności Polski na lata 2013–2015, danych o zapadalności na APL z podziałem na wiek, uzyskanych ze szwedzkiego rejestru, a także danych o odsetku pacjentów z rAPL pochodzącym z tego samego źródła.

Zestawienie wykorzystanych danych, wartości parametrów oraz oszacowanie liczebności populacji przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 4). Szczegółową analizę źródeł danych przedstawiono w aneksie (rozdział 10.1).

Tabela 4.
Liczebność populacji docelowej

Parametr	Źródło danych	2013	2014	2015
Liczebność populacji Polski	GUS [11]	16-34: 11 mln	16-34: 10 mln	16-34: 10 mln
		35-54: 10 mln	35-54: 10 mln	35-54: 10 mln
		55-74: 8 mln	55-74: 9 mln	55-74: 9 mln
		75+: 3 mln	75+: 3 mln	75+: 3 mln
Zapadalność na APL	Rejestr szwedzki zachorowań na ostre białaczki (Lehmann 2011 [12])	Zapadalność na 100 000 os. / rok w zależności od wieku:		
		16-34: 0,0883		
		35-54: 0,1474		
		55-74: 0,1797		
		Średnio ok. 14 zachorowań rocznie na 10 mln os. dorosłych		

Aby ocenić wiarygodność wyników szwedzkiego rejestru przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie bazy MEDLINE w celu identyfikacji badań klinicznych, na podstawie których można by oszacować odsetek pacjentów z rAPL wśród APL. Odnaleziono 19 opracowań raportujących pożądane dane, w badaniach tych średnio 15% pacjentów kwalifikowało się do wdrożenia terapii 2.

linii (rAPL). W celu walidacji wyników w zakresie prognozy liczebności populacji docelowej oszacowano ponadto liczbę pacjentów z APL na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów oraz danych z rejestru amerykańskiego. Szczegóły zaprezentowano w aneksie (rozdział 10.1). Wpływ niepewności oszacowań parametrów populacyjnych na wyniki analizy został oszacowany w ramach analizy wrażliwości (por. rozdział 2.8).

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

Tabela 5.
Liczba pacjentów obecnie stosujących ATO

Liczba pacjentów z rAPL, u których zastosowano ATO	2008	2009	2010	2011
[REDACTED]	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■

W poniższej tabeli (Tabela 6) przedstawiono zestawienie liczebności rozważanych populacji.

Tabela 6.
Podsumowanie liczebności populacji

Populacja	2013	2014	2015
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■

2.6. Długość terapii

Długość terapii ATO oraz ATRA wyznaczono w analizie ekonomicznej [2]. W analizie wpływu na budżet przyjęto identyczne założenie co do czasu podawania leków, tzn. przeciętnie 35 dni ATO oraz 44 dni ATRA w indukcji remisji.

2.7. Kategorie kosztowe

W analizie wpływu na budżet uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty ATO,
- koszty substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów,
- koszty podania leków.

2.7.1. Trójtlenek arsenu

[Redacted text block]

Tabela 7.
Cena jednostkowa trójtlenku arsenu

Preparat	Cena zbytu netto	Cena zbytu brutto	Cena hurtowa 2013 (6% marża)	Cena hurtowa 2014–2015 (5% marża)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

2.7.2. Ceny substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów

[Redacted text block]

Tabela 8.
Koszty jednostkowe substancji czynnych sprowadzanych w ramach importu docelowego

Nazwa substancji czynnej	Cena [zł] – przetargi	Cena [zł] – katalog świadczeń dodatkowych
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

2.7.3. Podanie leków i hospitalizacja

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, likely detailing drug administration and hospitalization costs. The text is obscured by black bars.]

Tabela 10.
Koszty podania leków (sierpień 2012) [22, 23]

JGP	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Jednostka rozliczeniowa	Liczba punktów za jednostkę	Wycena 1 punktu	Koszt NFZ
I						
I						

JGP = Jednorodne Grupy Pacjentów

2.8. Analiza wrażliwości

Wpływ niepewności parametrów przyjętych w analizie na końcowe wyniki zbadano w analizie wrażliwości.

Kluczową zmienną wpływającą na wyniki analizy jest schemat chemioterapii stosowany w scenariuszu istniejącym. Ze względu na brak danych dotyczących częstości stosowania poszczególnych schematów, w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki uzyskane przy założeniu, że leczenie wszystkich pacjentów prowadzone jest zgodnie z protokołem *European APL Group* (minimalne koszty CT + ATRA) lub z protokołem *PETHEMA* (maksymalne koszty CT + ATRA).



Wyniki analizy wrażliwości zaprezentowano z rozdziale 4.

2.9. Zestawienie parametrów wykorzystywanych w analizie

Tabela 11.
Zestawienie parametrów wykorzystywanych w analizie

Parametr	Wartość w podstawowej analizie	Zakres zmienności w analizie wrażliwości
Liczebność populacji Polski	16-34: 11 mln 35-54: 10 mln 55-74: 8 mln 75+: 3 mln	-
Zapadalność na APL	Zapadalność na 100 000 os. / rok w zależności od wieku: 16-34: 0,0883 35-54: 0,1474 55-74: 0,1797 75+: 0,2277	-
Ceny alternatywnych interwencji		-
Koszt podania ATO	Rozdział 2.7	-
Koszt podania alternatywnych interwencji		-
Odsetek pacjentów, u których stosowany jest protokół European APL Group / PETHEMA	50% / 50%	100% / 0% 0% / 100%

3. WYNIKI

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono dla scenariusza istniejącego (ATO finansowany w ramach chemioterapii niestandardowej) i nowego (ATO finansowany w ramach chemioterapii). Oszacowanie liczebności populacji docelowej – liczbę pacjentów z rAPL – przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 12).

Tabela 12.
Liczba pacjentów z rAPL kwalifikujących się do stosowania ATO w kolejnych latach

Parametr	2013	2014	2015
[REDACTED]	█	█	█
[REDACTED]	█	█	█
[REDACTED]	█	█	█

3.1. Scenariusz istniejący

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 13.
Wydatki płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym

Kategoria kosztowa	2012	2013	2014	2015
[REDACTED]	█	█	█	█
[REDACTED]	█	█	█	█
[REDACTED]	█	█	█	█
[REDACTED]	█	█	█	█
[REDACTED]	█	█	█	█

3.2. Scenariusz nowy

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 14.
Wydatki płatnika publicznego w scenariuszu nowym

Kategoria kosztowa	2013	2014	2015
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.3. Wydatki inkrementalne

[REDACTED]

Tabela 15.
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego

Kategoria kosztowa	2013	2014	2015
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

W ramach analizy wrażliwości zbadano wpływ następujących parametrów na końcowe wyniki analizy:

- koszty CT + ATRA:
 - minimalne (protokół *European APL Group*),
 - maksymalne (protokół *PETHEMA*);
- odsetek rAPL wśród APL:
 - na podstawie odnalezionych badań klinicznych (15%).



Tabela 16.
Wyniki analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wydatki inkrementalne		
		2013	2014	2015

5. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

5.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku stosowania trójtłenku arsenu w leczeniu rAPL, monitorowania terapii, premedykacji oraz leczenia działań niepożądanych są analogiczne jak w przypadku stosowania alternatywnych schematów terapii (chemioterapie). Stosowanie trójtłenku arsenu nie wymaga żadnych dodatkowych środków ostrożności. W związku z tym ośrodki aktualnie prowadzące leczenie pacjentów z rAPL, będą w stanie prowadzić również terapię trójtłenkiem arsenu.

5.2. Aspekty etyczne i społeczne

Oporna/nawrotowa APL jest chorobą rzadką, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Świadomość, wiedza i doświadczenia w terapii chorób rzadkich są na znacznie niższym poziomie w porównaniu z chorobami populacyjnymi, co stawia pacjentów z chorobami rzadkimi na gorszej pozycji już w momencie diagnozy. Terapia chorób rzadkich wymaga wysokich nakładów finansowych, które znacznie przekraczają możliwości przeciętnego pacjenta. W takim przypadku brak finansowania ze środków publicznych przeważnie oznacza brak dostępu do terapii.

Dostęp do leków finansowanych w ramach chemioterapii niestandardowej jest ograniczony przez szereg barier o charakterze formalnym. Konieczność uzyskania indywidualnej zgody na leczenie powoduje wydłużenie czasu do rozpoczęcia terapii, co może niekorzystnie wpłynąć na stan zdrowia pacjenta. [24] Finansowanie ATO w ramach chemioterapii zmniejszy ograniczenia proceduralne i tym samym poprawi dostępność pacjentów do leczenia.

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu trójtłenku arsenu poprawiłoby dostęp do jedynej zalecanej opcji terapeutycznej rAPL. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie trójtłenku arsenu w populacji pacjentów z rAPL.

Tabela 17.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji polegającej finansowaniu trójtlenku arsenu u pacjentów z rAPL ze środków publicznych

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	W analizie efektywności klinicznej odnaleziono tylko jedno badanie randomizowane porównujące ATO z ATO + ATRA. Nie odnaleziono badań randomizowanych porównujących ATO z CT lub CT + ATRA. Wyniki badań nierandomizowanych wskazują jednak, że ATO istotnie częściej pozwala osiągnąć remisję całkowitą w porównaniu do CT ± ATRA, a także wydłużał przeżycie całkowite. W analizie ekonomicznej nie wyznaczono inkrementalnych współczynników kosztów efektywności, nie rozważano ponadto subpopulacji.
Czy występują grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej?	Najprawdopodobniej nie
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finansowanie trójtlenku arsenu pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń
Zaspakajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Wprowadzenie technologii pozwoli poszerzyć liczbę opcji terapeutycznych dla pacjentów
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem, wymaga jedynie zmian w odpowiednich rozporządzeniach Ministra Zdrowia.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżona do opcjonalnych metod leczenia
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Wprowadzenie tej metody terapeutycznej daje pacjentom i lekarzom dostęp do jedynej zalecanej opcji terapeutycznej rAPL.
Ryzyko niezaakceptowania postępowania przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie, gdyż technologia ta pod względem sposobu dawkowania, monitorowania jest zbliżona do alternatywnych opcji terapeutycznych
Możliwość powodowania lub zmiany stygmatyzacji	Zbliżona do opcjonalnych metod leczenia
Możliwość wywoływania lęku	Nazwa międzynarodowa leku może budzić u pacjentów lęk ze względu na obecność arsenu
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do opcjonalnych metod leczenia
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych.	Zbliżona do opcjonalnych metod leczenia
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie ATO	Zbliżona do opcjonalnych metod leczenia
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu ATO	Zbliżona do opcjonalnych metod leczenia
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Zbliżona do opcjonalnych metod leczenia
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Zbliżona do opcjonalnych metod leczenia

6. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Analiza wpływu na budżet określa wydatki jakie będzie musiał ponieść płatnik publiczny w latach 2013–2015 w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu trójtlenku arsenu w ramach chemioterapii. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wpływ finansowania ATO na budżet płatnika publicznego należy rozważyć w świetle aspektów społecznych związanych z terapią chorób rzadkich, tj. niewielką liczbą opcji terapeutycznych, ograniczoną wiedzą i doświadczeniami lekarzy, a także faktem, że przy wysokich kosztach leków [REDACTED] brak finansowania ze środków publicznych oznacza praktycznie brak dostępności do terapii.

7. OGRANICZENIA I Dyskusja

W analizie wpływu na budżet porównano aktualnie ponoszone wydatki na leczenie pacjentów z oporną/nawrotową ostrą białaczką promielocytową z wydatkami jakie musiałby ponieść płatnik publiczny w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu trójtlenku arsenu ze środków publicznych w ramach chemioterapii.

[REDACTED]

Wartość ta może pozornie wydawać się zaniżona w porównaniu z raportowanymi danymi o skuteczności leczenia, jednak należy wziąć pod uwagę, że nie uwzględnia ona pacjentów, u których leczenie zakończyło się niepowodzeniem ze względu na zgon pacjenta. [REDACTED]

[REDACTED]

Jedynymi polskimi danymi z jakimi można było walidować oszacowanie liczebności populacji docelowej to dane NFZ dotyczące wartości wykonanych świadczeń w zakresie chemioterapii. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W raporcie nie podano jednak czy przedstawione liczby pacjentów to osoby rozpoczynające terapię – wobec schematu leczenia podtrzymującego trwającego dwa lata istnieje


prawdopodobieństwo, że liczba pacjentów leczonych ATRA w danym roku kalendarzowym to skumulowana liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w trzech kolejnych latach – np. w 2010 roku leczona będzie grupa pacjentów rozpoczynająca terapię w tym roku, ale także grupa pacjentów, która rozpoczęła leczenie w 2009 roku i kontynuuje je w 2010 roku. W związku z brakiem bardziej szczegółowych danych, oszacowania przedstawione w niniejszym raporcie wydają się być bardziej wiarygodne – tym bardziej, że zostały potwierdzone przez 2 z 3 ekspertów biorących udział w procesie oceny raportu dla produktu Trisenox [13]. Niemniej jednak należy mieć na uwadze, że rzadkość choroby przyczynia się do dużej zmienności chorobowości z roku na rok, co zwiększa niepewność oszacowań.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Prosty rachunek kosztów uwzględniający z jednej strony nakłady ponoszone na badania nad nowymi technologiami, próby kliniczne niezbędne do zarejestrowania nowych cząsteczek, a z drugiej strony bardzo ograniczoną liczbę pacjentów dla której przeznaczony jest lek, wymusza często kalkulowanie cen na bardzo wysokim poziomie. [26] Finansowanie leków [REDACTED] z budżetu publicznego jest jedną z nielicznych metod zapewnienia chorym – których nie stać na samodzielne sfinansowanie terapii – dostępu do nowoczesnych metod leczenia.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2009; 113(9):1875–1891.
2. Szmurło D, Rutkowski J, Plisko R. Analiza ekonomiczna. Trójtlenek arsenu (Trisenox®) w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej. HTA Consulting 2011.
3. Adès L, Guerci A, Raffoux E, et al. Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy: the European APL Group experience. *Blood*. 2010; 115(9):1690–1696.
4. Sanz MA, Montesinos P, Rayón C, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome. *Blood*. 2010; 115(25):5137–5146.
5. European APL group of experts; European recommendation for salvage therapy of relapsed acute promyelocytic leukemia (APL) including arsenic trioxide (ATO). <http://www.leukemia-net.org/content/e58/e480/e7392/e7396/e6479/infoboxContent6480/APLrelapserecommendation121207.pdf> (30.8.2011).
6. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2009; 113(9):1875–1891.
7. Wojciechowski P, Gomułka-Piłat A, Gawęska M, et al. Analiza kliniczna trójtlenku arsenu w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej. Przegląd systematyczny. HTA Consulting 2012.
8. Trisenox. Charakterystyka produktu leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000388/WC500042844.pdf (18.8.2011).
9. 
10. European recommendation for salvage therapy of relapsed acute promyelocytic leukemia (APL) including arsenic trioxide (ATO). <http://www.leukemia-net.org/content/e58/e480/e7392/e7396/e6479/infoboxContent6480/APLrelapserecommendation121207.pdf> (22.9.2011).
11. Główny Urząd Statystyczny. Baza Demografia - Prognoza ludności. <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Prognoza.aspx> (30.8.2011).
12. Lehmann S, Ravn A, Carlsson L, et al. Continuing high early death rate in acute promyelocytic leukemia: a population-based report from the Swedish Adult Acute Leukemia Registry. *Leukemia: Official Journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K.* 2011; 25(7):1128–1134.
13. Trójtlenek arsenu - leczenie indukacja remisji i konsolidacja ostrej białaczki promielocytowej u dorosłych pacjentów, charakteryzującej się translokacją t (15;17) i (lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelotic Leucaemia - APL/ Retinoic-Acid Receptor - alpha - PML/RAR alfa) po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012/R-06-2012-Trisenox/AOTM-OT-431-7_Trisenox_APL.pdf (17.7.2012).
14. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=&ma=30664> (29.8.2012).
15. Zarządzenie Nr 43/2012/DGL - Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 lipca 2012 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=5011&szukana=chemioterapii> (16.8.2012).
16. Zamówienie publiczne nr 02/PN/11 złożone przez Zamojski Szpital Niepubliczny Sp. z o.o. <http://www.szpital.com.pl/index.php?co=przetargi&id=204> (19.8.2011).
17. Przetarg Dostawa produktów leczniczych - zamówienie publiczne nr 3820.34.2011 złożone przez Szpital Specjalistyczny Podkarpacki Ośrodek Onkologiczny w Brzozowie. <http://www.powiat-brzozowski.info/przetargi/Dostawa-produktow-leczniczych,1120> (19.8.2011).
18. Zamówienie publiczne nr 3820.34.2011 złożone przez Szpital Specjalistyczny Podkarpacki Ośrodek Onkologiczny w Brzozowie. http://www.szpital-brzozow.pl/zam_pub/2011/ogloszenia/2011_34-oglosz-dostawa_prod_leczn.doc (19.8.2011).

19. Zamówienie publiczne nr 37/2010 złożone przez Wielkopolskie Centrum Onkologii. <http://www.wco.pl/pl/zamowienia/szczegoly/351> (19.8.2011).
20. Zamówienie publiczne nr 16/2011 złożone przez Wielkopolskie Centrum Onkologii. <http://www.wco.pl/pl/zamowienia/szczegoly/490> (19.8.2011).
21. Charakterystyka produktu leczniczego: DepoCyte 50mg. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000317/WC500035649.pdf (13.7.2012).
22. Zarządzenie Nr 26/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4910> (13.7.2012).
23. Zarządzenie Nr 11/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4811&szukana=11%2F2012%2FDSOZ%2B> (16.8.2012).
24. Informacja prasowa z konferencji „Dostęp do leczenia onkologicznego w Polsce” z dn. 25 stycznia 2011 r. www.koalicjaonkologiczna.pl/attachments/092_informacja%20prasowa_Konferencja_25%2001.2011%20_strona.doc (3.10.2011).
25. Komunikat DGL - Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do grudnia 2011 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4835> (12.7.2012).
26. Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P, et al. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2007; 23(1):36–42.
27. Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. <http://epid.coi.waw.pl/krr/> (18.8.2011).
28. 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.
29. Soignet SL, Frankel SR, Douer D, et al. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001; 19(18):3852–3860.
30. Niu C, Yan H, Yu T, et al. Studies on treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide: remission induction, follow-up, and molecular monitoring in 11 newly diagnosed and 47 relapsed acute promyelocytic leukemia patients. *Blood*. 1999; 94(10):3315–3324.
31. Au WY, Lie AKW, Chim CS, et al. Arsenic trioxide in comparison with chemotherapy and bone marrow transplantation for the treatment of relapsed acute promyelocytic leukaemia. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2003; 14(5):752–757.
32. Hong S-D, Kim Y-K, Kim H-N, et al. Treatment outcome of all-trans retinoic acid/anthracycline combination chemotherapy and the prognostic impact of FLT3/ITD mutation in acute promyelocytic leukemia patients. *The Korean Journal of Hematology*. 2011; 46(1):24–30.
33. Liu Y-J, Wu D-P, Liang J-Y, et al. Long-term survey of outcome in acute promyelocytic leukemia: a single center experience in 340 patients. *Medical Oncology (Northwood, London, England)*. 2010;
34. Jeddi R, Ghédira H, Menif S, et al. Treatment of acute promyelocytic leukemia with PETHEMA LPA 99 protocol: a Tunisian single center experience. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*. 2010; 15(4):204–209.
35. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adults younger than 61 years: results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group. *Blood*. 2010; 116(17):3171–3179.
36. Pagnano KBB, de Carvalho Duarte G, Lorand-Metze I, et al. Treatment outcome of acute promyelocytic leukemia with modified aida protocol. *Advances in Hematology*. 2010; 2010:672137.
37. Oravcova I, Czako B, Demeckova E, et al. Treatment of newly diagnosed patients with acute promyelocytic leukemia with modified spanish treatment protocol. *Neoplasma*. 2010; 57(3):270–279.
38. Lengfelder E, Haferlach C, Saussele S, et al. High dose ara-C in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: long-term results of the German AMLCG. *Leukemia: Official Journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K.* 2009; 23(12):2248–2258.
39. Clavio M, Ghiso A, Ghiggi C, et al. Seventeen years of experience with ATRA-based therapy for acute promyelocytic leukaemia: long-term follow-up of patients treated at S. Martino Hospital, Genoa. *Oncology Reports*. 2009; 21(4):1045–1052.
40. Jácomo RH, Melo RAM, Souto FR, et al. Clinical features and outcomes of 134 Brazilians with acute promyelocytic leukemia who received ATRA and anthracyclines. *Haematologica*. 2007; 92(10):1431–1432.

41. de Botton S, Sanz MA, Chevret S, et al. Extramedullary relapse in acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy. *Leukemia: Official Journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K.* 2006; 20(1):35–41.
42. Ruiz-Argüelles GJ, Morales-Toquero A, Gómez-Rangel JD, et al. Treatment of acute promyelocytic leukemia: a single institution experience. *Revista De Investigación Clínica; Organo Del Hospital De Enfermedades De La Nutrición.* 2005; 57(3):415–419.
43. Schlenk RF, Germing U, Hartmann F, et al. High-dose cytarabine and mitoxantrone in consolidation therapy for acute promyelocytic leukemia. *Leukemia: Official Journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K.* 2005; 19(6):978–983.
44. Specchia G, Lo Coco F, Vignetti M, et al. Extramedullary involvement at relapse in acute promyelocytic leukemia patients treated or not with all-trans retinoic acid: a report by the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2001; 19(20):4023–4028.

9. SPIS TABEL I WYKRESÓW

Tabela 1.	Schematy indukcji remisji stosowane w pierwszej linii leczenia APL.....	9
Tabela 2.	Schematy konsolidacji remisji stosowane w pierwszej linii leczenia APL	9
Tabela 3.	Schemat dawkowania trójtlenku arsenu	13
Tabela 4.	Liczebność populacji docelowej.....	15
Tabela 5.	Liczba pacjentów obecnie stosujących ATO.....	16
Tabela 6.	Podsumowanie liczebności populacji.....	16
Tabela 7.	Cena jednostkowa trójtlenku arsenu	17
Tabela 8.	Koszty jednostkowe substancji czynnych sprowadzanych w ramach importu docelowego	17
Tabela 9.	Koszty jednostkowe substancji czynnych, na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia (aktualne na wrzesień 2012).....	18
Tabela 10.	Koszty podania leków (sierpień 2012) [22, 23].....	20
Tabela 11.	Zestawienie parametrów wykorzystywanych w analizie	21
Tabela 12.	Liczba pacjentów z rAPL kwalifikujących się do stosowania ATO w kolejnych latach	22
Tabela 13.	Wydatki płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym	22
Tabela 14.	Wydatki płatnika publicznego w scenariuszu nowym	23
Tabela 15.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego	23
Tabela 16.	Wyniki analizy wrażliwości.....	24
Tabela 17.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji polegającej finansowaniu trójtlenku arsenu u pacjentów z rAPL ze środków publicznych	26
Tabela 18.	Zachorowania na białaczkę szpikową w latach 1999–2008 na podstawie KRN.....	34
Tabela 19.	Prognozowana liczba zachorowań na białaczkę szpikową.....	35
Tabela 20.	Liczba pacjentów z APL na podstawie danych z KRN.....	36
Tabela 21.	Liczba pacjentów z APL na podstawie danych z rejestru szwedzkiego	37
Tabela 22.	Liczba pacjentów z rAPL na podstawie danych z rejestru szwedzkiego	38
Tabela 23.	Wyniki odnalezionych badań klinicznych.....	38
Wykres 1.	Prognoza liczby zachorowań na białaczkę szpikową	35
Wykres 2.	Zapadalność na APL wg danych z rejestru szwedzkiego	36

10. ANEKS

10.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla trójtlenku arsenu określono zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, a oszacowano w oparciu o dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [27] i wyniki rejestrów (Yamamoto 2008 [28], Lehmann 2011 [12]).

Polskie statystyki zachorowalności na nowotwory oparte są na X Rewizji Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10). Dane dostępne w KRN obejmują m.in. liczbę zachorowań na jednostki chorobowe posiadające 3-znakowy numer klasyfikacyjny. Liczba zachorowań na białaczki szpikowe (C92), do których należy ostra białaczka promielocytowa (C92.4), uwzględnia zarówno przypadki ostrej, jak i przewlekłej białaczki szpikowej.

W odnalezionych badaniach epidemiologicznych przedstawiony został podział białaczek na ostre i przewlekłe, a dopiero później wyodrębnione zostały ostre białaczki wg klasyfikacji FAB (francusko-amerykańsko-brytyjskiej), gdzie APL oznaczono sygnaturą M3.

W ramach aktualizacji analizy odnaleziono pracę opisującą wyniki szwedzkiego rejestru zachorowań na ostre białaczki, w których przedstawiono szczegółowe dane dotyczące zapadalności na APL (Lehmann 2011).

W dalszej części dokumentu porównano liczbę pacjentów z APL wynikającą z wykorzystania szwedzkich danych oraz liczbę pacjentów z APL wyznaczoną przez prognozę liczby zachorowań na białaczkę szpikową.

10.1.1. Liczba pacjentów z APL na podstawie danych z KRN

Liczbę zachorowań na białaczkę szpikową z KRN przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 18).

Tabela 18.
Zachorowania na białaczkę szpikową w latach 1999–2008 na podstawie KRN

Rozpoznanie	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
C92 białaczka szpikowa	872	890	899	895	1130	1113	1070	1046	1031	1015	1022

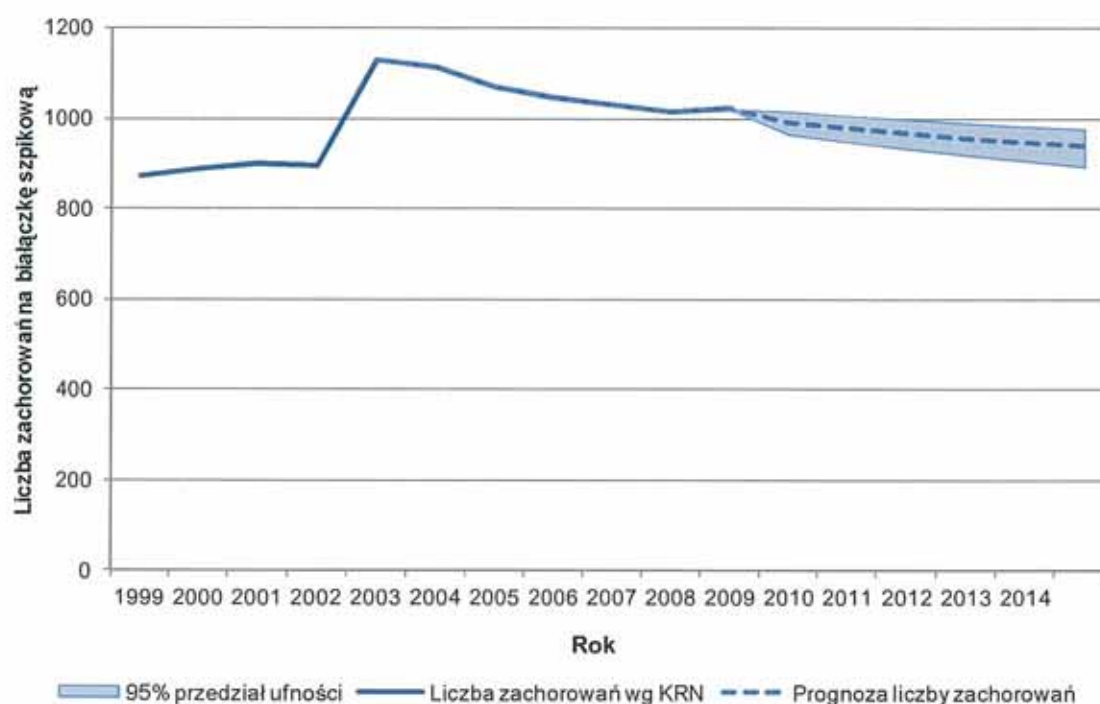
Do roku 2002 włącznie obserwowano względnie stałą liczbę nowych przypadków białaczki szpikowej. W 2003 roku nastąpił wzrost liczby zdiagnozowanych przypadków o ok. 25%. Od tego czasu liczba zachorowań na białaczkę szpikową systematycznie spada.

W związku z powyższym prognozę liczby nowych zachorowań na białaczkę szpikową przeprowadzono wyłącznie na podstawie danych z okresu 2003–2009, zakładając spadkowy trend logarytmiczny liczby rozpoznań. Liczbę pacjentów w latach 2010-2015 przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 19) i na wykresie (Wykres 1).

Tabela 19.
Prognozowana liczba zachorowań na białaczkę szpikową

Rok	Prognozowana liczba zachorowań na białaczkę	Dołna granica przedziału ufnosci	Górna granica przedziału ufnosci
2010	992	967	1018
2011	980	951	1009
2012	968	936	1001
2013	958	922	993
2014	948	909	986
2015	938	897	980

Wykres 1.
Prognoza liczby zachorowań na białaczkę szpikową



Kolejnym krokiem jest wyznaczenie liczby pacjentów z APL na podstawie danych o liczbie pacjentów z białaczką szpikową. W publikacji Yamamoto 2008, która została oparta o statystyki NAACCR (The North American Association of Central Cancer Registries), przedstawiono liczbę zachorowań na poszczególne rodzaje białaczek w USA w latach 1997-2002. Wśród 129 075 przypadków białaczki

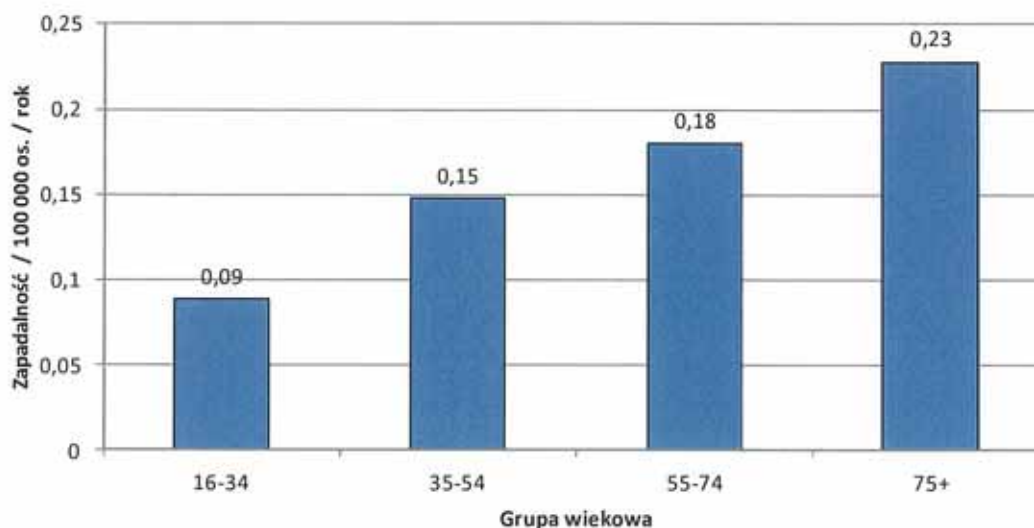
zdiagnozowano 52 224 zachorowania na białaczkę szpikową, w tym 1 929 zachorowań na APL (3,7% wszystkich białaczek szpikowych). Prognozowaną liczbę zachorowań na białaczkę szpikową przemnożono przez odsetek zachorowań na APL, wyniki zaprezentowano w kolejnej tabeli (Tabela 20).

Tabela 20.
Liczba pacjentów z APL na podstawie danych z KRN

10.1.2. Liczba pacjentów z APL na podstawie danych z rejestru szwedzkiego

W pracy Lehmann 2011 zaprezentowano roczną zapadalność na APL z podziałem na grupy wiekowe. Zapadalność wzrasta wraz z wiekiem i wynosi 0,9 przypadków rocznie na 100 000 osób w wieku 16-34 lat aż do 0,23 przypadków rocznie na 100 000 osób w wieku powyżej 75 lat (Wykres 2).

Wykres 2.
Zapadalność na APL wg danych z rejestru szwedzkiego



Oszacowanie liczby chorych na APL w Polsce przy uwzględnieniu struktury wiekowej populacji (dane Głównego Urzędu Statystycznego [11]) i wskaźników zapadalności ze szwedzkiego rejestru przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 21).

Tabela 21.
Liczba pacjentów z APL na podstawie danych z rejestru szwedzkiego

Grupa wiekowa	Zapadalność na APL na 100 000 os. na rok	Liczebność populacji Polski		
		2013	2014	2015
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
	■	■	■	■

10.1.3. Liczba pacjentów z APL – podsumowanie

W szwedzkim rejestrze ostrych białaczek u 105 spośród 3897 pacjentów z ostrymi białaczkami zdiagnozowano APL, co stanowi 2,7% wszystkich ostrych białaczek i 3,2% ostrych białaczek szpikowych (Lehmann 2011). Wartość ta jest nominalnie niższa od tej raportowanej w pracy Yamamoto 2008, a ponadto odnosi się do mniejszej populacji (w Yamamoto 2008 APL stanowiło 3,7% wszystkich białaczek szpikowych), w związku z czym należy się spodziewać, że wykorzystanie tego źródła danych skutkowałoby niższym oszacowaniem liczby pacjentów z APL. Szacując populację z wykorzystaniem współczynników zapadalności liczebność populacji jest jednak o ok. 30% wyższa od oszacowań na podstawie danych z KRN i badania Yamamoto 2008.

Jedną z przyczyn takiego stanu rzeczy może być różnica w strukturze białaczek między USA a Polską i wynikająca stąd niepoprawność odnoszenia APL do całości białaczek szpikowych, jednak ze względu na brak szczegółowych danych dla Polski trudno ocenić czy z tego właśnie wynikają różnice w oszacowaniach.

Spośród dwóch przedstawionych metod prognozy liczby pacjentów z APL, w analizie wpływu na budżet skorzystano z wyników uzyskanych na podstawie danych z rejestru szwedzkiego (46 pacjentów rocznie). Oszacowanie to jest bardziej konserwatywne.

10.1.4. Liczba pacjentów z rAPL

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci po niepowodzeniu leczenia lub z nawrotem choroby. Odsetek pacjentów z rAPL wśród APL wyznaczono na podstawie rejestru szwedzkiego, gdyż wydaje się on być najbardziej wiarygodnym źródłem danych o przebiegu choroby (niewyselekcjonowana populacja leczona w warunkach praktyki klinicznej). Ponadto dane z pracy Lehmann 2011 umożliwiają uwzględnienie informacji o przeżyciu pacjentów. Dla porównania, w innych pracach [29–31] raportuje się często odsetek pacjentów, u których nie osiągnięto remisji, przy czym w tym odsetku mogą zawierać się także pacjenci, którzy zmarli w trakcie indukcji remisji i którzy z oczywistych względów

nie będą kwalifikować się do leczenia drugiej linii. Wykorzystanie takich danych powoduje zatem zawyżenie odsetka pacjentów z rAPL.

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

Tabela 22.
Liczba pacjentów z rAPL na podstawie danych z rejestru szwedzkiego

Parametr	2013	2014	2015
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W celu walidacji powyższego oszacowania przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie bazy MEDLINE w celu zidentyfikowania badań klinicznych, w których oceniano skuteczność leczenia pierwszej linii pacjentów z APL. W kolejnej tabeli (Tabela 23) zestawiono wyniki odnalezionych badań: liczbę pacjentów, liczbę osób u których osiągnięto remisję, liczbę zgonów w trakcie indukcji remisji, a także liczbę nawrotów. Dla każdego badania wyznaczono jaki odsetek wszystkich pacjentów stanowili chorzy z rAPL, którzy potencjalnie kwalifikują się do wdrożenia kolejnej linii leczenia. Średnia ze wszystkich badań wyniosła 15%. Różnica między danymi skumulowanymi a wynikami szwedzkiego rejestru wynika z różnicy w liczbie zgonów w trakcie indukcji remisji: 29% vs 9% dla danych skumulowanych. Autorzy publikacji Lehmann 2011 dostrzegają te różnice i podejrzewają, że mogą one wynikać z charakteru rejestru, w którym uwzględniani są pacjenci niezależnie od ich stanu zdrowia, w szczególności więc też pacjenci starsi lub z chorobami współistniejącymi wykluczającymi możliwość udziału w badaniach klinicznych.

[REDACTED]
[REDACTED]

Tabela 23.
Wyniki odnalezionych badań klinicznych

Badanie	Liczba pacjentów	Liczba pacjentów, u których osiągnięto remisję	Liczba zgonów w trakcie indukcji remisji	Liczba pacjentów z oporną APL	Liczba nawrotów	rAPL / APL
Lehmann 2011 [12]	105	73 (70%)	30 (29%)	2 (1%)	12/73 (16%)	13%
Hong 2011 [32]	53	45 (85%)	7 (13%)	1 (2%)	4/45 (9%)	9%
Liu 2010 [33]	340	288 (85%)	50 (15%)	2 (0%)	42/288 (15%)	13%

Badanie	Liczba pacjentów	Liczba pacjentów, u których osiągnięto remisję	Liczba zgonów w trakcie indukcji remisji	Liczba pacjentów z oporną APL	Liczba nawrotów	rAPL / APL
Jeddi 2010 [34]	39	33 (85%)	6 (15%)	0 (0%)	1/33 (3%)	3%
Lo-Coco 2010 [35]	636	600 (94%)	35 (6%)	1 (0%)	154/600 (26%)	24%
Lo-Coco 2010 [35]	445	420 (94%)	25 (6%)	0 (0%)	33/420 (8%)	7%
Pagnano 2010 [36]	19	11 (58%)	8 (42%)	0 (0%)	0/11 (0%)	0%
Sanz 2010 [4]	402	372 (93%)	30 (7%)	0 (0%)	21/372 (6%)	5%
Oravcova 2009 [37]	32	29 (91%)	3 (9%)	0 (0%)	2/29 (7%)	6%
Ades 2010 [3]	576	533 (93%)	42 (7%)	1 (0%)	142/533 (27%)	25%
Lengfelder 2009 [38]	142	131 (92%)	11 (8%)	0 (0%)	9/131 (7%)	6%
Clavio 2009 [39]	79	75 (95%)	3 (4%)	1 (1%)	10/75 (13%)	14%
Jácomo 2007 [40]	134	91 (68%)	43 (32%)	0 (0%)	3/91 (3%)	2%
Botton 2005 [41]	413	381 (92%)	31 (8%)	1 (0%)	75/381 (20%)	18%
Botton 2005 [41]	123	109 (89%)	12 (10%)	2 (1%)	8/109 (7%)	8%
Ruiz-Argüelles 2005 [42]	14	13 (93%)	1 (7%)	0 (0%)	2/13 (15%)	14%
Schlenk 2005 [43]	82	72 (88%)	10 (12%)	0 (0%)	10/72 (14%)	12%
Specchia 2001 [44]	790	740 (94%)	47 (6%)	3 (0%)	131/740 (18%)	17%
Razem	4424	4016 (91%)	394 (9%)	37 (1%)	659/4016 (16%)	15%