

**Azacytydyna (Vidaza®) w terapii
zespołów mielodysplastycznych, ostrej
białaczki szpikowej i przewlekłej
białaczki mielomonocytovej**

Analiza wpływu na budżet płatnika



Warszawa

Marzec 2013

Autorzy raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy:

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

Adres do korespondencji:

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

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Celgene Sp. z o.o.

ul. Królowej Marysieńki 74, 02-954 Warszawa

tel.: +48 22 550 37 00, fax: +48 22 550 37 11

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

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



Spis treści

Spis treści	4
Skróty i akronimy.....	7
Streszczenie.....	8
1. Analiza problemu decyzyjnego.....	11
1.1 Tło kliniczne.....	11
1.2 Obecna praktyka kliniczna	13
1.2.1 MDS.....	13
1.2.2 CMML.....	14
1.2.3 AML	14
1.3 Azacytydyna.....	15
1.4 Stan finansowania.....	16
2. Cel analizy	17
3. Metodyka.....	19
3.1 Populacja.....	20
3.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	20
3.1.1.1 MDS.....	21
3.1.1.2 CMML.....	25
3.1.1.3 AML.....	26
3.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku	31
3.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	32
3.2 Założenia modelu analizy	33
3.2.1 Liczba pacjentów objętych leczeniem w kolejnych latach.....	34
3.2.2 Prawdopodobieństwo przeżycia	36
3.2.3 Prawdopodobieństwo kontynuacji leczenia	42
3.3 Analizowane koszty	46
3.3.1 Koszty leków.....	46
3.3.1.1 Koszt azacytydyny	46

3.3.1.2	Koszt chemioterapii w niskich dawkach (LDC).....	46
3.3.1.3	Koszt chemioterapii w standardowych dawkach (SDC).....	48
3.3.1.4	Koszt najlepszego leczenia podtrzymującego (BSC).....	51
3.3.2	Koszty podania.....	51
3.3.3	Koszty monitorowania.....	52
3.3.4	Koszty leczenia działań niepożądanych.....	52
3.3.4.1	Leczenie szpitalne.....	53
3.3.4.2	Leczenie ambulatoryjne.....	55
3.4	Zużycie zasobów	57
3.4.1	Leki	57
3.4.1.1	Azacytydyna.....	57
3.4.1.2	Chemioterapia w niskich dawkach (LDC).....	57
3.4.1.3	Standardowa chemioterapia (SDC).....	57
3.4.2	Przetoczenia elementów morfotycznych	60
3.4.3	Zdarzenia niepożądane.....	60
3.4.3.1	Leczenie ambulatoryjne.....	61
3.4.3.2	Leczenie szpitalne	62
3.4.4	Podanie leczenia.....	62
3.4.5	Monitorowanie leczenia	62
3.5	Definicje scenariuszy	63
3.6	Horyzont analizy.....	64
3.7	Perspektywa analizy	64
4	Wyniki	65
4.1	Szacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii.	65
4.2	Scenariusze obecne.....	67
4.3	Scenariusze nowe.....	68
4.3.1	Scenariusz najbardziej prawdopodobny	68
4.3.2	Scenariusz minimalny.....	69



4.3.3 Scenariusz maksymalny	70
5 Aspekty społeczne i etyczne	72
6 Podsumowanie i wnioski	75
Aneks 1. Krzywe przeżycia pacjentów	77
Spis tabel.....	81
Spis rysunków.....	84
Piśmiennictwo	85

Skróty i akronimy

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AML	Ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myeloid leukemia</i>)
Aza	Azacytydyna
BSC	Leczenie podtrzymujące (ang. <i>best supportive care</i>)
CMML	Przewlekła białaczka mielomonocytowa (ang. <i>chronic myelomonocytic leukemia</i>)
FAB	Francusko-amerykańsko-brytyjska skala (ang. <i>French-American-British</i>)
IPSS	Międzynarodowy Punktowy Systemem Rokowniczy (ang. <i>International Prognostic Scoring System</i>) – rodzaj systemu kwalifikacyjnego w przypadku MDS
LDC	Chemioterapia w niskich dawkach (ang. <i>low dose chemotherapy</i>)
SDC	Chemioterapia w standardowych dawkach (ang. <i>standard dose chemotherapy</i>)
MDS	Zespoły mielodysplastyczne (ang. <i>myelodysplastic syndromes</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)



Streszczenie

Analiza problemu decyzyjnego

Zespoły mielodysplastyczne (MDS), klasyfikowane wg ICD-10 jako D46, stanowią zróżnicowaną grupę zaburzeń hematologicznych, w których szpik kostny funkcjonuje w sposób nieprawidłowy i produkowana jest niewystarczająca liczba dojrzałych komórek krwi. Zarówno czerwone krwinki, białe krwinki, jak i płytki krwi mogą być objęte MDS, co może skutkować zagrażającą życiu chorobą, niedokrwistością i zwiększonym ryzykiem krwawienia oraz infekcji. MDS ma wpływ na jakość życia pacjentów ze względu na wyniszczające objawy, takie jak zmęczenie i duszność, schematy leczenia obejmujące hospitalizacje związane z wlewami dożylnymi leków i transfuzjami krwi oraz powikłania, takie jak ciężkie infekcje.

Przewlekła białaczka mielomonocytoza (CMML) stanowi klonalną chorobę układu krwiotwórczego, która charakteryzuje się przewlekłą monocytózą we krwi obwodowej, nieobecnością chromosomu Ph i zmutowanego genu BCR/ABL oraz blastozą szpiku $\leq 20\%$. Zwiększony odsetek blastów we krwi obwodowej oraz w szpiku jest związany ze zwiększonym ryzykiem transformacji do ostrej białaczki szpikowej.

Ostra białaczka szpikowa (AML) to nowotwór złośliwy układu białokrwinkowego. Jest to heterogenna grupa schorzeń. Charakteryzują się one obecnością klonu stransformowanych komórek, wywodzących się z wczesnych stadiów mielopozy. Te komórki są dominujące w szpiku oraz we krwi i tworzą nacieki w obrębie różnych narządów. Przebieg kliniczny jest ciężki. W przypadku niezastosowania odpowiedniego leczenia, ostre białaczki w ciągu kilku tygodni prowadzą do zgonu z powodu powikłań choroby, głównie infekcyjnych oraz krwotocznych.

Cel pracy

Przedmiotem niniejszej analizy było oszacowanie wpływu na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) związanego z refundacją preparatu azacytydyny (Vidaza®) w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołami o pośrednim-2 i wysokim stopniu ryzyka wg klasyfikacji IPSS, ostrą białaczką szpikową z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) oraz przewlekłą białaczką mielomonocytozą z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych w ramach katalogu chemioterapii standardowej.

Metody

Przeprowadzono analizę scenariuszową uwzględniającą scenariusz obecny oraz scenariusze nowe: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny. Analizę przeprowadzono dla 2-letniego horyzontu czasowego. W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów: (i) koszty leków, (ii) koszty monitorowania leczenia, (iii) koszty leczenia działań niepożądanych, (iv) koszty podania leczenia, (v) koszty leczenia podtrzymującego. W szacunkach wykorzystano model ekonomiczny, w którym pacjenci otrzymują jeden z czterech sposobów leczenia: najlepsza opieka podtrzymująca (BSC); chemioterapia w niskich dawkach (LDC); chemioterapia w standardowych dawkach (SDC); azacytydyna (AZA). W modelu uwzględniono dwa parametry kliniczne: prawdopodobieństwo przeżycia oraz prawdopodobieństwo kontynuacji leczenia. Dane dotyczące wartości opisanych parametrów prawdopodobieństw dla poszczególnych schematów terapii zaczerpnięto z badania AZA-001. Liczebność populacji docelowej szacowano w oparciu o dane epidemiologiczne z Polski i Europy, opinie ekspertów klinicznych oraz rzeczywiste dane sprzedażowe azacytydyny na rynku polskim.

Wyniki

[Redacted content]



Wnioski

Analiza wykazała umiarkowany wpływ na budżet związany z refundacją produktu Vidaza® w zarejestrowanych wskazaniach. Należy podkreślić, że rzeczywiste roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku będą prawdopodobnie niższe od oszacowanych. Świadczy o tym przeszacowanie aktualnych kosztów refundacji azacytydyny o około 15-20% (oszacowano na podstawie danych sprzedażowych z 2012 roku – dane firmy Celgene). Prawdopodobne przeszacowanie kosztów finansowania azacytydyny ze środków publicznych w niniejszej analizie może wynikać z faktu, że analizę oparto na danych z badania klinicznego, w którym spodziewane zastosowanie do zaleceń lekarza jest wyższe niż w warunkach rzeczywistych (np. średnia liczba cykli leczenia azacytydyną w badaniu klinicznym i w modelu wynosiła 10,22, podczas gdy wg danych sprzedażowych dostarczonych przez Celgene, średnia liczba cykli na leczonego pacjenta wynosi w Polsce około 6).

1. Analiza problemu decyzyjnego


1.1 Tło kliniczne

Zespoły mielodysplastyczne (MDS), klasyfikowane wg ICD-10 jako D46, stanowią zróżnicowaną grupę zaburzeń hematologicznych, w których szpik kostny funkcjonuje w sposób nieprawidłowy i produkowana jest niewystarczająca liczba dojrzałych komórek krwi. Zarówno czerwone krwinki, białe krwinki, jak i płytki krwi mogą być objęte MDS, co może skutkować zagrażającą życiu chorobą, niedokrwistością i zwiększonym ryzykiem krwawienia oraz infekcji. MDS ma wpływ na jakość życia pacjentów ze względu na wyniszczające objawy, takie jak zmęczenie i duszność, schematy leczenia obejmujące hospitalizacje związane z wlewami dożylnymi leków i transfuzjami krwi oraz powikłania, takie jak ciężkie infekcje.¹

MDS dzieli się za pomocą następujących systemów klasyfikacji: Międzynarodowego Punktowego Systemu Rokowniczego (IPSS), systemu francusko-amerykańsko-brytyjskiego (FAB) oraz systemu Światowej Organizacji Zdrowia (WHO). Na podstawie proporcji komórek białaczkowych (lub blastów), obecności nieprawidłowości chromosomu 7 oraz obecności cytopenii krwi IPSS klasyfikuje MDS jako: niskiego ryzyka, średniego-1 ryzyka, średniego-2 ryzyka lub wysokiego ryzyka. Szacuje się, że wyższe podgrupy ryzyka MDS (średniego-2 i wysokiego ryzyka) stanowią odpowiednio około 22% i 7% w populacji MDS. System FAB dzieli MDS na pięć podgrup, w tym przewlekłą białaczkę mielomonocytową (CMML), która charakteryzuje się dużą liczbą białych krwinek we krwi i szpiku kostnym. System WHO, który dzieli MDS na osiem podgrup, nie klasyfikuje CMML jako rodzaju MDS, ale umieszcza go w ramach nowej kategorii zespołów mielodysplastycznych-mieloproliferacyjnych.¹

MDS są związane ze zwiększonym ryzykiem transformacji do ostrej białaczki szpikowej (AML). AML jest postępującą formą MDS charakteryzującą się szybko rosnącym rakiem krwi i szpiku kostnego. U około 30% pacjentów z MDS rozwinię się AML.¹

Przebieg MDS jest zależny od typu choroby. Wczesne postaci, tj. RA, RARS, RCMD mogą na początku przebiegać bezobjawowo. U większości chorych pojawiają się objawy niedokrwistości. Nasilona niedokrwistość prowadzi do niewydolności serca oraz niedotlenienia ogólnego układu nerwowego i innych narządów. Niezbędne częste przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych prowadzą do nadmiernej ilości żelaza w organizmie. U niektórych chorych pojawia się skaza krwotoczna małopłytkowa i zakażenia wskutek neutropenii. Chorzy na wczesne postaci MDS często umierają z powodu ciężkich zakażeń lub krwawień.⁵ W przypadku zaawansowanych postaci MDS niedokrwistość występuje bardzo często, zazwyczaj jest bardziej nasilona, częściej pojawia się współistniejąca małopłytkowość z objawami skazy krwotocznej oraz neutropenia. Częściej i w krótszym czasie, wynoszącym około kilku miesięcy, dochodzi



do transformacji w ostrą białaczkę. Ostra białaczka rozwijająca się wtórnie do MDS jest trudniejsza do wyleczenia niż AML powstała *de novo*.⁵

Przewlekła białaczka mielomonocykowa (CMML) stanowi klonalną chorobę układu krwiotwórczego, która charakteryzuje się przewlekłą monocytosą we krwi obwodowej, nieobecnością chromosomu Ph i zmutowanego genu BCR/ABL oraz blastoszą szpiku $\leq 20\%$.²

Przebieg naturalny choroby jest zależny od jej stopnia zaawansowania (CMML-1 lub -2). Ryzyko progresji do ostrej białaczki szpikowej (AML) wynosi około 15-30%. Czas przeżycia chorych mieści się średnio w zakresie 1-100 miesięcy, a mediana czasu przeżycia wynosi od 20 do 40 miesięcy.²

Chemioterapia rzadko jest w stanie doprowadzić do całkowitej remisji choroby. Wyjątek stanowią pacjenci z rearanżacją PDGFRB.²

Zwiększony odsetek blastów we krwi obwodowej oraz w szpiku jest związany ze zwiększonym ryzykiem transformacji do ostrej białaczki szpikowej. Ryzyko to jest większe w przypadku mieloproliferacyjnej postaci przewlekłej białaczki mielomonocykowej.¹

Ostra białaczka szpikowa (AML) to nowotwór złośliwy układu białokrwinkowego. Jest to heterogenna grupa schorzeń. Charakteryzują się one obecnością klonu stransformowanych komórek, wywodzących się z wczesnych stadiów mielopozy. Te komórki są dominujące w szpiku oraz we krwi i tworzą nacieki w obrębie różnych narządów.³

Klon białaczkowy powstaje na skutek transformacji komórki macierzystej lub wczesnych komórek progenitorowych. W efekcie zablokowania procesu różnicowania i dojrzewania może on wykazywać znaczną różnorodność cech morfocytochemicznych, immunofenotypowych, cytogenetycznych i molekularnych. Źródłem transformacji prowadzącej w efekcie do powstania samoodtworzającego się klonu komórek białaczkowych jest kilka współdziałających ze sobą mechanizmów etiopatogenetycznych.³

Przebieg kliniczny jest ciężki. W przypadku niezastosowania odpowiedniego leczenia, ostre białaczki w ciągu kilku tygodni prowadzą do zgonu z powodu powikłań choroby, głównie infekcyjnych oraz krwotocznych.³

Największe prawdopodobieństwo wyleczenia mają osoby w wieku < 60 . roku życia, z korzystnymi zmianami cytogenetycznymi, bez obciążających zmian molekularnych, u których leczenie indukujące szybko spowodowało CR oraz u których brak jest zmian pozaszpikowych.³

1.2 Obecna praktyka kliniczna

1.2.1 MDS

Jedyną metodą zapewniającą wyleczenie w przypadku MDS jest allogeniczne przeszczepienie komórek hematopoetycznych.⁵

Alternatywne metody terapii, w przypadku pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu szpiku to:

- chemioterapia:
 - chemioterapia intensywna skojarzona
 - stosuje się schematy chemioterapii indukcyjnej podawanej w ostrej białaczce szpikowej: arabinozyd cytozyny (Ara-C) 100-200 mg/m² w ciągłym wlewie i.v. przez 7 dni z daunorubicyną 45-60 mg/m² przez 3 dni; u chorych > 60. r.ż. stosuje się mniejsze dawki daunorubicyny (45 mg/m² przez 2 dni) i Ara-C przez 5 dni lub inne schematy chemioterapii stosowane w leczeniu AML u osób starszych;⁵
 - chemioterapia małymi dawkami Ara-C
 - zalecana w przypadku chorych z przeciwwskazaniami do intensywnej chemioterapii skojarzonej.⁵
- leczenie wspomagające:
 - leczenie niedokrwistości;
 - erytropoetyna;
 - leczenie neutropenii i zakażenia;
 - leczenie małopłytkowości;
 - leki chelatujące żelazo, np. deferoksamina.
- inhibitory metylacji DNA (5-azacytydina, decytabina):
 - leki z tej grupy zmniejszają aktywność metylotransferazy DNA, powodują indukcję ponownej ekspresji kluczowych genów supresorowych guza i prawdopodobnie mają działanie cytostatyczne; dobre wyniki uzyskano w przypadku stosowania 5-azacytydyny; lek ten jest polecany chorym z pośrednim-2 lub dużym ryzykiem według klasyfikacji IPSS, którzy nie zakwalifikowali się do alo-HCT; lek ten wydłuża życie (również w przypadku chorych ze zmianami cytogenetycznymi chromosomu 7), wydłuża czas do progresji do AML, u 45% pacjentów powoduje uniezależnienie od przetoczeń KKCz i/lub KKP; całkowitą remisję uzyskuje 9-17% chorych na MDS.⁵



1.2.2 CMML

Przeszczepienie komórek krwiotwórczych można rozważyć w przypadku młodych chorych, którzy mają dawcę zgodnego w układzie HLA. W przypadku pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu, można rozważyć następujące rodzaje terapii:

- leczenie substytucyjne
 - przetoczenia koncentratów krwinek czerwonych i płytkowych; stosowane zazwyczaj u chorych powyżej 60. roku życia;
- chemioterapia
 - leczenie cytoredukcyjne – najczęściej hydroksymocznikiem (15-20 mg/kg/d) lub 6-merkaptopuryną (50-200 mg/d) może pogłębić niedokrwistość i małopłytkowość, ale wydłuża czas przeżycia; mniej skuteczny jest etopozyd; we wszystkich przypadkach z pęknięciem chromosomu 5 w miejscu q33 i z powstaniem genów fuzyjnych o właściwościach kinaz tyrozynowych bardzo skuteczny jest imatynib 400 mg/d; dość dobre wyniki, szczególnie u chorych z grupy dużego ryzyka, uzyskuje się stosując inhibitory topoizomerazy I (np. topotekan) w monoterapii albo w połączeniu z cytostatykiem (arabinozydem cytozyny lub daunorubicyną); obiecujące są efekty prób leczenia takimi lekami jak decytabina, 5-azacytydyna, tipifarnib i lonafarnib.¹

1.2.3 AML

Dobór programu leczenia zależy od stanu biologicznego i stopnia ryzyka. U pacjentów do 60. roku życia stosuje się programy zmierzające do wyleczenia. Są one stopniowo dostosowywane do stopni ryzyka, przy czym aktualnie od początku odmienny jest program leczenia białaczki promielocytowej z t(15:17). W pozostałych postaciach stosuje się ujednoczone programy indukujące remisję i konsolidujące, ale całe postępowanie uwzględnia stopień ryzyka oraz podatność na terapię.⁴

Pacjentów w wieku ponad 60 lat dzieli się na podstawie wskaźników biologicznych na 3 podgrupy:

- zdolnych do tolerowania leczenia takiego, jak dla chorych poniżej 60 lat;
- mogących tolerować zredukowane leczenie podobne jak dla chorych poniżej 60 lat;
- mogących tolerować jedynie zindywidualizowane programy paliatywne i objawowe.⁴

Fazy leczenia dzieli się następująco:


- przygotowanie
 - ochrona przed zakażeniem;

- opanowanie zakażeń, skazy krwotocznej i innych ewentualnych powikłań choroby;
- poprawa stanu ogólnego;
- indukcja remisji
 - trwa około 4-6 tygodni;
 - ma na celu usunięcie masy guza;
 - obejmuje następujące terapie:
 - Ara-C 200 mg/m² wlew ciągły 1-7 dni;
 - DNR 45-60 mg/m² i.v. 1-3 dni (zamiast DNR możliwa idarubicyna 12 mg/m² lub mitoksantron < 10 mg/m²;
 - ewentualnie + wepesid lub 6-tioguanina lub kladrybina;
 - profilaktyka zmian w OUN: MTX lub Ara-C;
 - efekt: > 70% całkowitych remisji;
- konsolidacja remisji
 - trwa 3-6 miesięcy;
 - ma na celu usunięcie choroby resztkowej;
 - obejmuje następujące, opcjonalne schematy terapii:
 - Ara-C w dużej dawce (2-6 g/m²/d x 3);
 - Ara-C w dużej dawce + mitoksantron (HAM);
 - Ara-C w dużej lub średniej dawce + amsakryna;
 - w celu profilaktyki zmian w OUN stosuje się MTX lub Ara-C;
- leczenie pokonsolidacyjne
 - ma na celu utrwalenie remisji i zapobieganie nawrotom białaczki;
 - obejmuje następujące, opcjonalne schematy terapii:
 - alo-HCT lub auto-HTC;
 - lub w przypadku niekwalifikowania się do przeszczepu:
 - obserwacja + kontrola OUN z podaniem MTX lub Ara-C co 6 miesięcy;
 - podtrzymywanie co 4-6 tygodni powtarzane cyklicznie:
 - Ara-C s.c. + DNR;
 - Ara-C s.c. + 6-tioguanina.³

Dodatkowo stosuje się leczenie wspomagające, mające na celu zapobieganie zakażeniom, leczenie zakażeń, leczenie skazy krwotocznej, niedokrwistości, hiperurykemii, stosowanie rekombinowanych czynników pobudzających hematopoezę.³

1.3 Azacytydyna

Azacytydyna jest lekiem przeciwnowotworowym z grupy analogów pirymidyn (kod ATC: L01BC07). Uważa się, że azacytydyna działa przeciwnowotworowo poprzez wielorakie mechanizmy, w tym cytotoksyczność wobec nieprawidłowych komórek



krwiotwórczych w szpiku kostnym i hipometylację DNA. Działania cytotoksyczne azacytydyny mogą wynikać z wielorakich mechanizmów, w tym zahamowania syntezy DNA, RNA i białek, włączania jej do RNA i DNA oraz aktywacji szlaków odpowiedzi na uszkodzenie DNA. Komórki nieproliferujące są względnie niewrażliwe na azacytydynę. Włączenie azacytydyny do DNA powoduje dezaktywację metylotransferaz DNA, co prowadzi do hipometylacji DNA. Hipometylacja DNA nieprawidłowo metylowanych genów zaangażowanych w normalną regulację cyklu komórkowego, różnicowanie i szlaki śmierci komórkowej, mogą prowadzić do ponownej ekspresji genów oraz przywrócenia komórkom nowotworowym zdolności do supresji nowotworu. Względne znaczenie hipometylacji DNA dla wyników klinicznych, w porównaniu z cytotoksycznością lub innymi aktywnościami azacytydyny, nie zostało ustalone.

Produkt Vidaza jest wskazany do leczenia pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, z:

- zespołami mielodysplastycznymi (ang. *myelodysplastic syndromes*, MDS) o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (ang. *International Prognostic Scoring System*, IPSS);
- przewlekłą białaczką mielomonocytową (ang. *chronic myelomonocytic leukaemia*, CMML) z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej;
- ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML) z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO).

Zalecana dawka początkowa dla pierwszego cyklu leczenia dla wszystkich pacjentów, bez względu na początkowe hematologiczne wartości laboratoryjne, to 75 mg/m² powierzchni ciała, podawane jako wstrzyknięcie podskórne, codziennie przez 7 dni, po czym następuje okres odpoczynku trwający 21 dni (28-dniowy cykl leczenia). Zalecane jest leczenie pacjentów przez co najmniej 6 cykli. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak pacjent odnosi z niego korzyści, lub do progresji choroby.

1.4 Stan finansowania

Produkt leczniczy Vidaza® (azacytydyna) jest obecnie finansowany wyłącznie w ramach programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

2. Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) związanego z refundacją preparatu azacytydyny (Vidaza®) w leczeniu dorosłych pacjentów z:

- zespołami mielodysplastycznymi o pośrednim-2 i wysokim stopniu ryzyka wg klasyfikacji IPSS,
- ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML) z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO),
- przewlekłą białaczką mielomonocytową (ang. *chronic myelomonocytic leukaemia*, CMML) z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej

w ramach katalogu chemioterapii standardowej. Produkt leczniczy Vidaza® (azacytydyna) jest obecnie finansowany wyłącznie w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Poniżej przedstawiono problem decyzyjny zdefiniowany zgodnie ze schematem PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<p>Dorośli pacjenci z:</p> <ul style="list-style-type: none">• zespołami mielodysplastycznymi (ang. <i>myelodysplastic syndromes</i>, MDS) o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (ang. <i>International Prognostic Scoring System</i>, IPSS),• ostrą białaczką szpikową (ang. <i>acute myeloid leukaemia</i>, AML) z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO),• przewlekłą białaczką mielomonocytową (ang. <i>chronic myelomonocytic leukaemia</i>, CMML) z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej <p>niekwalifikujący się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.</p>
Rodzaj interwencji (I)	<ul style="list-style-type: none">• Vidaza (azacytydyna) w dawce 75 mg/m² powierzchni ciała w cyklach 7+21 dni.
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none">• Leczenie podtrzymujące (BSC, ang. <i>Best Supportive Care</i>).• Chemioterapia w niskich dawkach (definicja – patrz rozdział 3.3.1.2).• Chemioterapia w standardowych dawkach (definicja – patrz rozdział 3.3.1.3).
Efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none">• Koszty terapii z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 2-letnim horyzoncie obserwacji, uwzględniające:<ul style="list-style-type: none">○ koszty leków;○ koszty podania leczenia;○ koszty monitorowania leczenia;○ koszty leczenia działań niepożądanych.

3. Metodyka

[Redacted text block containing the methodology section]

3.1 Populacja

3.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego:

produkt Vidaza jest wskazany do leczenia pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, z:

- zespołami mielodysplastycznymi (ang. *myelodysplastic syndromes*, MDS) o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (ang. *International Prognostic Scoring System*, IPSS);
- przewlekłą białaczką mielomonocytową (ang. *chronic myelomonocytic leukaemia*, CMML) z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej;
- ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML) z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO).

3.1.1.1 MDS

[Redacted content]

Tabela 1. Szacowana roczna liczba pacjentów z MDS wg ekspertów klinicznych.

Liczba pacjentów z MDS	Rozumienie MDS	Źródło
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Zgodnie z opiniami anonimowych ekspertów AOTM zamieszczonymi w dokumencie *Azacytydyna (Vidaza®) w leczeniu pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej 2011:*

1. „W Polsce rocznie zachorowuje na wszystkie rodzaje zespołów mielodysplastycznych około 600 osób. Nie ma tu dokładnych statystyk, gdyż Krajowy Rejestr Nowotworów nie obejmuje tych rozpoznań. Jak wspomniano, jest to bardzo różnorodna grupa chorych i liczbę chorych, którzy będą się kwalifikować do leczenia azacytydyną można szacować na około 50-100 osób rocznie.”


- 
-
2. „Liczbę chorych w Polsce na RAEBt, AML/MDS i we wznowie szacuje się na 150-180 osób.”
 3. „Chorobowość MDS ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wynosi 1100, a zapadalność – 700 osób.”
 4. „Wg Rejestru Polskiego Chorych na MDS w 2008 r zarejestrowano chorych na MDS należących do grupy pośredniego i wysokiego ryzyka w liczbie 285 osób (30% wszystkich MDS). Odzwierciedla to chorobowość na ww. rodzaje MDS. W rejestrze tym brak jest danych z części województw wschodniej i południowej oraz północno-zachodniej Polski. Wg własnych szacunków liczba chorych zaklasyfikowanych do grupy pośredniego-2 i wysokiego ryzyka wyniosłaby około 450 osób (chorobowość). Około 10% spośród nich kwalifikowałoby się do allotransplantacji komórek krwiotwórczych, 20% do jak najlepszego leczenia wspomagającego, 20% do chemioterapii typowej dla ostrych białaczek lub do niskich dawek arabinozydu cytozyny, a 60% do leczenia azacytydyną (270 osób). Brak jest ostatecznych danych o zapadalności na MDS w Polsce. Polski Rejestr dysponuje danymi jedynie z pierwszego kwartału br. Liczba zgłoszonych w tym czasie przypadków wynosi 130, ale nie są to dane z obszaru całej Polski (co najwyżej połowy). Brak precyzyjnych danych o chorych ze zmianami cytogenetycznymi chromosomu 7, gdyż u blisko 65% chorych nie wykonano badań cytogenetycznych. Liczba chorych na ostrą białaczkę szpikową z odsetkiem blastów w szpiku 20-30% nie jest wg mojej wiedzy w Polsce oszacowana. Wg danych z Rejestru Ostrych Białaczek PALG można by podejrzewać tę postać białaczki u około 100 osób rocznie (jest to oszacowanie własne) (120 nowych zachorowań z cechami dysplazji/rok, lecz nie wszyscy chorzy spełniają kryteria obecności 20-30% blastów w szpiku). Dane z rejestru ostrych białaczek są zaniżone prawdopodobnie o 50%. Brak danych o chorobowości. Przewlekła białaczka mielomonocytowa z 10-29% blastów, bez cech choroby mieloproliferacyjnej. Brak danych epidemiologicznych w Polsce. Choroba występuje bardzo rzadko.”
 5. „MDS z grupy pośrednio-wysokiego i wysokiego ryzyka, niekwalifikujących się do alogenicznej transplantacji szpikowej jako leczenia pierwszej linii. Chorobowość ok. 150, zapadalność ok. 75/rok. Z braku dostępnych danych podana wartość jest oszacowaniem własnym.”

Tabela 2. Szacowana roczna liczba pacjentów z MDS wg ekspertów klinicznych AOTM.

Ekspert	Liczba pacjentów	Definicja jednostki wskazania
1	600	Wszystkie rodzaje MDS
2	150-180	RAEBt, AML/MDS i we wznowie
3	1100	MDS pośredniego-2 i wysokiego ryzyka
4	450	MDS pośredniego-2 i wysokiego ryzyka (szacunki własne)
5	150	MDS pośredniego-2 i wysokiego ryzyka; pacjenci niekwalifikujący się do allogenicznego przeszczepienia szpiku, jako leczenia 1. linii

[Redacted content]

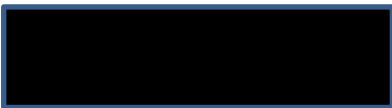


Tabela 3. Szacowanie populacji pacjentów z MDS pośredniego-2 i wysokiego ryzyka w Polsce.

Liczba pacjentów z MDS rocznie w Polsce wg opinii ekspertów	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 4. Szacowanie populacji pacjentów z MDS pośredniego-2 i wysokiego ryzyka w Polsce niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.

Liczba pacjentów z MDS rocznie w Polsce wg opinii ekspertów	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

3.1.1.2 CMML

[Redacted text block]

Tabela 5. Szacowanie populacji pacjentów z CMML w Polsce.

Liczba pacjentów z CMML rocznie w Polsce wg opinii ekspertów i danych sprzedażowych	
[Redacted]	■
[Redacted]	■
[Redacted]	■

[Redacted text block]

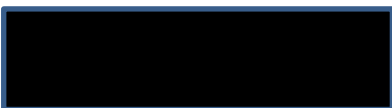


Tabela 6. Szacowanie populacji pacjentów z CMML w Polsce niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.

Liczba pacjentów AML rocznie w Polsce wg opinii ekspertów i danych sprzedażowych	
[Redacted]	■
[Redacted]	■
[Redacted]	■

3.1.1.3 AML

U dorosłych w wieku 30-35 lat zapadalność roczna na ostrą białaczkę szpikową wynosi około 1/100 000, po 65. roku życia jest dziesięciokrotnie wyższa i wynosi około 10/100 000.³

Zgodnie z opiniami anonimowych ekspertów AOTM zamieszczonymi w dokumencie *Azacytydyna (Vidaza®) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką szpikową. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej 2011*:

1. „W Polsce liczbę chorych na ostre białaczki w wieku powyżej 65. roku życia można szacować na 800 osób w oparciu o dane szwedzkie i amerykańskie. Z kolei zgodnie ze statystyką prowadzoną przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie, liczba chorych w tym wieku, którzy rzeczywiście trafiają do ośrodków hematologicznych wynosi około 250 osób. Z tej liczby część wymaga leczenia intensywnego, a część ze względu na zły stan nie będzie się kwalifikować nawet do leczenia azacytydyną. To oznacza, że liczbę chorych ze wskazaniami do leczenia azacytydyną można szacować na około 100 osób rocznie. Do tego dochodzi podobnie liczebna grupa chorych młodych z opornymi i nawrotowymi białaczkami.”

2. „MDS, grupa ryzyka pośredniego-2 i wysokiego: chorobowość 450 osób, z tego około 270 osób mogłoby kwalifikować się do leczenia Vidazą (oszacowanie własne wg danych Polskiego Rejestru MDS). Brak pełnych danych o zapadalności.
3. MDS z zaburzeniami chromosomu 7: brak danych w Polsce o chorobowości i zapadalności (65% chorych nie ma wykonanego badania cytogenetycznego). Wg światowych danych epidemiologicznych można szacować, że chorzy z tym zaburzeniem cytogenetycznym w większości należą do grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego. AML z obecnością 20-30% blastów szpiku: brak dokładnych danych. Wg Polskiego Rejestru Ostrych Białaczek PALG zapadalność mogłaby wynosić 100 przypadków/rok (oszacowanie własne). Brak danych o chorobowości. Przewlekła białaczka mielomonocytoza: brak danych (raczej bardzo nieliczna grupa w porównaniu z ww.).”
4. „Liczebność populacji wynosi „około 100 chorych rocznie (szacunek własny) (10% zachorowań na ostre białaczki szpikowe).”
5. Wg oszacowania własnego (brak dostępnych danych) chorobowość i zapadalność w odniesieniu do AML z liczbą blastów w szpiku $\leq 30\%$ u chorych niekwalifikujących się do alogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych wynosi ok. 40 pacjentów/rok.”

Odnalezione przez AOTM dane epidemiologiczne:

„W Europie częstość występowania i częstość zgonów na ostrą białaczkę szpikową (AML) są oceniane odpowiednio na 5–8 i 4–6/100 000 mieszkańców/rok.

Wg poniższych źródeł zapadalność na AML w przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców wynosi:

- 2,1 wg danych polskich – współczynnik standaryzowany dla mieszkańców > 18. r.ż.;⁸
- 2,2 wg danych niemieckich [rejestr Dusseldorf];⁹
- 3,4 w populacji ogólnej (1,2 u osób w wieku 30 lat i ponad 20 u osób w wieku 80 lat), 3,7 lub 3,9 wg danych amerykańskich.”^{10,11,12}

Odnalezione przez AOTM dane z rejestrów:

- Krajowy Rejestr Nowotworów Centrum Onkologii

„Dane raportowane przez Krajowy Rejestr Nowotworów Centrum Onkologii są niepełne, uwzględniają jedynie ogólne rozpoznanie białaczka szpikowa (ICD-10: C92), bez uwzględnienia podtypów. Odnotowano następującą liczbę zachorowań: 1046 w 2006 r., 1031 w 2007 r. oraz 1015 w 2008 r.”

- Rejestr Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii (rejestr oparty na zgłoszeniach zachorowań przesyłanych z ośrodków hematologicznych w kraju)*

Dane z Rejestru Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii przedstawiono w poniższej tabeli. Należy zwrócić uwagę, iż poniższe dane nie uwzględniają pacjentów ze wszystkich oddziałów hematologicznych w Polsce.

Tabela 7. Liczba i struktura zgłoszonych zachorowań na ostre białaczki szpikowe u dorosłych w latach 2004-2006.

Rozpoznanie		Liczba chorych*		
		2004	2005	2006
Ostra białaczka szpikowa	ogółem	560	560	637
	< 60. r.ż.	265	265	287
	> 60. r.ż.	295	295	351
	z wieloliniową dysplazją	119	123	120
	wtórna	14	16	15

* "Należy zwrócić uwagę, że nie wszystkie oddziały hematologiczne corocznie przysyłały zgłoszenia oraz nie było zgłoszeń z innych niż hematologiczne oddziałów szpitalnych. Część chorych z AML, zwłaszcza w starszym wieku i współistniejącymi schorzeniami ze strony innych narządów, nie trafia do specjalistycznych ośrodków hematologicznych (...). Oznacza to, że przedstawione dane epidemiologiczne nie odzwierciedlają do końca skali zachorowań na ostre białaczki w Polsce. Bardziej wiarygodne w odniesieniu do rzeczywistej zachorowalności są rejestry populacyjne, jednak taki rejestr AML nie istnieje w kraju. Rejestr Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych z dużym prawdopodobieństwem nie oddaje liczby wszystkich zachorowań na ostre białaczki, to wiarygodna jest struktura zachorowań oraz dane dotyczące postępowania diagnostycznego i leczenia."

Inne źródła zidentyfikowane przez AOTM:

„Wg publikacji Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej rocznie w Polsce zachorowuje na ostre białaczki szpikowe około 700 dorosłych osób.”

* Dane z rejestru nie są publikowane na bieżąco.

Tabela 8. Liczebność populacji wg podmiotu odpowiedzialnego – dane na podstawie Raportu AOTM.

Źródła danych	Populacja	Liczebność	Uwagi	
prognoza populacji Polski na lata 2012-2013 wg GUS, Mądry 2009, Gil 2007, Wetzer 2010, Seferyńska 2005, Rejestr Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych (IHiT), opinia eksperta, założenie o odsetku (70%) pacjentów z liczbą blastów 20-30%	Pacjenci z AML	838 - 1485	dane IHiT – nieuwzględnione wszystkie ośrodki hematologiczne w Polsce	
	Pacjenci z AML z wieloliniową dysplazją	173 - 306		
	AML z wieloliniową dysplazją i 20-30% blastów	121-214		
rejestr Dusseldorf 1991-2001 (Mądry 2009), polski rejestr MDS (klasyfikacja WHO 2001)	Pacjenci z MDS (wg WHO 2001)	966	-	
	Pacjenci z MDS, RAEB-t oraz CMML (wg klasyfikacji FAB)	1420		
	Pacjenci z RAEB-t (AML z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją wg WHO)	240		
opinia eksperta – prof. Dwilewicz-Trojaczek; prognozy firmy Celgene dotyczące odsetka pacjentów kwalifikujących się do leczenia azacytydyną	Populacja pacjentów z AML z 20-30% blastów z wieloliniową dysplazją - zakres	120 – 200	sposób oszacowania liczebności przyjęty w analizie BIA; opinia ekspercka dotyczyła leczenia MDS	
	Populacja pacjentów z AML z 20-30% blastów z wieloliniową dysplazją - średnia	160		
	Pacjenci poddani HSCT	16		
	Populacja pacjentów z AML z 20-30% blastów z wieloliniową dysplazją, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu	144		
	Leczenie	BSC		62
		LDC		31
IC		31		
AZA		20		

[Redacted content]

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 9. Szacowanie populacji pacjentów z ostrą białaczką szpikową z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją w Polsce.

Liczba pacjentów AML z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją oparta na danych dla MDS o pośrednim-2 i wysokim ryzyku wg IPSS	
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

u których wnioskowana technologia może być zastosowana wyniesie od 120 do 240.

[REDACTED]

Tabela 10. Szacowanie populacji pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML) niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych w Polsce.

Liczba pacjentów AML rocznie w Polsce wg opinii ekspertów i danych sprzedażowych	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

3.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku

[REDACTED]

Tabela 11. Odsetek i liczebność populacji kwalifikowanej do poszczególnych schematów terapii – MDS.

Schemat terapii	Ekspert kliniczny firmy Celgene			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 12. Odsetek i liczebność populacji kwalifikowanej do poszczególnych schematów terapii – CMML.

Schemat terapii	Ekspert kliniczny firmy Celgene			

Tabela 13. Odsetek i liczebność populacji kwalifikowanej do poszczególnych schematów terapii – AML.

Schemat terapii	Ekspert kliniczny firmy Celgene			

3.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

[Redacted text block]

Działalność w zakresie świadczenia usług zdrowotnych 2011-2012

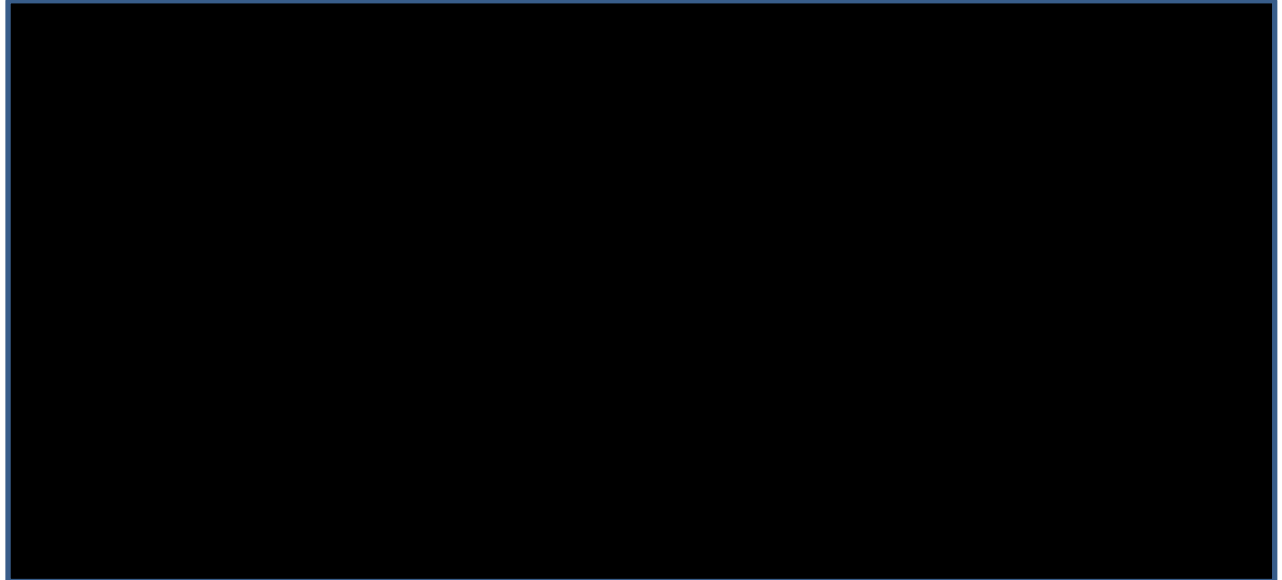
[Large redacted text block]

3.2 Założenia modelu analizy

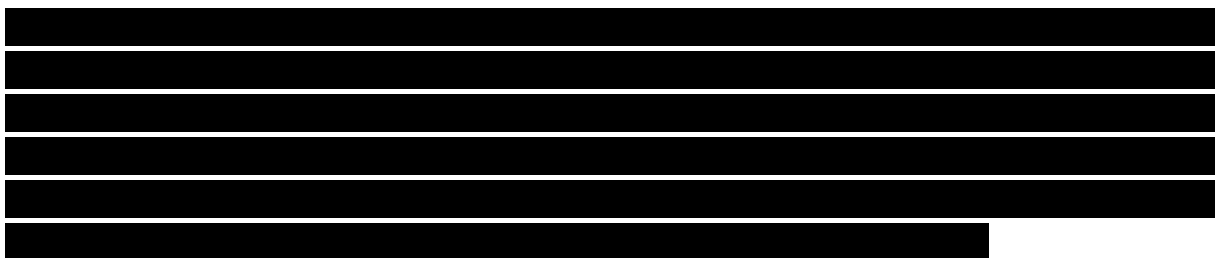
[Redacted text block]



Rysunek 2. Schemat przepływu pacjentów w modelu.



3.2.1 Liczba pacjentów objętych leczeniem w kolejnych latach





3.2.2 Prawdopodobieństwo przeżycia

[Redacted text block]

$$AIC = 2k - 2\ln(L)$$

[Redacted text block]

Tabela 15. Wartości AIC dla poszczególnych krzywych przeżycia.

Funkcja rozkładu	AIC dla poszczególnych podgrup					
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]



Rysunek 3. Skorygowane i nieskorygowane krzywe log-normal dla krzywej przeżycia Kaplan–Meier (95% CI) dla pacjentów leczonych azacytydyną (podgrupa z preselekcją do LDC) z badania AZA-001.

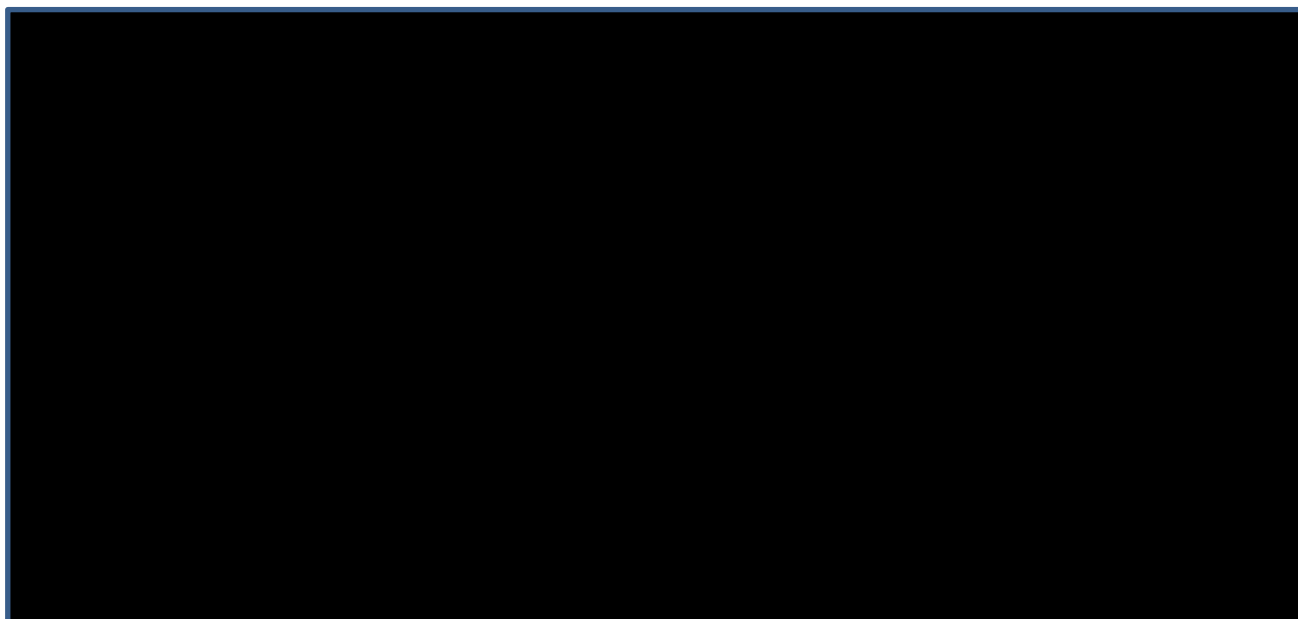


Tabela 16. Charakterystyka pacjentów z rejestru MDS Düsseldorf.

	BSC (n=655)
[Redacted]	
• [Redacted]	[Redacted]
• [Redacted]	[Redacted]
• [Redacted]	[Redacted]
• [Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	
• [Redacted]	[Redacted]
• [Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	
• [Redacted]	[Redacted]
• [Redacted]	[Redacted]
• [Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	
• [Redacted]	[Redacted]
• [Redacted]	[Redacted]
• [Redacted]	[Redacted]
• [Redacted]	[Redacted]
• [Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	
• [Redacted]	[Redacted]
• [Redacted]	[Redacted]
• [Redacted]	[Redacted]

Rysunek 4. Krzywa przeżycia Kaplan–Meier pacjentów z rejestru Düsseldorf.



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

Tabela 17. Mediany przeżycia modelowane (log-normal) i obserwowane w badaniu.

Preselekcja	Leczenie	Mediana przeżycia (m-ce) - dane z badania klinicznego	Mediana przeżycia (m-ce) - dane modelowane
■	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
■	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
■	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■

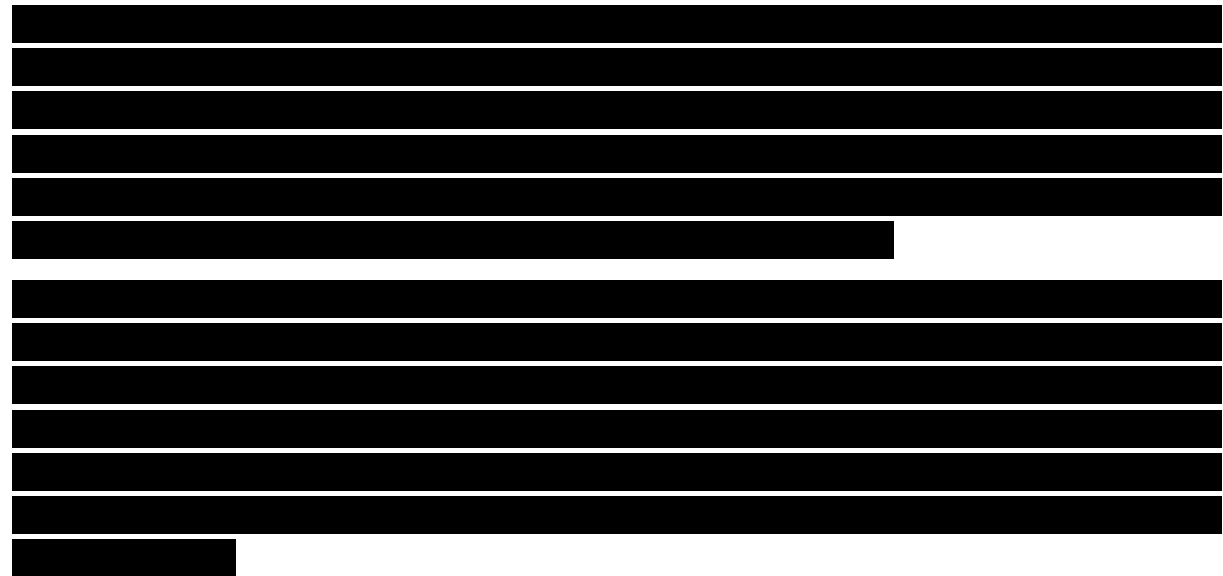
W tabeli poniżej zestawiono wartości prawdopodobieństwa przeżycia w kolejnych cyklach leczenia.

Tabela 18. Prawdopodobieństwo przeżycia dla poszczególnych schematów leczenia.

Numer cyklu	SDC	LDC	AZA	BSC
1	■	■	■	■
2	■	■	■	■
3	■	■	■	■
4	■	■	■	■
5	■	■	■	■
6	■	■	■	■
7	■	■	■	■
8	■	■	■	■
9	■	■	■	■
10	■	■	■	■
11	■	■	■	■
12	■	■	■	■
13	■	■	■	■
14	■	■	■	■
15	■	■	■	■
16	■	■	■	■
17	■	■	■	■
18	■	■	■	■
19	■	■	■	■
20	■	■	■	■
21	■	■	■	■
22	■	■	■	■
23	■	■	■	■
24	■	■	■	■
25	■	■	■	■
26	■	■	■	■
27	■	■	■	■
28	■	■	■	■
29	■	■	■	■
30	■	■	■	■
31	■	■	■	■
32	■	■	■	■
33	■	■	■	■
34	■	■	■	■
35	■	■	■	■
36	■	■	■	■
37	■	■	■	■
38	■	■	■	■
39	■	■	■	■
40	■	■	■	■
41	■	■	■	■
42	■	■	■	■
43	■	■	■	■
44	■	■	■	■
45	■	■	■	■
46	■	■	■	■
47	■	■	■	■
48	■	■	■	■
49	■	■	■	■
50	■	■	■	■
51	■	■	■	■
52	■	■	■	■
53	■	■	■	■
54	■	■	■	■
55	■	■	■	■
56	■	■	■	■
57	■	■	■	■
58	■	■	■	■
59	■	■	■	■
60	■	■	■	■



3.2.3 Prawdopodobieństwo kontynuacji leczenia



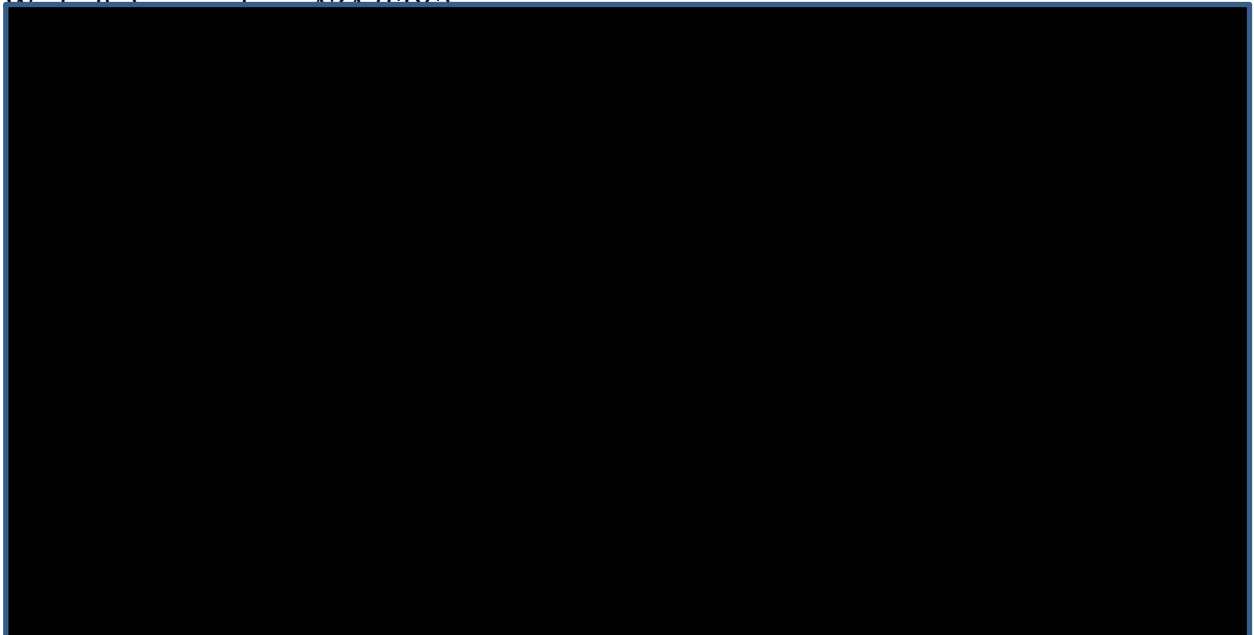
Rysunek 5. Przerwanie leczenia – dane obserwowane i krzywe dopasowania (rozkład Weibulla) – populacja AZA (BSC).



Rysunek 6. Przerwanie leczenia – dane obserwowane i krzywe dopasowania (rozkład Weibulla) – populacja AZA (LDC).



Rysunek 7. Przerwanie leczenia – dane obserwowane i krzywe dopasowania (rozkład Weibulla) – populacja AZA (LDC).



Rysunek 8. Przerwanie leczenia – dane obserwowane i krzywe dopasowania (rozkład Weibulla) – populacja IDC



Rysunek 9. Przerwanie leczenia – dane obserwowane i krzywe dopasowania (rozkład Weibulla) – populacja IDC

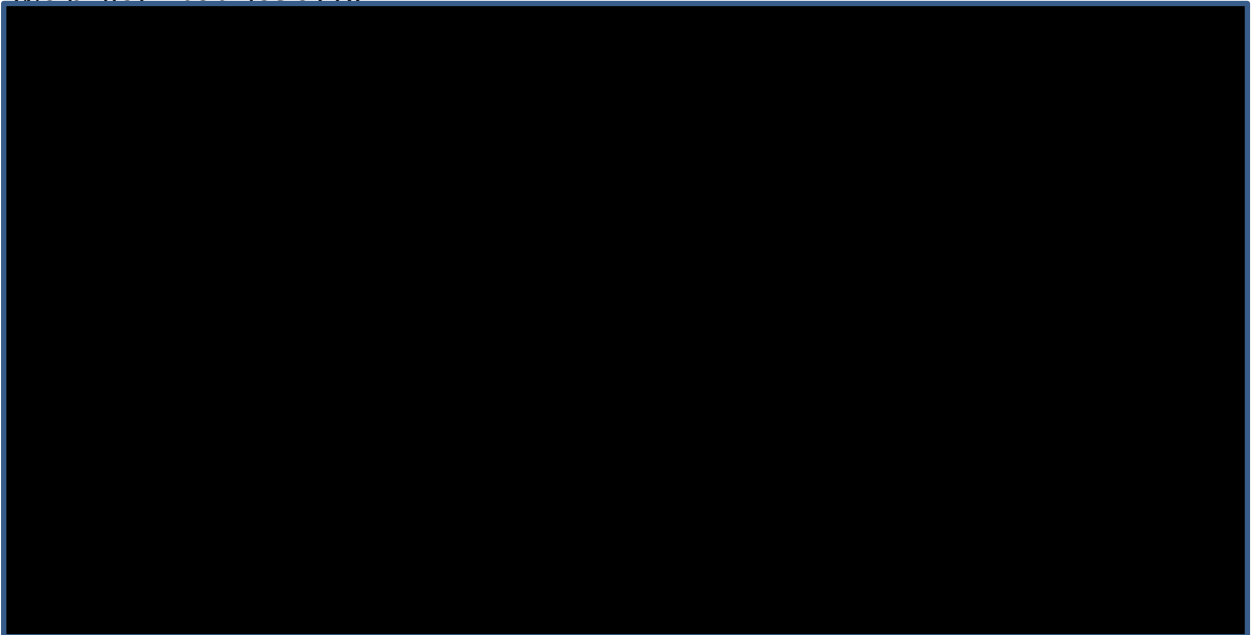


Tabela 19. Prawdopodobieństwo leczenia dla poszczególnych schematów leczenia.

Numer cyklu	SDC	LDC	AZA
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			
23			
24			
25			
26			
27			
28			
29			
30			
31			
32			
33			
34			
35			
36			
37			
38			
39			
40			
41			
42			
43			
44			
45			
46			
47			
48			
49			
50			
51			
52			
53			
54			
55			
56			
57			
58			
59			
60			
61			
62			
63			
64			
65			
66			
67			
68			
69			
70			
71			
72			
73			
74			
75			
76			
77			
78			
79			
80			
81			
82			
83			
84			
85			
86			
87			
88			
89			
90			
91			
92			
93			
94			
95			
96			
97			
98			
99			
100			

3.3 Analizowane koszty

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków,
- koszty monitorowania leczenia,
- koszty leczenia działań niepożądanych,
- koszty podania leczenia,
- koszty leczenia podtrzymującego.

3.3.1 Koszty leków

3.3.1.1 Koszt azacytydyny

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

Tabela 20. Oszacowanie ceny produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna).

Cena ex-factory zaproponowana przez podmiot odpowiedzialny (PLN)	Cena powiększona o VAT	Cena powiększona o marżę hurtową
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.3.1.2 Koszt chemioterapii w niskich dawkach (LDC)

Ceny aktualnie stosowanych preparatów cytarabiny pochodzą z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2012 r. Zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ, ceny za mg substancji czynnej zaokrąglono do 4. miejsca po przecinku. W 2013 koszt 1 mg wynosił 0,0893 PLN, a w 2014 roku i kolejnych latach – 0,0884 PLN (tabele 21 i 22).

Tabela 21. Oszacowanie kosztu cyklu leczenia w ramach chemioterapii w niskich dawkach (LDC) – 2013 rok.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość mg w opakowaniu	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Limit finansowania za 1 mg
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg	500	42,12	44,65	44,65	0,0893
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg	1000	84,24	89,29	89,29	0,0893
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	2000	168,48	178,59	178,59	0,0893
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5 ml	100	8,42	8,92	8,92	0,0893
Cytarabinum	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	100	11,03	11,69	8,92	0,0893
Cytarabinum	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	500	42,12	44,65	44,65	0,0893
Cytarabinum	Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1000	84,24	89,29	89,29	0,0893

Tabela 22. Oszacowanie kosztu cyklu leczenia w ramach chemioterapii w niskich dawkach (LDC) – 2014 i kolejne lata.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość mg w opakowaniu	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Limit finansowania za 1 mg
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg	500	42,12	44,23	44,65	0,0885
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg	1000	84,24	88,45	89,29	0,0885
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	2000	168,48	176,90	178,59	0,0885
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5 ml	100	8,42	8,84	8,92	0,0884
Cytarabinum	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	100	11,03	11,58	8,92	0,0884
Cytarabinum	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	500	42,12	44,23	44,65	0,0885
Cytarabinum	Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1000	84,24	88,45	89,29	0,0885



3.3.1.3 Koszt chemioterapii w standardowych dawkach (SDC)

Ceny aktualnie stosowanych preparatów cytarabiny pochodzą z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2012 r. Zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ, ceny za mg substancji czynnej zaokrąglono do 4. miejsca po przecinku. W obwieszczeniu dostępne są ceny trzech substancji: cytarabiny, etopozydu i idarubicyny. W przypadku idarubicyny przyjęto koszt refundacji tańszego z dwóch dostępnych preparatów (wskazuje na to analiza rynku w 2012 roku, w którym średnia ważona cena 1 mg idarubicyny wynosiła 82,6590 – dane NFZ).¹⁶

Pozostałe dwa preparaty – daunorubicyna i mitoksantron są dostępne w Polsce jedynie na drodze importu docelowego, w związku z czym ich ceny zaczerpnięto z załącznika nr 4 do zarządzenia nr 6/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 22 lutego 2013 r. Wycenę punktu finansowanego przez NFZ przyjęto na poziomie 51 PLN (wycena na podstawie kontraktu Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie). Zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ, ceny za mg substancji czynnej zaokrąglono do 4. miejsca po przecinku.

- Koszt cytarabiny za 1 mg wynosił w 2013 roku 0,0893 PLN, a w 2014 roku i kolejnych latach – 0,0884 PLN (tabela 21 i 22).
- Koszt etopozydu za 1 mg wynosił w 2013 roku 0,2290 PLN, a w 2014 roku i kolejnych latach – 0,2268 PLN (tabela 23 i 24).
- Koszt idarubicyny za 1 mg wynosił w 2013 roku 81,2810 PLN, a w 2014 roku i kolejnych latach – 80,5140 PLN (tabela 25 i 26).
- Koszt daunorubicyny za 1 mg wynosił 2,8874 PLN (tabela 27).
- Koszt mitoksantronu za 1 mg wynosił 32,6665 PLN (tabela 28).

Tabela 23. Szacowanie ceny etopozydu – substancji czynnej stosowanej w ramach chemioterapii standardowej – 2013 rok.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość mg w opakowaniu	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Limit finansowania za 1 mg
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	50	15,12	16,03	11,45	0,2290
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	100	21,6	22,9	22,9	0,2290
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	200	43,2	45,79	45,79	0,2290
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	400	86,4	91,58	91,58	0,2290

Tabela 24. Szacowanie ceny etopozydu – substancji czynnej stosowanej w ramach chemioterapii standardowej – 2014 i kolejne lata.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość mg w opakowaniu	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Limit finansowania za 1 mg
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	50	15,12	15,88	11,34	0,2268
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	100	21,6	22,68	22,68	0,2268
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	200	43,2	45,36	45,36	0,2268
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	400	86,4	90,72	90,72	0,2268

Tabela 25. Szacowanie ceny idarubicyny – substancji czynnej stosowanej w ramach chemioterapii standardowej – 2013 rok.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość mg w opakowaniu	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Limit finansowania za 1 mg
Idarubicini hydrochloridum	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	5	410,4	435,02	435,02	87,0040
Idarubicini hydrochloridum	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	10	766,8	812,81	812,81	81,2810



Tabela 26. Szacowanie ceny idarubicyny – substancji czynnej stosowanej w ramach chemioterapii standardowej – 2014 i kolejne lata.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość mg w opakowaniu	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Limit finansowania za 1 mg
Idarubicini hydrochloridum	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	5	410,4	430,92	430,92	86,1840
Idarubicini hydrochloridum	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	10	766,8	805,14	805,14	80,5140

Tabela 27. Szacowanie ceny daunorubicyny – substancji czynnej stosowanej w ramach chemioterapii standardowej.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Wartość punktu (PLN)	Wartość procedury (PLN)	Cena 1 mg substancji
5.08.05.0000025	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Daunorubicinum) - 100 mg	5,6615	51,00	288,74	2,8874

Tabela 28. Szacowanie ceny mitoksantronu – substancji czynnej stosowanej w ramach chemioterapii standardowej.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Wartość punktu (PLN)	Wartość procedury (PLN)	Cena 1 mg substancji
5.08.05.0000037	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Mitoxantronum) - 100 mg	64,0519	51,00	3266,65	32,6665

3.3.1.4 Koszt najlepszego leczenia podtrzymującego (BSC)

Wycena elementów składających się na najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC) dotyczyła kosztów przetoczenia KKCz i płytek krwi. Wyceny transfuzji elementów morfotycznych zaczerpnięto z Zarządzenia Prezesa NFZ nr 90/2012/DSOZ, załącznik nr 3. Wycena hospitalizacji w celu przetoczenia elementów morfotycznych pochodzi z Zarządzenia Prezesa NFZ nr 90/2012/DSOZ, załącznik nr 2. W przypadku leczenia podtrzymującego w trakcie chemioterapii, przyjęto, że rozliczane są jedynie koszty preparatów krwiopochodnych bez dodatkowych kosztów hospitalizacji. Wycenę punktu finansowanego przez NFZ przyjęto na poziomie 51 PLN (wycena na podstawie kontraktu Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie).

Tabela 29. Wycena elementów terapii składających się na najlepsze leczenie podtrzymujące.

Kod produktu	Nazwa	Wycena punktowa	Wartość punktu (PLN)	Koszt świadczenia (PLN)
5.53.01.00 00942	Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych z aferezy	21,37	51	1089,87
5.53.01.00 01373	Przetoczenie napromienianego i filtrowanego KKCz	5,56	51	283,56
5.52.01.00 01464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych i immunoglobulin	5	51	255,00

3.3.2 Koszty podania

Koszty podania leczenia (SDC i LDC) obliczono na podstawie załącznika 1 do zarządzenia nr 6/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. W analizie podstawowej przyjęto założenie, że podanie leczenia jest realizowane w ramach hospitalizacji hematologicznej. Wycenę punktu finansowanego przez NFZ przyjęto na poziomie 51 PLN (wycena na podstawie kontraktu Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie).

Tabela 30. Koszty podania leczenia – LDC i SDC.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wartość punktu (PLN)	Koszt osobodnia (PLN)
5.08.05.0000 001	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych	13	51,00	663,00

Koszty podania azacytydyny obliczono na podstawie załącznika 1 do do zarządzenia nr 6/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. W analizie podstawowej przyjęto założenie, że podanie leczenia jest realizowane w ramach porady ambulatoryjnej związanej z chemioterapią. Wycenę punktu finansowanego przez NFZ przyjęto na poziomie 51 PLN (wycena na podstawie kontraktu Centrum Onkologii - Instytut im.Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie).

Tabela 31. Koszty podania leczenia – azacytydyna.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wartość punktu (PLN)	Koszt osobodnia (PLN)
5.08.05.0000 007	porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	2	51,00	102,00

3.3.3 Koszty monitorowania

Ze względu na fakt, że monitorowanie leczenia w trakcie prowadzenia chemioterapii AZA, LDC i SDC jest prowadzone w ramach hospitalizacji związanej z podaniem leczenia, w przypadku AZA, LDC i SDC nie identyfikowano dodatkowych kosztów związanych z monitorowaniem leczenia. W przypadku BSC, w opinii eksperta klinicznego na koszty monitorowania składają się rutynowe badania laboratoryjne (morfologia i biochemia) realizowane w ramach porady specjalistycznej.

Koszt porady ambulatoryjnej oszacowano na podstawie załącznika nr 5a do Zarządzenia Nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2012 r.

Wycenę punktu finansowanego przez NFZ przyjęto na poziomie 12,5 PLN (wycena na podstawie kontraktu Centrum Onkologii - Instytut im.Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie).

Tabela 32. Koszty porady ambulatoryjnej.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wartość punktu (PLN)	Koszt porady (PLN)
5.30.00.0000012 W12	Świadczenie specjalistyczne 2- go typu	7	12,5	87,50

3.3.4 Koszty leczenia działań niepożądanych

W modelu uwzględniono poważne działania niepożądane 3. i 4. stopnia wg skali NCI-CTC (dane z protokołu do badania klinicznego AZA-001 dostarczone przez podmiot

odpowiedzialny, firmę Celgene). W modelu założono, iż pozostałe działania niepożądane nie będą generowały istotnych kosztów (działania niepożądane 1. i 2. stopnia zostały wycenione przez NFZ na 0 punktów).¹⁷ Uwzględniono następujące działania niepożądane:

- neutropenia,
- leukopenia,
- gorączka neutropeniczna,
- gorączka,
- zapalenie płuc,
- sepsa.

Anemia oraz trombocytopenia zostały wyłączone z tej listy, gdyż założono, że ich leczenie włączono do modelu w postaci transfuzji jednostek morfotycznych (jeden z elementów leczenia w ramach najlepszej opieki podtrzymującej, która w razie potrzeby jest dostępna dla wszystkich pacjentów z badanych grup). Działania niepożądane mogły być leczone w warunkach ambulatoryjnych lub szpitalnych.

3.3.4.1 Leczenie szpitalne

Przyjęto założenie, że działania niepożądane związane z chemioterapią występują i są leczone w trakcie podania leczenia lub bezpośrednio po podaniu leczenia, jeszcze w trakcie hospitalizacji.

Na podstawie załącznika Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 6/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia określono wycenę punktową świadczeń związanych z leczeniem działań niepożądanych. Wycenę tych świadczeń sumowano z kosztami podania leczenia.

Dla BSC leczenie działań niepożądanych realizowane było w ramach procedur szpitalnych opisanych wymienionymi niżej procedurami JGP. Na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 11/2012, załącznik nr 1 oszacowano koszty terapii poszczególnych działań niepożądanych zgodnie z wyceną według klasyfikacji JGP.

Wycenę punktu finansowanego przez NFZ przyjęto na poziomie 51 PLN (wycena na podstawie kontraktu Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie).



Tabela 33. Leczenie działań niepożądanych związanych z chemioterapią (AZA, LDC, SDC).

Lp.	Świadczenia			Warunki udzielania świadczeń		
	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Tryb ambulatoryjny	Tryb jednodniowy	Hospitalizacja
1	5.08.05.0000011	Leczenie działań niepożądanych 1. stopnia	0	X	X	X
2	5.08.05.0000012	Leczenie działań niepożądanych 2. stopnia	0	X	X	X
3	5.08.05.0000013	Leczenie działań niepożądanych 3. stopnia	1	X	X	X
4	5.08.05.0000014	Leczenie działań niepożądanych 4. stopnia	1	X	X	X

Tabela 34. Wycena terapii poszczególnych zdarzeń niepożądanych – BSC.

Zdarzenie niepożądane	Opis	Wartość punktowa hospitalizacji	Koszt jednego punktu (PLN)	Koszt terapii (PLN)
Neutropenia	S05 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony >10 dni	65	51	3315
Leukopenia	S05 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony >10 dni	65	51	3315
Gorączka neutropeniczna	S55 Gorączka niejasnego pochodzenia	27	51	1377
Gorączka	S55 Gorączka niejasnego pochodzenia	27	51	1377
Zapalenie płuc	D47 Zapalenie płuc z powikłaniami	37	51	1887
Posocznica	S53 Posocznica	140	51	7140

3.3.4.2 Leczenie ambulatoryjne

W oparciu o opinię eksperta klinicznego przygotowano schemat leczenia powyższych działań niepożądanych w warunkach ambulatoryjnych odpowiadający polskiej praktyce klinicznej. Na koszty leczenia ambulatoryjnego działań niepożądanych składały się:

- koszty specjalistycznej porady ambulatoryjnej,
- koszty leków przeciwbakteryjnych i przeciwgrzybiczych.

Koszt porady ambulatoryjnej oszacowano na podstawie załącznika nr 5a do zarządzenia Nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2012 r.

Wycenę punktu finansowanego przez NFZ przyjęto na poziomie 12,5 PLN (wycena na podstawie kontraktu Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie).

Tabela 35. Koszty porady ambulatoryjnej.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wartość punktu (PLN)	Koszt porady (PLN)
5.30.00.0000012 W12	Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	12,5	87,50

W zakresie leczenia przeciwbakteryjnego i przeciwgrzybiczego w oparciu o opinie ekspertów klinicznych wzięto pod uwagę koszty związane z terapią cyprofloksacyną oraz flukonazolem. Ceny leków ustalono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. Przyjęto, że wysokość refundacji odpowiada refundacji preparatu wyznaczającego limit. W przypadku cyprofloksacyny, preparatem wyznaczającym limit jest norfloksacyna, która zawiera dwa razy więcej DDD w opakowaniu, stąd refundacja cyprofloksacyny jest dwukrotnie niższa od refundacji preparatu wyznaczającego limit w grupie.



Tabela 36. Koszt flukonazolu (grupa limitowa 110.1).

Nazwa	Dawka	Nazwa międzynarodowa	Opakowanie	DDD w opakowaniu	Identyfikator grupy limitowej	Cena zbytu	Limit 2013	Limit 2014	Ref.	NFZ 2013	NFZ 2014
Flumycon	200 mg	Fluconazolom	7 kaps.	7	110.1	38,2	49,04	48,62	50%	24,52	24,31

Tabela 37. Koszt cyprofloksacyny (grupa limitowa 105.0).

Nazwa	Dawka	Nazwa międzynarodowa	Opakowanie	DDD w opakowaniu	Identyfikator grupy limitowej	Cena zbytu	Limit 2013	Limit 2014	Ref.	NFZ 2013	NFZ 2014
Nolicin	400 mg	Norfloxacinum	20 tabl.	10	105.0	11,4	16,00	15,86	50%	8,00	7,93
-	500 mg	Ciprofloxacinum	10 tabl.	5	105.0	-	8,00	7,93	50%	4	3,97

3.4 Zużycie zasobów

3.4.1 Leki

3.4.1.1 Azacytydyna

Tabela 38. Zużycie azacytydyny w trakcie leczenia.

Substancja	Zużycie substancji/dobę (mg)	Dni na cykl	Zużycie substancji/cykl (mg)

3.4.1.2 Chemioterapia w niskich dawkach (LDC)

Tabela 39. Zużycie zasobów w chemioterapii w niskich dawkach.

Substancja	Zużycie substancji/dobę (mg)	Dni na cykl	Zużycie substancji/cykl (mg)

3.4.1.3 Standardowa chemioterapia (SDC)

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 40. Zużycie zasobów w standardowej chemioterapii.

Schemat	Substancje czynne w schemacie	Dawka/m ² powierzchni ciała	Zużycie substancji/dobę (mg)	Dni na cykl	Zużycie substancji/cykl (mg)
[Redacted]					
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
II	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
III	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
IV	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
V	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
VI	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

* dawka niezależna od powierzchni ciała.

3.4.2 Przetoczenia elementów morfotycznych

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

Tabela 41. Średnia liczba świadczeń składających się na leczenie podtrzymujące.

Świadczenie	Średnia liczba świadczeń/cykl			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			

3.4.3 Zdarzenia niepożądane

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

Tabela 42. Odsetki występowania poszczególnych działań niepożądanych w poszczególnych grupach pacjentów na cykl leczenia.

Zdarzenie niepożądane	AZA	BSC	LDC	SDC
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 43. Odsetki pacjentów leczonych ambulatoryjnie i szpitalnie z powodu działań niepożądanych.

Działanie niepożądane	Odsetek leczonych w szpitalu	Odsetek leczonych ambulatoryjnie
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.4.3.1 Leczenie ambulatoryjne

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Tabela 44. Schematy postępowania w warunkach ambulatoryjnych w przypadku wystąpienia określonych działań niepożądanych.

Działanie niepożądane	Lek	Dawka	Długość leczenia
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

3.4.3.2 Leczenie szpitalne

[Redacted text block]

3.4.4 Podanie leczenia

[Redacted text block]

Tabela 45. Liczba dni hospitalizacji na cykl związana z podaniem poszczególnych schematów leczenia.

Schemat leczenia	Liczba dni hospitalizacji na cykl
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

3.4.5 Monitorowanie leczenia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.5 Definicje scenariuszy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





3.6 Horyzont analizy


Analizę przeprowadzono dla 2-letniego horyzontu czasowego. Ze względu na fakt, że wnioskowana refundacja nie nastąpi prawdopodobnie wcześniej niż w połowie 2013 roku, w analizie przyjęto, że I rok analizy obejmuje II połowę 2013 roku i I połowę 2014 roku. Założenie jest istotne ze względu na obniżenie marży hurtowej w 2014 roku.

3.7 Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku, analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

4 Wyniki

4.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii

The table content is completely redacted with black bars, obscuring all data and text within the table structure.

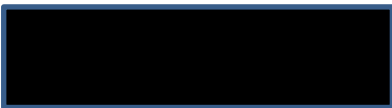


Tabela 46. Roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – populacja zgodna ze scenariuszem najbardziej prawdopodobnym.

Schemat terapii	Roczne wydatki
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■

Tabela 47. Roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – populacja zgodna ze scenariuszem minimalnym.

Schemat terapii	Roczne wydatki
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■

Tabela 48. Roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – populacja zgodna ze scenariuszem maksymalnym.

Schemat terapii	Roczne wydatki
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■

4.2 Scenariusze obecne

[Redacted content]

Tabela 49. Scenariusz obecny – populacja zgodna ze scenariuszem najbardziej prawdopodobnym.

Schemat terapii	1. rok	2. rok
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



Tabela 50. Scenariusz obecny – populacja zgodna ze scenariuszem minimalnym.

Schemat terapii	1. rok	2. rok
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

Tabela 51. Scenariusz obecny – populacja zgodna ze scenariuszem maksymalnym.

Schemat terapii	1. rok	2. rok
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

4.3 Scenariusze nowe

4.3.1 Scenariusz najbardziej prawdopodobny



Tabela 52. Scenariusz najbardziej prawdopodobny.

Schemat terapii	1. rok	2. rok
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

■

■

■

Tabela 53. Scenariusz najbardziej prawdopodobny – koszty inkrementalne w stosunku do scenariusza obecnego.

Schemat terapii	1. rok	2. rok
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

4.3.2 Scenariusz minimalny

■

■

■

■

■



Tabela 54. Scenariusz minimalny.

Schemat terapii	1. rok	2. rok
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■



Tabela 55. Scenariusz minimalny – koszty inkrementalne w stosunku do scenariusza obecnego.

Schemat terapii	1. rok	2. rok
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

4.3.3 Scenariusz maksymalny



Tabela 56. Scenariusz maksymalny.

Schemat terapii	1. rok	2. rok
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

■

■

■

Tabela 57. Scenariusz maksymalny – koszty inkrementalne w stosunku do scenariusza obecnego.

Schemat terapii	1. rok	2. rok
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■



5 Aspekty społeczne i etyczne

CZY POZYTYWNE ROZPATRZENIE WNIOSKU WPŁYNIE NA OSOBY INNE NIŻ STOSUJĄCE TĘ TECHNOLOGIĘ (WPŁYWY ZEWNĘTRZNE)?

Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie?

Nie zidentyfikowano grup chorych, które mogą być faworyzowane.

Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach?

Tak.

Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna?

Spodziewane jest poszerzenie grupy chorych odnoszących dotychczasową korzyść z leczenia.

Czy technologia jest odpowiedzią na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?

Tak, ponieważ gwarantuje dostęp do najbardziej skutecznej terapii w danym wskazaniu i danej populacji.

Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?

Tak, ponieważ gwarantuje dostęp do najbardziej skutecznej terapii w danym wskazaniu i danej populacji, która stanowią chorzy z nieuleczalnym nowotworem krwi.

CZY POZYTYWNA DECYZJA MOŻE POWODOWAĆ PROBLEMY SPOŁECZNE?

Czy może wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej?

Tak, gdyż zwiększy się dostępność do leczenia.

Czy może grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych?

Nie dotyczy.

Czy może powodować lub zmieniać stygmatyzację?

Mało prawdopodobne.

Czy może wywoływać lęk?

Mało prawdopodobne.

Czy może powodować dylematy moralne?

Mało prawdopodobne.

Czy może stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne?

Mało prawdopodobne.

CZY DECYZJA DOTYCZĄCA TECHNOLOGII NIE KOLIDUJE Z PRAWEM?

Czy nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?

Nie zidentyfikowano sprzeczności z regulacjami prawnymi.

Czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach?

Nie zidentyfikowano regulacji prawnych wymagających zmian.

Czy oddziałuje na prawa człowieka lub pacjenta?

Technologia nie oddziałuje negatywnie na prawa człowieka i pacjenta.


CZY STOSOWANIE TECHNOLOGII NAKŁADA SZCZEGÓLNE WYMOGI?

Czy jest konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?

Tak, podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.



Czy istnieje potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania?

Tak, podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

6 Podsumowanie i wnioski

[Redacted text block containing the main body of the summary and conclusions, consisting of multiple paragraphs of blacked-out text.]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Aneks 1. Krzywe przeżycia pacjentów

Tabela 58. Parametry krzywej przeżycia dla SDC.

Lognormal	Parameterisation:	$\sim\text{lognormal}(\beta, \sigma)$					
[redacted]							
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rysunek 10. Krzywa przeżycia dla SDC.

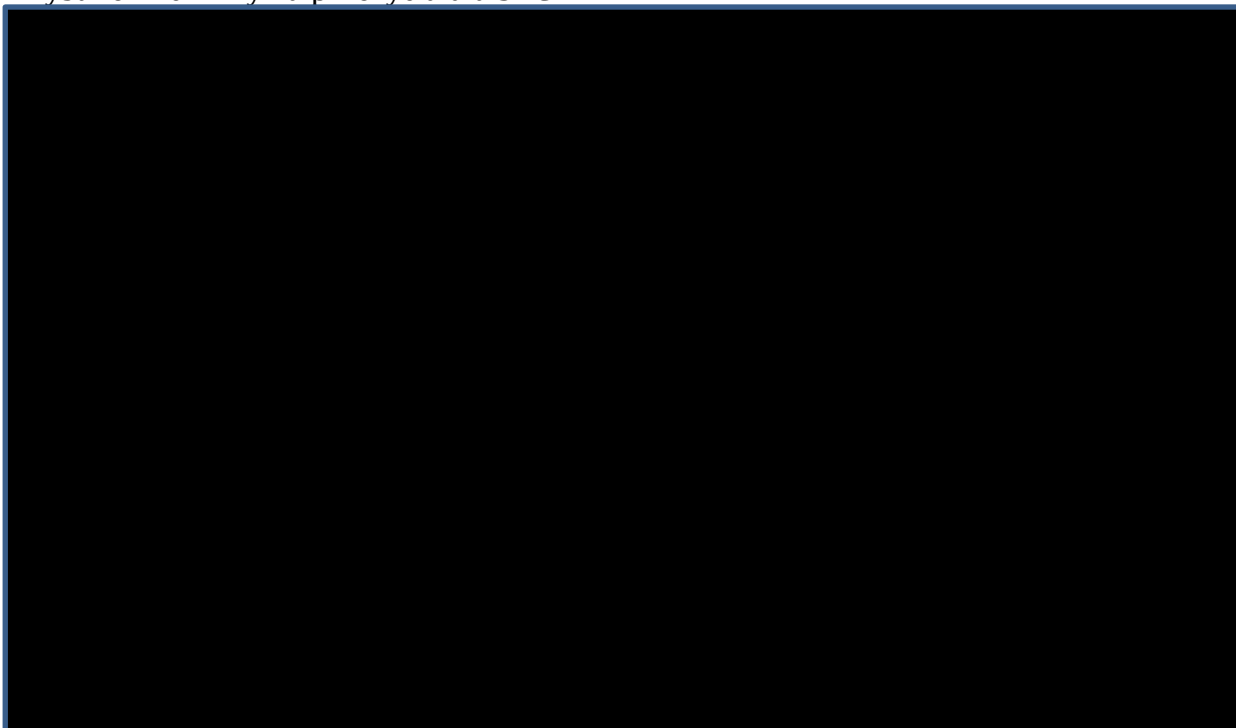


Tabela 60. Parametry krzywej przeżycia dla AZA.

Lognormal	Parameterisation:		~lognormal(β,σ)				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



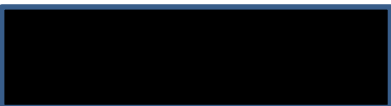


Tabela 61. Parametry krzywej przeżycia dla BSC.

Lognormal	Parameterisation:			~lognormal(β, σ)			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rysunek 13. Krzywa przeżycia dla BSC.



Spis tabel

Tabela 1. Szacowana roczna liczba pacjentów z MDS wg ekspertów klinicznych.....	21
Tabela 2. Szacowana roczna liczba pacjentów z MDS wg ekspertów klinicznych AOTM.....	23
Tabela 3. Szacowanie populacji pacjentów z MDS pośredniego-2 i wysokiego ryzyka w Polsce.....	24
Tabela 4. Szacowanie populacji pacjentów z MDS pośredniego-2 i wysokiego ryzyka w Polsce niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.....	24
Tabela 5. Szacowanie populacji pacjentów z CMML w Polsce.....	25
Tabela 6. Szacowanie populacji pacjentów z CMML w Polsce niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.....	26
Tabela 7. Liczba i struktura zgłoszonych zachorowań na ostre białaczki szpikowe u dorosłych w latach 2004-2006.....	28
Tabela 8. Liczebność populacji wg podmiotu odpowiedzialnego – dane na podstawie Raportu AOTM.....	29
Tabela 9. Szacowanie populacji pacjentów z ostrą białaczką szpikową z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją w Polsce.....	30
Tabela 10. Szacowanie populacji pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML) niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych w Polsce.....	31
Tabela 11. Odsetek i liczebność populacji kwalifikowanej do poszczególnych schematów terapii – MDS.....	31
Tabela 12. Odsetek i liczebność populacji kwalifikowanej do poszczególnych schematów terapii – CMML.....	32
Tabela 13. Odsetek i liczebność populacji kwalifikowanej do poszczególnych schematów terapii – AML.....	32
Tabela 14. Liczba nowych przypadków kwalifikowanych do leczenia w modelu w kolejnych latach.....	35
Tabela 15. Wartości AIC dla poszczególnych krzywych przeżycia.....	36
Tabela 16. Charakterystyka pacjentów z rejestru MDS Düsseldorf.....	38
Tabela 17. Mediany przeżycia modelowane (log-normal) i obserwowane w badaniu.....	40
Tabela 18. Prawdopodobieństwo przeżycia dla poszczególnych schematów leczenia.....	41
Tabela 19. Prawdopodobieństwo leczenia dla poszczególnych schematów leczenia.....	45
Tabela 20. Oszacowanie ceny produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna).....	46
Tabela 21. Oszacowanie kosztu cyklu leczenia w ramach chemioterapii w niskich dawkach (LDC) – 2013 rok.....	47
Tabela 22. Oszacowanie kosztu cyklu leczenia w ramach chemioterapii w niskich dawkach (LDC) – 2014 i kolejne lata.....	47
Tabela 23. Szacowanie ceny etopozydu – substancji czynnej stosowanej w ramach chemioterapii standardowej – 2013 rok.....	49
Tabela 24. Szacowanie ceny etopozydu – substancji czynnej stosowanej w ramach chemioterapii standardowej – 2014 i kolejne lata.....	49
Tabela 25. Szacowanie ceny idarubicyny – substancji czynnej stosowanej w ramach chemioterapii standardowej – 2013 rok.....	49
Tabela 26. Szacowanie ceny idarubicyny – substancji czynnej stosowanej w ramach chemioterapii standardowej – 2014 i kolejne lata.....	50

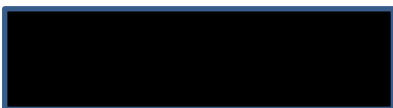


Tabela 27. Szacowanie ceny daunorubicyny – substancji czynnej stosowanej w ramach chemioterapii standardowej.....	50
Tabela 28. Szacowanie ceny mitoksantronu – substancji czynnej stosowanej w ramach chemioterapii standardowej.....	50
Tabela 29. Wycena elementów terapii składających się na najlepsze leczenie podtrzymujące.....	51
Tabela 30. Koszty podania leczenia – LDC i SDC.....	51
Tabela 31. Koszty podania leczenia – azacytydyna.....	52
Tabela 32. Koszty porady ambulatoryjnej.....	52
Tabela 33. Leczenie działań niepożądanych związanych z chemioterapią (AZA, LDC, SDC).....	54
Tabela 34. Wycena terapii poszczególnych zdarzeń niepożądanych – BSC.....	54
Tabela 35. Koszty porady ambulatoryjnej.....	55
Tabela 36. Koszt flukonazolu (grupa limitowa 110.1).....	56
Tabela 37. Koszt cyprofloksacyny (grupa limitowa 105.0).....	56
Tabela 38. Zużycie azacytydyny w trakcie leczenia.....	57
Tabela 39. Zużycie zasobów w chemioterapii w niskich dawkach.....	57
Tabela 40. Zużycie zasobów w standardowej chemioterapii.....	59
Tabela 41. Średnia liczba świadczeń składających się na leczenie podtrzymujące.....	60
Tabela 42. Odsetki występowania poszczególnych działań niepożądanych w poszczególnych grupach pacjentów na cykl leczenia.....	61
Tabela 43. Odsetki pacjentów leczonych ambulatoryjnie i szpitalnie z powodu działań niepożądanych.....	61
Tabela 44. Schematy postępowania w warunkach ambulatoryjnych w przypadku wystąpienia określonych działań niepożądanych.....	62
Tabela 45. Liczba dni hospitalizacji na cykl związana z podaniem poszczególnych schematów leczenia.....	62
Tabela 46. Roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – populacja zgodna ze scenariuszem najbardziej prawdopodobnym.....	66
Tabela 47. Roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – populacja zgodna ze scenariuszem minimalnym.....	66
Tabela 48. Roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – populacja zgodna ze scenariuszem maksymalnym.....	66
Tabela 49. Scenariusz obecny – populacja zgodna ze scenariuszem najbardziej prawdopodobnym.....	67
Tabela 50. Scenariusz obecny – populacja zgodna ze scenariuszem minimalnym.....	68
Tabela 51. Scenariusz obecny – populacja zgodna ze scenariuszem maksymalnym.....	68
Tabela 52. Scenariusz najbardziej prawdopodobny.....	69
Tabela 53. Scenariusz najbardziej prawdopodobny – koszty inkrementalne w stosunku do scenariusza obecnego.....	69
Tabela 54. Scenariusz minimalny.....	70
Tabela 55. Scenariusz minimalny – koszty inkrementalne w stosunku do scenariusza obecnego.....	70
Tabela 56. Scenariusz maksymalny.....	71
Tabela 57. Scenariusz maksymalny – koszty inkrementalne w stosunku do scenariusza obecnego.....	71

Tabela 58. Parametry krzywej przeżycia dla SDC.....	77
Tabela 59. Parametry krzywej przeżycia dla LDC.....	78
Tabela 60. Parametry krzywej przeżycia dla AZA.....	79
Tabela 61. Parametry krzywej przeżycia dla BSC.....	80




Spis rysunków

Rysunek 1. Liczba pacjentów leczonych azacytydyną w 2011 i 2012.	33
Rysunek 2. Schemat przepływu pacjentów w modelu.	34
Rysunek 3. Skorygowane i nieskorygowane krzywe log-normal dla krzywej przeżycia Kaplan–Meier (95% CI) dla pacjentów leczonych azacytydyną (podgrupa z preselekcją do LDC) z badania AZA-001.	37
Rysunek 4. Krzywa przeżycia Kaplan–Meier pacjentów z rejestru Düsseldorf.	39
Rysunek 5. Przerwanie leczenia – dane obserwowane i krzywe dopasowania (rozkład Weibulla) – populacja AZA (BSC).	42
Rysunek 6. Przerwanie leczenia – dane obserwowane i krzywe dopasowania (rozkład Weibulla) – populacja AZA (LDC).	43
Rysunek 7. Przerwanie leczenia – dane obserwowane i krzywe dopasowania (rozkład Weibulla) – populacja AZA (SDC).	43
Rysunek 8. Przerwanie leczenia – dane obserwowane i krzywe dopasowania (rozkład Weibulla) – populacja LDC.	44
Rysunek 9. Przerwanie leczenia – dane obserwowane i krzywe dopasowania (rozkład Weibulla) – populacja SDC.	44
Rysunek 10. Krzywa przeżycia dla SDC.	77
Rysunek 11. Krzywa przeżycia dla LDC.	78
Rysunek 12. Krzywa przeżycia dla AZA.	79
Rysunek 13. Krzywa przeżycia dla BSC.	80

Piśmiennictwo

- ¹ Edlin R, Connock M, Round J, Tubeuf S, Fry-Smith A, Greenheld W, Hyde C. Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome, chronic myelomonocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia. A Single Technology Appraisal. West Midlands Health Technology Assessment Collaboration.2009.
- ² Hellmann A, Prejzner W, Frydecka I, Mital A. Nowotwory mieloproliferacyjne [w:] Szczeklik A (red). Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. 2012.
- ³ Hołowiecki J. Białaczki ostre [w:] Szczeklik A (red). Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. 2012.
- ⁴ Hołowiecki J. Ostre białaczki szpikowe [w:] Zalecenia postępowania diagnostyczno–terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2009 r.
- ⁵ Dwilewicz-Trojaczek J. Zespoły mielodysplastyczne [w:] Szczeklik A (red). Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. 2012.
- ⁶ Celgene Corp. Data on file: GFK Health Care MDS Epidemiology study, 2008.
- ⁷ Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTM nr 23/2011 z dnia 28 marca 2011r.
- ⁸ Seferyńska et al. Epidemiologia zachorowań na ostre białaczki u ludzi dorosłych w Polsce w latach 2004-2006, Borgis - Postępy Nauk Medycznych 7-8/2007, p. 268-275
- ⁹ Mądry et al. Epidemiology of Myelodysplastic syndrome, Advances in Clinical and experimental medicine 18(5) 2009.
- ¹⁰ Gil et al. Nowe metody farmakoterapii ostrej białaczki szpikowej, Współczesna Onkologia (2007) vol. 11; 4(181-185).
- ¹¹ Wetzler M. Ostra i przewlekła białaczka szpikowa. Onkologia i hematologia, 2010
- ¹² Seferyńska et al. Epidemiologia ostrych białaczek, Acta Haematologica Polonica 2005,36, Nr 3 str. 269 – 281.
- ¹³ Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, Schoch R, Gattermann N, Sanz G, List A, Gore SD, Seymour JF, Bennett JM, Byrd J, Backstrom J, Zimmerman L, McKenzie D, Beach C, Silverman LR; International Vidaza High-Risk MDS Survival Study Group. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. Lancet Oncol. 2009 Mar;10(3):223-32.
- ¹⁴ Neukirchen J, Schoonen WM, Strupp C, Gattermann N, Aul C, Haas R, Germing U. Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Düsseldorf MDS-registry. Leuk Res. 2011 Dec;35(12):1591-6.
- ¹⁵ GUS: <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/TrwanieZycia.aspx>



¹⁶ 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 października 2012 r.
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5302>

¹⁷ <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4910>