

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

**PONATYNIB (ICLUSIG®) W LECZENIU DOROSŁYCH
PACJENTÓW Z OSTRĄ BIAŁACZKĄ LIMFOBLASTYCZNĄ Z
OBECNOŚCIĄ CHROMOSOMU FILADELFIA
PO NIEPOWODZENIU LUB NIETOLERANCJI DAZATYNIBU
ALBO Z OBECNOŚCIĄ MUTACJI T315I**

Wersja 2.0



[REDACTED]

[REDACTED]

Projekt zakończono: 10 grudnia 2015

Kierownik projektu: [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] koordynacja prac, metodyka analizy, analiza danych

[REDACTED] analiza danych, opracowanie dokumentu obliczeniowego, opracowanie dokumentu tekstowego

[REDACTED] metodyka analizy, analiza danych, opracowanie dokumentu tekstowego

Autorzy z ramienia ARIAD Pharmaceuticals:

[REDACTED] koordynacja prac, ustalenia merytoryczne

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

[REDACTED]

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Angelini Pharma Polska Sp. z o.o.

Podleśna 83
05-552 Łazy

Zamawiającego reprezentowali:

Dariusz Wilkowski, Leszek Borkowski, Agnieszka Miąsek

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	6
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	9
1.1. Cel analizy.....	9
1.2. Problem zdrowotny	9
1.3. Stan aktualny	10
1.4. Interwencja oceniana	14
1.5. Założenia analizy	14
1.6. Kwalifikacja do grupy limitowej	16
[REDAKTOWANA]	16
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	17
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	17
2.2. Forma analizy.....	18
2.3. Perspektywa analizy	18
2.4. Horyzont czasowy analizy.....	18
2.5. Populacja docelowa	19
2.6. Rozpowszechnienie ponatynibu w populacji docelowej	22
2.7. Przebieg leczenia.....	22
2.8. Koszty.....	25
2.8.1. Koszt ponatynibu.....	26
2.8.2. Koszty chemioterapii	27
2.8.3. Koszty monitorowania terapii	28
2.8.4. Koszty monitorowania kardiologicznego	29
2.8.5. Koszty leczenia działań niepożądanych.....	30
2.8.6. Koszty allogenicznej transplantacji komórek hematopoetycznych	31
2.8.7. Koszty leczenia u schyłku życia	32
2.9. Analiza wrażliwości	33
3. WYNIKI ANALIZY	34
3.1. Populacja docelowa	34
3.1.1. Scenariusz istniejący.....	34

3.1.2.	Scenariusz nowy	35
3.2.	Scenariusz istniejący	35
3.2.1.	Wydatki płatnika publicznego	35
3.3.	Scenariusz nowy	36
3.3.1.	Wydatki płatnika publicznego	36
■	37
■	37
■	37
■	38
3.5.	Podsumowanie	38
4.	ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	40
4.1.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	40
4.2.	Aspekty etyczne i społeczne	40
5.	PODSUMOWANIE	42
6.	WNIOSKI	43
7.	OGRANICZENIA.....	44
8.	DYSKUSJA	46
9.	BIBLIOGRAFIA	48
10.	SPIS ELEMENTÓW	51
10.1.	Spis tabel	51
11.	ZESTAWIENIE WERYFYKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	53
12.	ANEKS	55
12.1.	Analiza wrażliwości	55
■	56
■	57
12.1.3.	Podsumowanie	57
12.2.	Populacja docelowa – źródła i analiza danych	58
12.2.1.	Źródła danych	58
12.2.2.	Analiza danych.....	61
12.3.	Badanie ankietowe – formularz.....	66

INDEKS SKRÓTÓW

ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna (<i>Acute lymphoblastic leukemia</i>)
alloSCT	Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
DAZA	Dazatynib
DGL	Departament Gospodarki Lekami
FLAM	Schemat chemioterapii oparty na fludarabinie, cytarabinie i mitoksantronie
GUS	Główny Urząd Statystyczny
hyper-CVAD	Schemat chemioterapii oparty na cyklofosfamidzie, winkrystynie, doksorubicynie oraz deksametazonie
IMA	Imatynib
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Ph	Chromosom Filadelfia (<i>Philadelphia Chromosom</i>)
PL	Program lekowy
PONA	Ponatinib
■	■
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results Program
TKI	Inhibitor kinazy tyrozynowej (<i>Tyrosine kinase inhibitor</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ponatinibu (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z udokumentowaną obecnością genu fuzyjnego BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+), u których stwierdzono niepowodzenie lub nietolerancję dazatynibu (DAZA) albo obecność mutacji T315I.

■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia oraz MZ – Minister Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów. Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2017 roku. W analizie założono, że ponatinib będzie finansowany w ramach nowego programu lekowego *Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C92.1) ponatinibem*.

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną z udokumentowaną obecnością genu fuzyjnego BCR-ABL lub obecnością chromosomu Filadelfia, u których stwierdzono: niepowodzenie lub nietolerancję dazatynibu albo obecność mutacji T315I.

Liczebność populacji docelowej wyznaczono kompilując dane o liczbie pacjentów leczonych dazatynibem w II linii leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (dane NFZ zamieszczone w analizie AOTMiT i dane ze sprawozdania NFZ) z informacjami o praktyce leczenia uzyskanymi od ekspertów.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty monitorowania choroby, koszty transplantacji szpiku i przebiegu leczenia po transplantacji szpiku, a także koszty leczenia u schyłku życia.

W scenariuszu istniejącym założono, że zakres terapii dostępnych w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej nie zostanie zmieniony w przyjętym horyzoncie analizy, tj. że pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których terapia dazatynibem w II linii leczenia okazała się nieskuteczna lub u których wykryto mutację T315I będą leczeni z zastosowaniem chemioterapii.

W scenariuszu nowym założono, że od 1 stycznia 2017 roku w populacji pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną spełniających kryteria programu lekowego dostępny będzie ponatinib (preparat Iclusig®).

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym.



Wyniki

Populacja

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w programie lekowym, zarówno w scenariuszu istniejącym jak i nowym, wyniesie 16 osób nowo włączanych do chemioterapii lub leczenia ponatinibem rocznie w latach 2017–2019. W scenariuszu istniejącym grupa ta leczona będzie chemioterapią, natomiast w scenariuszu nowym – ponatinibem.

Wydatki inkrementalne

Scenariusz istniejący

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego prognozowane całkowite wydatki płatnika publicznego (płatnika publicznego i pacjentów) na leczenie pacjentów wynoszą

Scenariusz nowy

Wnioski końcowe

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Iclusig® w populacji pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z udokumentowaną obecnością genu fuzyjnego BCR-ABL lub obecnością chromosomu Filadelfia, u których stwierdzono niepowodzenie lub nietolerancję dazatynibu albo obecność mutacji T315I spowoduje

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Iclusig® zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej i umożliwiłoby stosowanie terapii u pacjentów, dla których nie jest obecnie dostępne żadne efektywne leczenie. Wysoka skuteczność leku może wpłynąć na wydłużenie życia i aktywności chorych.

1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ponatinibu (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z udokumentowaną obecnością genu fuzyjnego BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+), u których stwierdzono niepowodzenie lub nietolerancję dazatynibu (DAZA) albo obecność mutacji T315I.

1.2. Problem zdrowotny

Ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Filadelfia jest spowodowana translokacją chromosomową (9;22), w wyniku której powstaje chromosom Filadelfia. W wyniku tej mutacji dochodzi do połączenia dwóch genów: protoonkogenu ABL oraz genu BCR, którego produktem jest onkogenne białko BCR-ABL o zaburzonej aktywności kinazy tyrozynowej. ALL (Ph+) charakteryzuje się proliferacją klonalną i nagromadzeniem złośliwych komórek blastycznych w szpiku kostnym i krwi obwodowej. [1]

Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia jest oparte na terapii z użyciem inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI, *Tyrosine Kinase Inhibitor*) przygotowującej pacjenta do allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (alloSCT). Terapia przygotowująca do alloSCT (allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych, *Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) składa się z 3 głównych faz oraz fazy przedleczenia. [1]

Tabela 1
Etapy leczenia ALL (Ph+) [1]

Etap leczenia	Cel	Czas trwania	Opis
Faza przeleczenia	Wstępna redukcja masy nowotworu	Do 7 dni	Glikokortykosteroidy (deksametazon lub prednizon)
Faza indukcji	Uzyskanie remisji całkowitej	25–28 dni w zależności od wieku chorego	TKI w skojarzeniu z polichemioterapią lub kortykosteroidami. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych lub jeśli istnieje możliwość przeprowadzenia alloSCT, intensywność chemioterapii może być znacząco ograniczona
Faza konsolidacji	Usunięcie choroby resztkowej. U pacjentów z remisją całkowitą dąży się do maksymalnego zredukowania minimalnej choroby resztkowej	Kilka miesięcy	TKI w skojarzeniu z wielolekową, równoległą lub naprzemienną chemioterapią z wykorzystaniem: metotreksatu, etopozydu, deksametazonu, cyklofosfamidu, arabinozydu cytozyny lub asparaginazy. Istotnym elementem terapii jest kontrola skuteczności

Etap leczenia	Cel	Czas trwania	Opis
			leczenia poprzez monitorowanie minimalnej choroby resztkowej
Faza podtrzymania	Wydłużenie okresu remisji i przeżycia w przypadku nie przeprowadzenia alloSCT	Do wystąpienie progresji lub objawów nietolerancji	Terapia TKI (imatynib lub dazatynib)

Z uwagi na wysokie ryzyko nawrotu choroby należy dążyć do wykonania alloSCT. Jeśli remisja całkowita została uzyskana, ale nie jest możliwe przeprowadzenie alloSCT, można rozważyć autoSCT (transplantacja autologiczna) z leczeniem podtrzymującym za pomocą TKI. Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych jest rekomendowany przede wszystkim u młodszych pacjentów. [1]

W przypadku oporności lub nietolerancji na leczenie imatynibem należy włączyć do terapii inhibitory kinazy tyrozynowej II generacji: dazatynib lub nilotinib jako pomost do alloSCT. Po niepowodzeniu terapii dwoma różnymi TKI można zastosować ponatinib. W przypadku nawrotu choroby po alloSCT stosuje się wlew limfocytów dawcy lub dalszą terapię TKI. [1]

Ważnym elementem terapii jest także profilaktyka chorób ośrodkowego układu nerwowego, która polega na dokanałowym podawaniu metotreksatu lub cytarabiny. Dodatkowo stosować można napromienianie OUN. [1]

W przypadku niepowodzenia terapii stosuje się leczenie paliatywne, które ma na celu przedłużenie życia z zachowaniem jego możliwie dobrej jakości. Terapia ta polega na przetaczaniu składników krwi, leczeniu przeciwiinfekcyjnym oraz zapewnieniu właściwego odżywiania. [1]

1.3. Stan aktualny

W Polsce w leczeniu chorych z ALL z wykorzystaniem TKI refundacją ze środków publicznych objęto imatynib oraz dazatynib. Imatynib, jako pierwsza linia leczenia, jest finansowany w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii. Dazatynib został objęty refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)”, jako terapia II linii. [2]

Aktualnie, u pacjentów po niepowodzeniu dazatynibu opcje terapeutyczne są mocno ograniczone z uwagi na brak dostępu (refundacji) do pozostałych preparatów z grupy TKI. Podstawowe opcje terapeutyczne dla tych pacjentów obejmują schematy:

- hyper-CVAD – schemat oparty na cyklofosfamidzie, winkrystynie, doksorubicynie oraz deksametazonie oraz
- FLAM – schemat oparty na fludarabinie, cytarabinie i mitoksantronie. [1]

Tabela 2.
Status refundacyjny inhibitorów kinazy tyrozynowej dostępnych w Polsce w leczeniu ALL (stan na 1 listopada 2015 r.)

	Lek	Status refundacyjny	Szczegóły
TKI	Imatynib	Refundowany	Wydawany bezpłatnie w ramach <u>katalogu chemioterapii</u>
	Dazatynib	Refundowany	Wydawany bezpłatnie w ramach <u>programu lekowego</u>
	Nilotynib	Nierefundowany, brak wskazania rejestracyjnego w ALL	nd
	Ponatinib	Nierefundowany	nd
Hyper-CVAD	Cyklofosamid	Refundowany	Wydawany bezpłatnie w ramach <u>katalogu chemioterapii</u>
	Winkrystyna	Refundowany	Wydawany bezpłatnie w ramach <u>katalogu chemioterapii</u>
	Dokсорubicyna	Refundowany	Wydawany bezpłatnie w ramach <u>katalogu chemioterapii</u>
	Deksametazon	Refundowany	Wydawany bezpłatnie we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach oraz w leczeniu wspomagającym i premedykacji nowotworów złośliwych
FLAM	Fludarabina	Refundowany	Wydawany bezpłatnie w ramach <u>katalogu chemioterapii</u>
	Cytarabina	Refundowany	Wydawany bezpłatnie w ramach <u>katalogu chemioterapii</u>
	Mitoksantron	Refundowany	Sprowadzany z zagranicy na potrzeby ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Liczebność populacji docelowej

Odnalezione w ramach oceny danych epidemiologicznych dane z Rejestru zachorowań na ostrą białaczkę u osób dorosłych w Polsce wskazują, że rocznie ALL diagnozowana jest u 75-130 osób dorosłych w Polsce, przy czym ze względu na braki sprawozdawczości w tym rejestrze można oceniać, że faktyczna zapadalność może być wyższa [3, 4]. Dane te mają zatem ograniczoną wiarygodność, ponadto nie pozwalają na wyróżnienie pacjentów leczonych w poszczególnych liniach ALL, z tego powodu nie zostały wykorzystane w analizie.

Należy zwrócić uwagę, że populacja docelowa analizy jest istotnie węższa niż ogólna populacja pacjentów z ALL, z tego powodu analiza współczynników chorobowości/zapadalności na ALL ogółem nie jest niezbędnym elementem przeprowadzanej oceny. Dla oceny liczebności populacji docelowej kluczowe jest określenie liczebności populacji, w której wyczerpały się możliwości leczenia z zastosowaniem imatynibu i dazatynibu. U chorych tych stosuje się obecnie chemioterapię – schematy FLAM lub hyper-CVAD. Liczbę pacjentów, u których w ciągu roku wdrażana jest taka terapia, określono na podstawie danych NFZ dotyczących liczby pacjentów leczonych w II linii terapii ALL dazatynibem oraz informacji uzyskanych od ekspertów.

Zgodnie z dostępnymi danymi NFZ, terapia ostrej białaczki limfoblastycznej w II linii z wykorzystaniem dazatynibu realizowana była w okresie, w którym preparat ten dostępny był w ramach chemioterapii niestandardowej u ok. 50 osób rocznie [5]. W prognozach AOTMiT przeprowadzanych w oparciu o te dane zakładano, że liczebność pacjentów leczonych w II linii dazatynibem w sytuacji, gdy lek ten będzie dostępny w programie lekowym, będzie podobna do liczby pacjentów, którzy otrzymywali lek w

ramach chemioterapii niestandardowej [5]. Zgodnie z opinią eksperta faktycznie zmiana kategorii dostępności dazatynibu w terapii ostrej białaczki limfoblastycznej w roku 2015 nie wpłynęła na skalę jego zużycia w analizowanym wskazaniu. Można więc oceniać, że obecnie – tak jak w latach ubiegłych – jest to ok. 50 osób rocznie. Potwierdzeniem tej oceny są też dane ze sprawozdania z działalności NFZ w II kwartale 2015 roku [6]. W pierwszym półroczu 2015 roku świadczenia w programie lekowym leczenia dazatynibem pacjentów z ALL rozliczono u 25 osób.

Tabela 3.
Liczba leczonych pacjentów z ALL z zastosowaniem DAZA w latach 2011–2015 wyznaczona na podstawie dostępnych źródeł danych.

Rok	DAZA	Źródło
2009	8	
2010	11	Dane NFZ – analiza weryfikacyjna dazatynibu
2013	49	
01-08.2014	35	
01-08.2015	25	Dane NFZ – sprawozdanie z działalności NFZ
2015	51	Prognoza AOTMiT
2016	50	Prognoza AOTMiT

Liczebność populacji docelowej określona została w odniesieniu do liczby pacjentów leczonych dazatynibem. Dane ekspertów charakteryzujące populacje pacjentów leczonych w ośrodkach w Krakowie i w Poznaniu zestawione zostały poniżej.

Tabela 4.
Informacje ekspertów – pacjenci z ALL po niepowodzeniu terapii imatynibem

Parametr	Informacje uzyskane od eksperta – ośrodek w Poznaniu	Informacje uzyskane od eksperta – ośrodek w Krakowie
Pacjenci z ALL leczeni dazatynibem w ciągu ostatnich 12 miesięcy	8	8
Pacjenci z niepowodzeniem terapii imatynibem i dazatynibem	2	3
Pacjenci z mutacją T315I	2	1
Potencjalni pacjenci kwalifikujący się do leczenia ponatinibem ^a	2	3

a) pacjenci z danego ośrodka, u których w przypadku refundacji ponatinibu zostaliby zakwalifikowani do leczenia

Zgodnie z przekazanymi informacjami, w ośrodkach w Krakowie i Poznaniu 16 osób leczonych było dazatynibem w ciągu ostatniego roku we wskazaniu ostrej białaczki limfoblastycznej. Odnosząc tę wartość do szacowanej liczby leczonych dazatynibem we wskazaniu ALL w Polsce, tj. do ok. 50 osób, uzyskuje się, że opisana przez ekspertów grupa stanowi ok. 30% całej populacji leczonej dazatynibem w Polsce.

W obu analizowanych ośrodkach łącznie 5 osób w spełniałoby ogólne warunki kwalifikacji do leczenia ponatinibem, tj. wystąpienie niedostatecznej odpowiedzi na leczenie dazatynibem lub wystąpienie mutacji T315I.

Liczebność populacji pacjentów kwalifikujących się do terapii ponatinibem w Polsce obliczono w oparciu o szacowaną liczebność populacji pacjentów leczonych dazatynibem we wskazaniu ALL (tj. 50 osób) oraz proporcję pomiędzy liczbą pacjentów leczonych dazatynibem a liczbą pacjentów kwalifikujących się do leczenia ponatinibem tj. 16:5, określoną w oparciu o dane z dwóch ośrodków. Zgodnie z wynikiem przeprowadzonych obliczeń, liczebność populacji można szacować na ok. 16 osób w ciągu roku.

Tabela 5.
Liczebność populacji docelowej - obliczenia

Parametr	Liczebność populacji / dane do obliczeń		
Populacja leczona dazatynibem	50		
Proporcja liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia ponatinibem w porównaniu do liczby pacjentów leczonych dazatynibem	średnia: 5:16	minimalna: 2:8 (Poznań)	maksymalna 3:8 (Kraków)
Liczebność populacji docelowej	16	13	19

Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

W analizie przyjmuje się, że liczebność populacji docelowej jest stała w horyzoncie analizy (2017–2018) i jednocześnie równa obecnej liczebności tej populacji (w roku 2015). W całym analizowanym horyzoncie przyjmuje się, że jest to ok. 16 osób rocznie (por. Tabela 5). Aktualne roczne wydatki płatnika (dla roku 2015) w populacji docelowej pokrywają się zatem z wydatkami określonymi w ramach wyników scenariusza istniejącego (por. rozdział 3.2.1).

Wydatki te określone dla osób nowo włączanych do populacji docelowej (pacjentów rozpoczynających terapię FLAM lub hyper-CVAD) w danym roku kalendarzowym obliczono na 1,74 mln zł (wynik jak dla scenariusza istniejącego dla roku 2017), natomiast wydatki ponoszone na populację pacjentów włączonych do populacji docelowej w danym roku kalendarzowym lub w latach poprzedzających obliczono na 2,02 mln zł (wynik jak dla scenariusza istniejącego dla roku 2019). Ze względu na fakt, że prawdopodobieństwo przeżycia pacjenta z populacji docelowej powyżej 3 lat w przypadku stosowania aktualnie dostępnych preparatów jest znikome (<0,05%), wydatki ponoszone na pacjentów zdiagnozowanych w okresie 3 lat są wystarczająco dokładnym przybliżeniem wydatków na wszystkich pacjentów z populacji docelowej.

Tabela 6.
Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Kategoria wyniku	Nowi pacjenci z niepowodzeniem/ nietolerancją DAZA lub mutacją T315I	Wszyscy pacjenci z niepowodzeniem/ nietolerancją DAZA lub mutacją T315I
Wysokość wydatków płatnika	██████████	██████████

1.4. Interwencja oceniana

Ponatinib (Iclusig®) jest inhibitorem kinazy tyrozynowej (kod ATC: L01XE24).

Wskazania do stosowania w populacji pacjentów dorosłych:

- przewlekła białaczka szpikowa (faza przewlekła, faza akceleracji lub faza przełomu blastycznego) z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem lub nilotynibem, u chorych dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I),
- ostra białaczka limfoblastyczna z obecnością chromosomu Filadelfia z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem, u chorych dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I. [1]

Zalecana dawka początkowa ponatynibu (PONA) wynosi 45 mg raz na dobę podawana doustnie jako tabletki powlekane aż do stwierdzenia u pacjenta oznak progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności. Należy rozważyć przerwanie leczenia ponatynibem w razie nieosiągnięcia pełnej odpowiedzi hematologicznej w ciągu 3 miesięcy. [1]

Ponatinib (Iclusig®) został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 1 lipca 2013 r. Ponatinib nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych w Polsce. [1]

Szczegółowy opis interwencji ocenianej przedstawiono w przeprowadzonej analizie klinicznej [1].

1.5. Założenia analizy

Analiza wpływu na budżet (BIA) została przeprowadzona w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że refundacja ponatynibu (Iclusig®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej w ramach proponowanego programu lekowego nastąpi od 1 stycznia 2017 roku.

W ramach analizy BIA wyznaczono wydatki płatnika publicznego (NFZ) oraz wydatki płatnika publicznego i pacjentów, jakie będą ponoszone w przypadku utrzymania stanu aktualnego (scenariusz istniejący) oraz wydatki, które płatnik publiczny będzie musiał ponieść w przypadku wprowadzenia proponowanego programu lekowego (scenariusz nowy). Przedstawiono również wydatki inkrementalne, tj. różnicę w wydatkach między scenariuszem nowym a istniejącym. Dodatkowo wydatki inkrementalne oznaczają wzrost kosztów, a ujemne oznaczają oszczędności płatnika lub płatnika i pacjentów.

W analizie przyjęto, że populację docelową stanowią dorośli pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną z udokumentowaną obecnością genu fuzyjnego BCR-ABL lub obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+), u których stwierdzono: niepowodzenie lub nietolerancję dazatynibu albo obecność mutacji T315I.

Ocena liczebności populacji docelowej została poprzedzona analizą danych epidemiologicznych. Odnalezione informacje o chorobowości i zapadalności dla ALL były niepełne, w związku z czym ich wiarygodność jest ograniczona. Zauważyć ponadto należy, że leczenie z zastosowaniem ponatynibu stanowić miałyby ostatnią linię farmakoterapii ALL. Z tego powodu ewentualne wykorzystanie danych o ogólnej chorobowości/zapadalności ALL w Polsce do określenia liczebności populacji docelowej wymagałoby dodatkowo oceny zapotrzebowania na leczenie poszczególnych linii. Skala tego zapotrzebowania jest pochodną zarówno parametrów epidemiologicznych (zapadalności, chorobowości), jak i danych o rzeczywistej efektywności konkretnych schematów terapeutycznych stosowanych w Polsce. Tym samym, na ewentualne oszacowania w oparciu o wskaźniki epidemiologiczne, nakładają się zarówno niepewność dotycząca wartości samych wskaźników zapadalności/chorobowości, jak i niepewność dotycząca osiąganych przez pacjentów w Polsce efektów leczenia poszczególnymi liniami terapii.

W związku z powyższym w celu oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano dane NFZ ze sprawozdania z działalności w II kwartale 2015 roku [6] i dane z analizy weryfikacyjnej dla dazatynibu [5] we wskazaniu ostrej białaczki limfoblastycznej a także dane uzyskane na podstawie ankiet przeprowadzonych wśród lekarzy specjalistów.

W poniższej tabeli (Tabela 7) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 7.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło	Referencje
Dane populacyjne	Liczba pacjentów z ALL leczonych dazatynibem	Dane NFZ ze sprawozdania z działalności w II kwartale 2015 roku i z analizy weryfikacyjnej dla dazatynibu we wskazaniu ALL	[5, 6]
	Relacja liczby potencjalnie kwalifikujących się do leczenia ponatynibem do liczby pacjentów leczonych dazatynibem	Dane ekspertów z ośrodków w Krakowie i Poznaniu	
Rozpowszechnienie	Poziom rozpowszechnienia ponatynibu w populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia	Przyjęto rozpowszechnienie 100% - obecnie pacjenci z populacji docelowej otrzymują jedynie chemioterapię o niskiej skuteczności	
Zużycie zasobów	Schemat dawkowania i monitorowania leczenia ponatynibem i chemioterapią	Proponowany PL, informacje ekspertów, wytyczne leczenia, model dla analizy ekonomicznej	
Koszty	Koszty leków	Dane Zamawiającego, wykaz leków refundowanych	[2]
	Koszty alloSCT	Rozporządzenia Ministra Zdrowia, dane z biuletynu Poltransplantu – na podstawie analizy ekonomicznej	[7]
	Pozostałe koszty	Dane NFZ, zapisy programu lekowego, wyniki badania ankietowego – na podstawie analizy ekonomicznej	[7]

1.6. Kwalifikacja do grupy limitowej

Aktualnie innowacyjne preparaty TKI stosowane w leczeniu ALL, są finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+)” lub w ramach katalogu chemioterapii (imatynib). [2]

Preparaty TKI dostępne dla pacjentów z ALL zakwalifikowane są do 2 odrębnych grup limitowych:

- 1059.0, Dazatynib;
- 1064.1, Imatynib-2.

Zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [8], do grupy limitowej kwalifikuje się leki o podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- te same wskazania lub przeznaczenia, w których są refundowane,
- podobna skuteczność.

W analizie podstawowej założono utworzenie odrębnej grupy limitowej, w której znajdą się oba opakowania preparatu Iclusig®.

Ponatinib jest lekiem innowacyjnym z grupy TKI zarejestrowanym do stosowania u pacjentów z ALL, charakteryzującym się w stosunku do obecnie refundowanych preparatów TKI:

- inną nazwą międzynarodową,
- odmiennym wskazaniem do stosowania (zawężonym w stosunku do uprzednio dostępnych TKI) i odmiennymi proponowanymi wskazaniami refundacyjnymi.

Dowody naukowe zebrane i opracowane w analizie klinicznej wskazują na wysoką skuteczność terapii ponatinibem w leczeniu pacjentów z ALL i potwierdzają argumentację za utworzeniem odrębnej grupy limitowej dla ponatinibu.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla ponatynibu w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej jako pacjentów spełniających kryteria wnioskowanego programu lekowego. Na podstawie odnalezionych źródeł danych oszacowano liczebność populacji docelowej.
2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych 2 latach, począwszy od początku 2017 roku.
3. Na podstawie dostępnych danych oszacowano rozpowszechnienie ponatynibu oraz pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie w populacji docelowej przy założeniu, że ponatynib refundowany będzie w ramach programu lekowego od 1 stycznia 2017 roku.
4. Określono schematy dawkowania, koszty jednostkowe związane z terapią ponatynibem i aktualnie stosowanymi w analizowanym wskazaniu preparatami, koszty kwalifikacji do leczenia i monitorowania leczenia pacjentów z ALL. Poziom zużycia leków i świadczeń w związku z realizacją leczenia w programie lekowym lub poza nim określono na podstawie danych z modelu dla analizy ekonomicznej (schemat rozkładu stanów zdrowia i przypisanych im świadczeń w okresie pierwszych 2 lat wdrożenia ponatynibu lub chemioterapii).
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2017–2018 w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, czyli w przypadku braku finansowania ponatynibu ze środków publicznych (scenariusz istniejący).
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2017–2018 dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu ponatynibu ze środków publicznych.
7. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
8. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (od A do C). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

Dzięki zastosowaniu w analizie danych o przebiegu leczenia z modelu dla analizy ekonomicznej, w opracowaniu uwzględniono efektywność ponatynibu i chemioterapii w zakresie ich wpływu na przebieg choroby (np. wpływ stosowanych interwencji na możliwość zastosowania alloSCT).

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel® 2010, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [9], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

Wyniki z obu uwzględnionych perspektyw są niemal identyczne, ze względu na fakt, że większość preparatów i świadczeń uwzględnionych w obliczeniach jest w całości finansowana przez NFZ i MZ. Wyjątek stanowią wybrane leki stosowane w terapii działań niepożądanych lub preparaty stosowane przez pacjentów po przeszczepie szpiku. W wariantcie podstawowym obliczeń różnica wydatków z obu perspektyw nie przekracza 730 zł dla całej populacji i jest niewidoczna przy przyjętej precyzji prezentowania wyników – tj. przedstawienia ich z dokładnością do 10 tys. zł.

Z tego powodu, w opracowaniu tekstowym przedstawione zostały wyłącznie wyniki z perspektywy płatnika publicznego. Szczegółowe wyniki z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów dostępne są bezpośrednio w aplikacji obliczeniowej.

W kontekście perspektywy analizy należy ponadto wskazać, że nie wszystkie kategorie kosztów w analizie mieszczą się w zakresie budżetu na refundację, który stanowi główny obszar zainteresowania analizy wpływu na budżet. Poza tym kluczowym zakresem mieszczą się wydatki związane z monitorowaniem terapii i wydatki związane z przeszczepem szpiku kostnego, które rozliczane są w ramach lecznictwa szpitalnego i specjalistycznej opieki ambulatoryjnej lub – w przypadku kwalifikacji dawcy do alloSCT – z budżetu Ministra Zdrowia. Również wydatki związane z leczeniem działań niepożądanych terapii częściowo wykraczają poza zakres budżetu na refundację (w przypadku świadczeń opieki ambulatoryjnej i szpitalnej).

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 3-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że ponatinib będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego: *Leczenie ponatinibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+)* (ICD-10 C91.0), począwszy od 1 stycznia

2017 roku. Zgodnie z Wytocznymi oceny technologii medycznych [10] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii.

W analizowanej sytuacji – ze względu na fakt, że obecnie pacjenci, którzy w przypadku dostępności ponatynibu mogliby być leczeni w programie lekowym, otrzymują jedynie chemioterapię o niskiej skuteczności, w analizie zakłada się, że od początku refundacji ponatynibu będzie miał on 100% udział w populacji docelowej. Tym samym równowaga ustalona zostanie bardzo szybko i przyjęty 3-letni horyzont jest dostatecznie długi.

2.5. Populacja docelowa

Populację docelową w analizie stanowią dorośli pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną z udokumentowaną obecnością genu fuzyjnego BCR-ABL lub obecnością chromosomu Filadelfia, u których stwierdzono: niepowodzenie lub nietolerancję dazatynibu albo obecność mutacji T315I.

W celu identyfikacji doniesień naukowych pozwalających na oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono przeszukanie bazy Medline (przez PubMed) pod kątem zapadalności i chorobowości ALL. Z uwagi na fakt, że epidemiologia ALL może być różna w różnych rejonach świata, w przeszukaniu skupiono się na publikacjach pozwalających oszacować wartości współczynników epidemiologicznych związanych z ALL w Polsce. W ramach przeszukania odnaleziono 4 polskie badania epidemiologiczne dotyczące ALL. Odnalezione publikacje opisywały stan w latach 1971–2010, przy czym w pracach tych raportowano tylko częściowe dane dotyczące epidemiologii ALL w Polsce. Najbardziej wiarygodne i kompletne wydają się być dane z rejestru zachorowań na ostre białaczki u osób dorosłych opisanego w dwóch odnalezionych badaniach [3, 4]. Zgodnie z tym rejestrem w ostatnich latach w Polsce rocznie rejestrowano 75-130 przypadków ALL u pacjentów dorosłych. Autorzy opracowań z tego rejestru zwracają jednak uwagę, że wartości te mogą być niedoszacowane, ze względu na możliwe braki w rejestracji przypadków ostrych białaczek.

W dalszej części wyszukiwania danych epidemiologicznych przeanalizowano dane raportowane w polskim (KRN [11]) oraz w ogólnoświatowych rejestrach nowotworowych (SEER [12], EURO CARE [13], WHO Cancer Mortality Database [14], European Cancer Observatory (ECO) [15], GLOBOCAN [16]). W żadnym z tych rejestrów nie raportowano danych dotyczących ostrej białaczki limfoblastycznej (dostępne dane obejmowały wyłącznie epidemiologię białaczek ogółem lub białaczki limfoblastycznej ogółem).

Szczegółowy opis źródeł i analiza danych epidemiologicznych zamieszczone zostały w aneksie (rozd. 12.2).

Finalnie liczebność populacji docelowej określona została w relacji do liczebności populacji pacjentów z ALL leczonych dazatynibem. Jest to terapia, która bezpośrednio poprzedzać będzie zastosowanie ponatynibu u wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów. Dane o liczbie pacjentów stosujących

dazatynib w terapii ALL w Polsce uzyskano ze sprawozdania z działalności NFZ za II kwartał 2015 roku [6] oraz z danych NFZ (i przeprowadzonych w oparciu o te dane prognoz AOTMiT) zamieszczonych w analizie weryfikacyjnej dla wniosku o refundację dazatynibu w terapii ALL[5].

Liczebność populacji docelowej określona została w następujących krokach:

1. na podstawie danych NFZ i prognoz AOTMiT opartych o dane NFZ przyjęto, że w latach analizy terapia ALL dazatynibem prowadzona będzie u 50 pacjentów rocznie. Wartość określono w odniesieniu do następujących wyników:
 - o w pierwszym półroczu 2015 świadczenia w programie lekowym leczenia ALL z wykorzystaniem dazatynibu rozliczono u 25 osób,
 - o 50 osób leczonych dazatynibem rocznie to wartość prognozowana przez AOTMiT dla roku 2016 (ostatni rok prognozy).
2. w oparciu o dane ekspertów określono relację pomiędzy liczbą pacjentów określanych jako kandydatów do leczenia ponatinibem do liczby pacjentów leczonych dazatynibem w II linii terapii ostrej białaczki limfoblastycznej. Zgodnie z danymi uzyskanymi z ośrodków w Krakowie i Poznaniu na 16 pacjentów leczonych w ciągu roku dazatynibem w ALL przypadło 5 pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do leczenia ponatinibem (w tym: 3 pacjentów z mutacją T315I),
3. w oparciu o szacowaną liczebność populacji pacjentów leczonych dazatynibem w II linii terapii ALL i relację, jaka opisuje strukturę leczonych w ośrodkach ankietowanych ekspertów oszacowano, że średnio w ciągu roku do leczenia ponatinibem kwalifikować się będzie ok. 16 pacjentów.

Tabela 9.
Obliczenia – liczebność populacji docelowej – wariant podstawowy

Pacjenci	2017	2018	2019	Opis obliczeń
Leczeni dazatynibem w ciągu roku	50	50	50	Dane NFZ i Prognoza AOTMiT w oparciu o dane NFZ,
Kwalifikujący się do leczenia ponatinibem	16	16	16	5/16 (dane ekspertów) x pacjenci leczeni dazatynibem

Obliczenia minimalnej i maksymalnej liczebności populacji docelowej przeprowadzone zostały przy wykorzystaniu relacji liczby pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do leczenia ponatinibem do liczby pacjentów leczonych dazatynibem w poszczególnych ośrodkach, tj. 2 na 8 pacjentów w ośrodku w Poznaniu i 3 na 8 pacjentów w ośrodku w Krakowie (por. Tabela 4). Zmiana proporcji zastosowanej w obliczeniach podstawowych, tj. 5:16 na proporcje z pojedynczych ośrodków, tj. 2:8 i 3:8 prowadzi do oszacowania wielkości populacji docelowej na poziomie odpowiednio 13 i 19 pacjentów.

Tabela 10.
Obliczenia – liczebność populacji docelowej

Pacjenci	Wariant minimalny			Wariant maksymalny		
	2017	2018	2019	2017	2018	2019
Kwalifikujący się do leczenia ponatinibem	13	13	13	19	19	19

W analizie przyjmuje się, że pacjenci kwalifikowani będą systematycznie w ciągu roku – co kwartał terapią obejmowanych będzie kolejnych 4 pacjentów (w wariancie podstawowym).

Niezależnie od powyższych obliczeń, podjęto dodatkowo próbę oszacowania liczebności pacjentów z mutacją T315I. Zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego leczenia dazatynibem w II linii terapii ALL, głównym warunkiem kwalifikacji do terapii jest brak odpowiedzi/nietolerancja leczenia imatynibem. Można więc przyjąć, że określona uprzednio liczebność populacji leczonej dazatynibem (50 osób) to właśnie pacjenci z opornością/brakiem tolerancji na imatynib. W analizie wpływu na budżet dla dazatynibu szacuje się natomiast, że oporność na terapię imatynibem w I linii leczenia pacjentów z ALL Ph(+) dotyczy 4-55 pacjentów rocznie [5]. Zestawiając te wartości z częstością występowania mutacji T315I u pacjentów z opornością na TKI (15%-24% pacjentów, por. dane w aneksie, Tabela 51) uzyskuje się, że liczebność populacji pacjentów z mutacją T315I nie przekracza (przy najbardziej maksymalnych oszacowaniach) 13 osób w ciągu roku. Wydaje się, że można w związku z powyższym przyjąć, że pacjenci z mutacją T315I (zdiagnozowaną na dowolnym etapie terapii TKI) mieszczą się w oszacowanej uprzednio populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia ponatinibem. W informacjach uzyskanych od ekspertów na 5 pacjentów, którzy w ich ośrodkach kwalifikowaliby się w ostatnim roku do terapii ponatinibem w przypadku jej dostępności 3 osoby, tj. 60% wskazanych chorych to właśnie pacjenci z mutacją T315I. Ekstrapolacja tej proporcji na całą szacowaną liczebność populacji docelowej w Polsce prowadzi do oceny, że mutacja T315I może dotyczyć ogółem 9 pacjentów z ALL rocznie.

Zauważyć ponadto należy, że wskazanie rejestracyjne ponatinibu jest szersze niż terapia ALL i obejmuje również pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (CML, *Chronic Myelogenous Lymphoma*). W obliczeniach dla analizy wpływu na budżet dla tego wskazania liczebność populacji pacjentów, u których zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym mógłby być zastosowany ponatinib (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym) określono na ok. 363 osoby w ciągu roku [17]. Podsumowanie wyników dotyczących oszacowania tej populacji zestawione zostało w tabeli poniżej (Tabela 11).

Tabela 11.
Populacja w analizie – podsumowanie.

Populacja	Liczebność populacji
Populacja docelowa wskazana we wniosku	16
Populacja pacjentów z CML z udokumentowaną obecnością genu fuzyjnego BCR-ABL lub obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+), u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych (populacja docelowa w analizie [17])	146

Populacja	Liczebność populacji
Populacja pacjentów z CML w III linii terapii z zastosowaniem TKI	201
Razem	363

Liczebność populacji pacjentów, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Ponatinib nie jest aktualnie dostępny w Polsce zatem liczebność populacji pacjentów, w której lek ten jest obecnie stosowany wynosi 0.

Tabela 12.
Oszacowanie populacji pacjentów, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Parametr	Wielkość populacji
Wartość	0

2.6. Rozpowszechnienie ponatynibu w populacji docelowej

W analizie przyjęto, że rozpowszechnienie ponatynibu w populacji pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do takiego leczenia wynosić będzie od początku refundacji 100%.

Obecnie nie są finansowane ze środków publicznych żadne skuteczne terapii, które można byłoby zastosować w przypadku pacjentów, dla których nie są odpowiednie obecnie refundowane TKI. Jedyne, co można zastosować u tych pacjentów to chemioterapia, której skuteczność jest bardzo niska. Ze względu na zdecydowaną przewagę ponatynibu nad taką terapią, w analizie przyjęto, że wszyscy pacjenci, którzy będą mogli być zakwalifikowani do leczenia w ramach proponowanego programu lekowego, faktycznie zostaną do niego włączeni (rozpowszechnienie 100%).

2.7. Przebieg leczenia

Przebieg leczenia pacjentów leczonych ponatynibem i tych, u których zastosowana została chemioterapia określony został na podstawie analizy ekonomicznej [7]. Rozkład kohorty pacjentów dla poszczególnych interwencji w kolejnych kwartałach zestawiony został w tabelach poniżej (Tabela 13, Tabela 14).

Tabela 13.
Przebieg leczenia w modelu dla analizy ekonomicznej – terapia z zastosowaniem ponatynibu

Cykl	Odpowiedź na leczenie	Brak odpowiedzi	Przeszczep	Zgon
1	■	■	■	■
2	■	■	■	■
3	■	■	■	■

Cykl	Odpowiedź na leczenie	Brak odpowiedzi	Przeszczep	Zgon
4	■	■	■	■
5	■	■	■	■
6	■	■	■	■
7	■	■	■	■
8	■	■	■	■
9	■	■	■	■
10	■	■	■	■
11	■	■	■	■
12	■	■	■	■

Tabela 14.
Przebieg leczenia w modelu dla analizy ekonomicznej – chemioterapia

Cykl	Odpowiedź na leczenie	Brak odpowiedzi	Przeszczep	Zgon
1	■	■	■	■
2	■	■	■	■
3	■	■	■	■
4	■	■	■	■
5	■	■	■	■
6	■	■	■	■
7	■	■	■	■
8	■	■	■	■
9	■	■	■	■
10	■	■	■	■
11	■	■	■	■
12	■	■	■	■

W analizie wpływu na budżet przebieg leczenia określany tabelami powyżej zinterpretowany został z uwzględnieniem podziału na stany, które generują konkretne koszty. Tabele przebiegu leczenia z uwzględnieniem poszczególnych kategorii kosztowych dla analizy wpływu na budżet zestawione zostały poniżej (Tabela 15, Tabela 16).

Tabela 15.
Przebieg leczenia w modelu – przyporządkowanie do kategorii kosztowych – ponatinib – wariant podstawowy

Cykl	Leczenie - ponatinib	Brak odpowiedzi	Przeszczep	1 rok po alloSCT	2. rok po alloSCT	3. rok po alloSCT	Zgon w cyklu	Zgon ogółem
Uwzględnione kategorie kosztowe	Lek – PONA, monitorowanie w PL, działania niepożądane - PONA	Monitorowanie w przypadku braku odpowiedzi na leczenie	AlloSCT, monitorowanie po alloSCT (1. rok)	Monitorowanie po alloSCT – 1 rok	Monitorowanie po alloSCT, 2. rok	Monitorowanie po alloSCT, 3. rok	Koszty leczenia u schyłku życia	-
1	■	■	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■	■	■	■
8	■	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■	■	■	■
11	■	■	■	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 16.
Przebieg leczenia w modelu – przyporządkowanie do kategorii kosztowych – chemioterapia – wariant podstawowy

Cykl	Leczenie - chemioterapia	Brak odpowiedzi	Przeszczep	1 rok po alloSCT	2. rok po alloSCT	3. rok po alloSCT	Zgon w cyklu	Zgon ogółem
Uwzględnione kategorie kosztowe	Leki – chemioterapia, monitorowanie chemioterapii, działania niepożądane - chemioterapia	Monitorowanie w przypadku braku odpowiedzi na leczenie	Przeszczep, monitorowanie po przeszczepie (1 rok)	Monitorowanie po przeszczepie – 1. rok	Monitorowanie po przeszczepie, 2. rok	Monitorowanie po alloSCT, 3. rok	Koszty leczenia u schyłku życia	-
1	■	■	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■	■	■	■
8	■	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■	■	■	■
11	■	■	■	■	■	■	■	■

Cykl	Leczenie - chemioterapia	Brak odpowiedzi	Przeszczep	1 rok po alloSCT	2. rok po alloSCT	3. rok po alloSCT	Zgon w cyklu	Zgon ogółem
Uwzględnione kategorie kosztowe	Leki – chemioterapia, monitorowanie chemioterapii, działania niepożądane - chemioterapia	Monitorowanie w przypadku braku odpowiedzi na leczenie	Przeszczep, monitorowanie po przeszczepie (1 rok)	Monitorowanie po przeszczepie – 1. rok	Monitorowanie po przeszczepie, 2. rok	Monitorowanie po alloSCT, 3. rok	Koszty leczenia u schyłku życia	-
12	■	■	■	■	■	■	■	■

W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto parametryzację przebiegu leczenia w ramieniu ponatynibu określoną przy wykorzystaniu alternatywnych do wariantu podstawowego danych o przeżyciu całkowitym. Parametryzacja ta rozważana była jako wariant analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej [7]. Tabela z charakterystyką przebiegu leczenia ponatynibem dla wariantu analizy wrażliwości przedstawione zostały poniżej (Tabela 17).

Tabela 17. Przebieg leczenia w modelu – przyporządkowanie do kategorii kosztowych – ponatynib – analiza wrażliwości

Cykl	Leczenie - ponatynib	Brak odpowiedzi	Przeszczep	1 rok po alloSCT	2. rok po alloSCT	3. rok po alloSCT	Zgon w danym cyklu	Zgon ogółem
Uwzględnione kategorie kosztowe	Lek – PONA, monitorowanie w PL, działania niepożądane - PONA	Monitorowanie w przypadku braku odpowiedzi na leczenie	AlloSCT, monitorowanie po alloSCT (1 rok)	Monitorowanie po alloSCT – 1. rok	Monitorowanie po alloSCT, 2. rok	Monitorowanie po alloSCT, 3. rok	Koszty leczenia u schyłku życia	-
1	■	■	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■	■	■	■
8	■	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■	■	■	■
11	■	■	■	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■	■	■	■

2.8. Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków (ocenianych w analizie),
- koszty alloSCT i monitorowania w kolejnych latach po przeszczepie,
- koszty monitorowania terapii,
- koszty leczenia działań niepożądanych
- koszty leczenia u schyłku życia.

2.8.1. Koszt ponatinibu

Dawkowanie ponatinibu określone zostało na podstawie projektu programu lekowego. Zgodnie z założeniami projektu programu lekowego rekomendowana dawka początkową ponatinibu wynosi 45 mg dziennie, a następnie można rozważyć redukcję dawki. Pacjenci z ALL(Ph+) leczeni są tylko przez jeden cykl, a następnie przerywają terapię (są kwalifikowani do alloSCT lub przerywają ze względu na brak odpowiedzi hematologicznej). W konsekwencji uwzględniono jedynie dawkowanie w pierwszym cyklu – 45 mg dziennie.

Zgodnie z danymi uzyskanymi od podmiotu odpowiedzialnego w Polsce zostaną wprowadzone dwa opakowania preparatu Iclusig®.

- dawka 15 mg w opakowaniu po 60 tabletek,
- dawka 45 mg w opakowaniu po 30 tabletek.

W analizie przyjmuje się, że oba opakowania leku znajdą się we wspólnej grupie limitowej, przy czym podstawą limitu będzie opakowanie zawierające ponatinib w dawce 15 mg.



Tabela 18.
Ceny ponatinibu uwzględnione w analizie [zł]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Wysokość limitu finansowania	Koszt 1 mg

2.8.2. Koszty chemioterapii

W ramach kosztów chemioterapii uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty hospitalizacji związanych z chemioterapią,
- koszty transfuzji podczas chemioterapii.

Zgodnie z opinią ekspertów pacjenci po niepowodzeniu terapii dazatynibem stosują obecnie chemioterapię – schematy FLAM i hyper-CVAD.

Dawkowanie schematów FLAM i hyper-CVAD określone zostało na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej [1]. Dla schematu FLAM uwzględniono publikację Giebel 2006 [18], natomiast dla hyper-CVAD publikację Koller 1997 [19].

Ceny jednostkowe poszczególnych preparatów używanych w obu schematach uzyskano z aktualnego wykazu leków refundowanych [2] i świadczeń gwarantowanych w zakresie chemioterapii (w przypadku kosztu Mitoxantrone) [20, 21].

Szczegółowe dane dotyczące obliczeń kosztów chemioterapii oraz przyjętych założeń opisane zostały w analizie ekonomicznej [7], natomiast podsumowanie uzyskanych w tej analizie kosztów chemioterapii zamieszczone zostało w tabeli poniżej (Tabela 19).

Tabela 19.
Koszty chemioterapii wg schematu FLAM i hyper-CVAD za dawkę w każdym cyklu

Schemat leczenia	Lek	Dawkowanie	Koszt całkowity
FLAM	Fludarabina	15 mg/m ² co 12 h w 1., 2., 8. i 9. dniu (30-min infuzje)	873,73 zł
	AraC (cytarabina)	100 mg/m ² co 3 h w 1., 2., 8. i 9. dniu (45-min infuzje)	580,52 zł
	Mitoxantrone	10 mg/m ² w 3. i 10. dniu (20-min infuzje)	1 239,02 zł
	Suma		2 693,27 zł
hyper-CVAD	Cyklofosfamid	300 mg/m ² co 12 h (6 dawek) w 1., 2. i 3. dniu (2h infuzje) (w cyklach 1, 3, 5, 7)	256,29 zł

Schemat leczenia	Lek	Dawkowanie	Koszt całkowity
	Winkrystyna	2 mg/m ² w 4. i 11. dniu (dożylnie) (w cyklach 1, 3, 5, 7)	108,87 zł
	Dokсорubicyna (adriamycyna)	50 mg/m ² w 4. dniu (2h infuzje) (w cyklach 1, 3, 5, 7)	75,93 zł
	Deksametazon	40 mg/m ² w 1 - 4. i 11 - 14. dniu (dożylnie lub doustnie) (w cyklach 1, 3, 5, 7)	Uwzględniony w kosztach hospitalizacji
Suma (w cyklu 1, 3, 5, 7)			441,09 zł
	Metotreksat	1000 mg/m ² w 1. dniu (24h infuzje) (tylko w cyklach 2, 4, 6 i 8)	147,65 zł
	Cytarabina	1000 mg/m ² co 12 h (4 dawki) w 2. i 3. dniu (2h infuzje) (tylko w cyklach 2, 4, 6 i 8)	658,07 zł
	Folinian wapnia	50 mg co 6 h (zaczynając 12 h po zażyciu metotreksatu aż do jego stężenia we krwi 0,1μM)	26,67 zł
Suma (w cyklu 2, 4, 6, 8)			832,39 zł

Średnia liczba cykli terapii dla poszczególnych schematów określona została na podstawie informacji uzyskanych od ekspertów. Szczegółowy opis tych danych i przeprowadzonych obliczeń zamieszczony został w analizie ekonomicznej [7]. W wariancie podstawowym analizy uwzględniono koszt średni schematów FLAM i hyper-CVAD (średnia ważona częstością stosowania poszczególnych schematów wg. danych ekspertów), natomiast w analizie wrażliwości uwzględniono warianty, w których wszyscy pacjenci stosują schemat FLAM i odpowiednio – wszyscy pacjenci stosują schemat hyper-CVAD.

Tabela 20.
Koszty chemioterapii – dane do analizy

Wariant obliczeń	Koszt
Średnie zużycie schematów FLAM i hyper-CVAD	3 749,11zł
Wyłącznie schemat FLAM (analiza wrażliwości)	5 386,84 zł
Wyłącznie schemat hyper-CVAD	2 546,95 zł

2.8.3. Koszty monitorowania terapii

Na koszty monitorowania terapii składają się:

- koszty badań monitorujących,
- koszty hospitalizacji z przyczyn innych niż wystąpienie działań niepożądanych,
- koszty transfuzji krwi.

W analizie uwzględnione zostały koszty monitorowania określone w analizie ekonomicznej [7], których podsumowanie zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 21).

Tabela 21.
3-miesięczne koszty monitorowania – wariant podstawowy

Kategoria kosztowa	Pacjenci w trakcie chemioterapii	Pacjenci leczeni w ramach programu lekowego	Pacjenci nieuzyskujący odpowiedzi na PONA lub chemioterapię
Hospitalizacja	52 804,27 zł	7 644,00 zł	15 288,00 zł
Badania monitorujące	-	1 043,77 zł	4 005,00 zł
Transfuzje krwi poza programem lekowym	33 286,33 zł	-	21 175,44 zł
Razem	86 090,60 zł	8 687,77 zł	40 468,44 zł

W wariantach analizy wrażliwości przeprowadzono ponadto obliczenia przy założeniu, że u wszystkich pacjentów zastosowany będzie schemat FLAM lub że u wszystkich pacjentów zostanie zastosowany schemat hyper-CVAD. Koszty monitorowania w trakcie chemioterapii dla tych analiz wrażliwości, określone w analizie ekonomicznej, zamieszczone zostały w tabeli poniżej (Tabela 22).

Tabela 22.
3-miesięczne koszty monitorowania – pacjenci w trakcie chemioterapii – analiza wrażliwości

Kategoria kosztowa	Pacjenci w trakcie chemioterapii
Monitorowanie – schemat FLAM	56 971,72 zł
Monitorowanie – schemat hyper-CVAD	113 943,44 zł

2.8.4. Koszty monitorowania kardiologicznego

Ze względu na możliwość wystąpienia kardiologicznych działań niepożądanych podczas terapii ponatinibem w ramach analizy uwzględniono dodatkowo koszt monitorowania kardiologicznego. Założono, że każdy pacjent leczony ponatinibem odbywa jedną wizytę miesięcznie u kardiologa, podczas której odbywa się badanie echokardiografem. Koszt wizyty oszacowano na podstawie Zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [22] (Tabela 23).

Tabela 23.
Koszt monitorowania kardiologicznego

Świadczenie	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt wizyty	Liczba wizyt na cykl	Koszt na cykl
W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu	10	10,00 zł	100 zł	3	300 zł

2.8.5. Koszty leczenia działań niepożądanych

W celu obliczenia kosztów związanych z leczeniem działań niepożądanych korzystano z Zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [22], Zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [23] oraz Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 roku [2].

W analizie wpływu na budżet uwzględniono koszty działań niepożądanych określone w analizie ekonomicznej [7]. W tabeli poniżej zestawione zostało podsumowanie kosztów działań niepożądanych występujących u pacjentów leczonych ponatinibem (Tabela 24).

Uwzględnione w analizie koszty leczenia działań niepożądanych zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 24).

Tabela 24.
Koszty działań niepożądanych uwzględnionych w analizie

Zdarzenie niepożądane	Perspektywa	
	NFZ + MZ	NFZ + MZ + pacjent
Ból brzucha	1 617,87 zł	1 629,42 zł
Wzrost aktywności lipazy	0,00 zł	0,00 zł
Trombocytopenia	2 858,17 zł	2 858,17 zł
Neutropenia	3 470,91 zł	3 470,91 zł
Anemia	786,24 zł	786,24 zł
Żylne zaburzenia zakrzepowozatorowe	3 150,00 zł	3 150,00 zł

Koszty poszczególnych działań niepożądanych zestawione zostały z częstością występowania tych działań niepożądanych określoną w ramach analizy klinicznej i analizy ekonomicznej [1, 7] (Tabela 25).

Tabela 25.
Występowanie działań niepożądanych – dane z analizy klinicznej i analizy ekonomicznej

Działania niepożądane	Ponatinib
Ból brzucha	6,40%
Anemia	27,70%
Wzrost aktywności lipazy	10,60%
Neutropenia	25,50%

Działania niepożądane	Ponatinib
Trombocytopenia	29,80%
Żylna zaburzenia zakrzepowo-zatorowe	1,95%

Uwzględniając koszty przypisane poszczególnym działaniom niepożądanym i ryzyko wystąpienia poszczególnych działań określono średnie koszty terapii działań niepożądanych przypadające na pacjenta, u którego zastosowany jest ponatinib.

Tabela 26.
Koszty działań niepożądanych - ponatinib

Kategoria kosztowa	Perspektywa	
	NFZ + MZ	NFZ + MZ + pacjent
Łączne koszty działań niepożądanych	2 119,57 zł	2 120,31 zł

2.8.6. Koszty allogenicznej transplantacji komórek hematopoetycznych

2.8.6.1. Przeszczep komórek hematopoetycznych

W celu oszacowania średniego kosztu przeszczepu krwiotwórczych komórek szpiku przeanalizowano dane NFZ [22, 23] oraz dane Poltransplantu [24–28].

Szczegółowa analiza kosztów zamieszczona została w analizie ekonomicznej [7]. Podsumowanie uzyskanych w niej danych zestawione zostało w tabeli poniżej.

Tabela 27.
Średni koszt przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych

Rodzaj przeszczepu	Odsetek	NFZ	NFZ + MZ
Dawca spokrewniony	23,28%	122 908,06 zł	122 908,06 zł
Dawca niespokrewniony	76,72%	245 212,06 zł	265 212,06 zł
Średnia		216 739,69 zł	232 083,69 zł

2.8.6.2. Monitorowanie po przeszczepie

Na koszty monitorowania po alloSCT składają się:

- koszty wizyt ambulatoryjnych,
- koszty leków immunosupresyjnych,
- koszty hospitalizacji,
- koszty transfuzji krwi.

Szczegółowa analiza świadczeń, jakie wykorzystywane są w ramach poszczególnych kategorii tych kosztów przeprowadzona została w analizie ekonomicznej. Podsumowanie kosztów monitorowania po przeszczepie opracowane w ramach tej analizy i wykorzystane w analizie wpływu na budżet zamieszczone zostało w tabeli poniżej (Tabela 28).

Tabela 28.
Całkowite koszty monitorowania po alloSCT – koszty roczne i na cykl

Perspektywa	Całkowite koszty monitorowania		
	1. rok po alloSCT	2. rok po alloSCT	3. rok po alloSCT
Koszty roczne			
NFZ +MZ	41 111 zł	25 469 zł	2 320,00 zł
NFZ + MZ + pacjenci	41 243 zł	25 469 zł	2 320,00 zł
Koszty na cykl			
NFZ + MZ	10 278 zł	6 367 zł	580 zł
NFZ + MZ + pacjenci	10 311 zł	6 367 zł	580 zł

2.8.7. Koszty leczenia u schyłku życia

U wszystkich pacjentów, którzy zmarli w analizowanym horyzoncie czasowym analizy, naliczany jest jednorazowo koszt opieki paliatywnej prowadzonej w ostatnim etapie życia chorego. Koszt ten jest niezależny od stosowanej opcji leczenia.

Koszty jednostkowe świadczeń z analizowanego zakresu określono na podstawie Zarządzenia Nr 73/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna [29].

Szczegółowa analiza kosztów leczenia u schyłku życia przedstawiona została w analizie ekonomicznej [7], w tabeli poniżej przedstawiono natomiast podsumowanie uzyskanych wyników, które wykorzystane zostało w analizie wpływu na budżet (Tabela 29).

Tabela 29.
Koszt leczenia u schyłku życia

	Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	Świadczenia w hospicjum domowym	Źródło
Koszt osobodnia	215,59 zł	41,67 zł	Informator o umowach NFZ przez świadczeniodawców w 2015 roku [30]
Liczba dni pobytu	19,0	56,2	Analiza kosztów efektywności dla Gazyvaro (przewlekła białaczka limfocytowa) [31]
Koszt całkowity pobytu	4 096,19 zł	2 342,06 zł	–
Rozkład pacjentów	33%	67%	Założenie

	Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	Świadczenia w hospicjum domowym	Źródło
Średni koszt leczenia u schyłku życia	2 920,92 zł		-

2.9. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie BIA mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym, przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- Liczebność populacji docelowej,
- Koszty chemioterapii na podstawie danych z komunikatu DGL (zgodnie z danymi z analizy ekonomicznej [7])
- Koszty chemioterapii przy założeniu, że wszyscy pacjenci stosują schemat FLAM lub wszyscy pacjenci stosują schemat hyper-CVAD,
- Zmodyfikowanym rozkład przebiegu leczenia w ramieniu ponatynibu – przy założeniu alternatywnej do obliczeń podstawowych krzywej przeżycia całkowitego po alloSCT – zgodnie z analizą wrażliwości w analizie ekonomicznej [7],
- Ograniczenie zakresu analizowanych kosztów wyłącznie do kosztów leków – odpowiednio ponatynibu i chemioterapii.

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

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (Rozdz. 12.1). Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

3. WYNIKI ANALIZY

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki w wariancie podstawowym analizy. W scenariuszu istniejącym założono, że ponatinib nie będzie finansowany ze środków publicznych w Polsce. W scenariuszu prognozowanym analizy założono, że ponatinib objęty zostanie refundacją od 1 stycznia 2017 roku w ramach proponowanego programu lekowego.

Wyniki z obu uwzględnionych perspektyw są niemal identyczne, ze względu na fakt, że większość preparatów i świadczeń uwzględnionych w obliczeniach jest w całości finansowana przez NFZ. Wyjątek stanowią wybrane leki stosowane w terapii działań niepożądanych lub preparaty stosowane przez pacjentów po przeszczepie szpiku. W wariancie podstawowym obliczeń różnica wydatków z obu perspektyw nie przekracza 730 zł dla całej populacji i jest niewidoczna przy przyjętej precyzji prezentowania wyników – tj. przedstawienia ich z dokładnością do 10 tys. zł.

Z tego powodu, w opracowaniu tekstowym przedstawione zostały wyłącznie wyniki z perspektywy płatnika publicznego. Szczegółowe wyniki z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów dostępne są bezpośrednio w aplikacji obliczeniowej.

3.1. Populacja docelowa

3.1.1. Scenariusz istniejący

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu istniejącym wynosi 16 (kwalifikacja do terapii) osób rocznie w latach 2017-2019. Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej otrzymujących ponatinib wynosi 0 w horyzoncie analizy. W populacji pacjentów, która rozpocznie leczenie w roku 2017 w scenariuszu istniejącym nie przewiduje się realizacji alloSCT w horyzoncie analizy. Wyniki przeprowadzonych obliczeń wskazują, że w analizowanym horyzoncie w populacji docelowej wystąpi 8 zgonów w 2017 roku, 15 zgonów w 2018 roku i 16 zgonów w 2019 roku (Tabela 30).

Tabela 30.
Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2017-2018 – scenariusz istniejący

Liczba pacjentów	2017	2018	2019
Objęci leczeniem w danym roku	16	16	16
Ponatinib	0	0	0
Chemioterapia	16	16	16
Wykonane zabiegi alloSCT	0	0	0
Zgony	8	15	16

3.1.2. Scenariusz nowy

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu istniejącym wynosi 16 (kwalifikacja do terapii) osób rocznie w latach 2017-2019. Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej otrzymujących ponatinib wynosi 16 w każdym roku w horyzoncie analizy. W populacji pacjentów, która rozpocznie leczenie w roku 2017 w scenariuszu istniejącym przewiduje się realizację 5 zabiegów alloSCT w 2017 roku, 6 zabiegów alloSCT w 2018 roku i 6 zabiegów alloSCT w 2019 roku. Wyznaczone w analizie liczby zgonów to 4 zgony w roku 2017, 10 zgonów w roku 2018 i 12 zgonów w 2019 roku. (Tabela 31).

Tabela 31.
Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2017-2018 – scenariusz nowy

Liczba pacjentów	2017	2018	2019
Objęci leczeniem w danym roku	16	16	16
Ponatinib	16	16	16
Chemioterapia	0	0	0
Wykonane zabiegi alloSCT	5	6	6
Zgony	4	10	12

3.2. Scenariusz istniejący

3.2.1. Wydatki płatnika publicznego



Tabela 32.
Wydatki płatnika publicznego – scenariusz istniejący

Kategoria	Rok		
	2017	2018	2019
Koszty leków, w tym:			
Ponatinib			
Chemioterapia			
Monitorowanie choroby			
Działania niepożądane			
Wydatki związane z alloSCT			
Leczenie u schyłku życia			
Razem			

3.3. Scenariusz nowy

3.3.1. Wydatki płatnika publicznego

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted content]

3.5. Podsumowanie

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono podsumowanie wyników przeprowadzonej analizy wpływu na budżet.

Tabela 37.
Podsumowanie wyników analizy – populacja docelowa

Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
	2017	2018	2019
Liczebność populacji docelowej stosującej ponatinib			
Scenariusz istniejący	0	0	0
Scenariusz nowy	16	16	16
Liczebność populacji docelowej			
Scenariusz istniejący	16	16	16
Scenariusz nowy	16	16	16

Tabela 38.
Podsumowanie wyników analizy – wydatki płatnika [mln zł]

Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
	2017	2018	2019
Wydatki płatnika publicznego			
████████████████████	██	██	██
████████████████████	██	██	██
████████████████████	██	██	██
████████████████████	██	██	██
████████████████████	██	██	██

4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Ponatinib podawany jest w pacjentom formie doustnej. Podawanie ponatinibu nie wiąże się więc z dodatkowymi kosztami dotyczącymi wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne). Podawanie ponatinibu nie generuje kosztów (lek stosowany jest przez pacjenta samodzielnie, jego wydanie wymaga porady ambulatoryjnej związanej z podaniem leku).

Podjęcie decyzji o finansowaniu ponatinibu ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzono oddzielnej analizy w tym zakresie. Należy jednak zwrócić uwagę, że przez wydłużenie czasu pozostawiania pacjentów w dobrym stanie sprawności ogólnej, jakie może być rezultatem terapii ponatinibem decyzja o finansowaniu preparatu może wiązać się z pewnymi oszczędnościami w zakresie kosztów pośrednich i kosztów świadczeń społecznych.

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ponatinibu zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie ponatinibu w populacji pacjentów z ALL.

Tabela 39.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu ponatinibu ze środków publicznych

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	Nie zidentyfikowano
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zidentyfikowano.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Przedstawiona analiza dotyczy wyłącznie wskazania ALL, natomiast wskazanie rejestracyjne ponatinibu obejmuje również pacjentów z przewlekłą białaczką szp kową.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Analogicznie jak dla obecnie refundowanych terapii.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Refundacja ponatinibu jest odpowiedzią na potrzeby osób dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej skutecznej metody leczenia.
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Refundacja preparatu ponatinib jest zgodna z obowiązującymi regulacjami prawnymi.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Analogiczny jak dla obecnie refundowanych terapii

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Refundacja ponatinibu pozwoli na zwiększenie poziomu satysfakcji pacjentów z ALL z otrzymywanej opieki medycznej –otrzymają oni dostęp do skutecznego leczenia.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Minimalne, analogiczne jak w przypadku pozostałych terapii.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Nie zidentyfikowano, analogicznie jak w przypadku pozostałych terapii.
Możliwość wywoływania lęku	Minimalna, analogicznie jak w przypadku pozostałych terapii.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Minimalna, zbliżona do pozostałych terapii.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Nie zidentyfikowano, analogicznie jak w przypadku pozostałych terapii.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Analogicznie jak w przypadku pozostałych terapii.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Brak, lek przyjmowany jest przez pacjentów samodzielnie, w formie tabletek doustnych.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Analogiczna jak dla pozostałych terapii.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Analogiczna jak dla pozostałych terapii.

5. PODSUMOWANIE

Populacja

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w programie lekowym, zarówno w scenariuszu istniejącym jak i nowym, wyniesie 16 osób nowo włączanych do chemioterapii lub leczenia ponatinibem rocznie w latach 2017–2019. W scenariuszu istniejącym grupa ta leczona będzie chemioterapią, natomiast w scenariuszu nowym – ponatinibem.

Wydatki inkrementalne

Wydatki w scenariuszu istniejącym

Wydatki w scenariuszu nowym

6. WNIOSKI

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Iclusig® w populacji pacjentów z udokumentowaną obecnością genu fuzyjnego BCR-ABL lub obecnością chromosomu Filadelfia, u których stwierdzono niepowodzenie lub nietolerancję dazatynibu albo obecność mutacji T315I spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego (płatnika i pacjentów). Przyczyną wzrostu wydatków w sytuacji rozpoczęcia refundacji terapii ponatinibem jest wyższy koszt terapii, niż ma to miejsce przy obecnie stosowanych opcjach terapeutycznych a także dodatkowy efekt zdrowotny tj. uzyskanie u dodatkowych pacjentów odpowiedzi umożliwiającej kwalifikację do zabiegu allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Iclusig® zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej i umożliwiłoby stosowanie terapii u pacjentów, dla których nie jest obecnie dostępne żadne efektywne leczenie. Dodatkowo, wysoka skuteczność leku może wpłynąć na wydłużenie życia i aktywności chorych.

7. OGRANICZENIA

- W analizie wpływu na budżet wykorzystano wybrane wyniki analizy efektywności klinicznej i analizy ekonomicznej, w związku z czym ograniczenia tych opracowań mają zastosowanie także w niniejszej analizie.
- Obliczenia w analizie przeprowadzone zostały w oparciu o przyjętą liczbę pacjentów leczonych w ciągu roku dazatynibem we wskazaniu ALL (interwencja ta będzie poprzedzać ponatinib u wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów. Liczba ta określona została w oparciu o dane NFZ:
 - zestawione w analizie weryfikacyjnej dla dazatynibu w terapii II linii ALL [5],
 - wskazane w sprawozdaniu z działalności NFZ z II kwartału 2015 roku [6].Dane te następnie zestawione z danymi uzyskanymi od ekspertów. Należy mieć na uwadze, że odnalezione dane NFZ z analizy weryfikacyjnej AOTMiT nie zostały opublikowane bezpośrednio przez płatnika publicznego i brak jest możliwości zweryfikowania tej wartości, natomiast dane ze sprawozdania odnoszą się do okresu, w którym program lekowy leczenia dazatynibem pacjentów z ALL był dopiero wdrażany i sprawozdanie to może nie opisywać adekwatnie realnego zużycia w kolejnych okresach.
- W analizie przyjmuje się, że liczba pacjentów stosujących terapię II linii ALL, a w rezultacie dalszych obliczeń – liczba pacjentów, do których skierowana może być terapia III linii ALL jest stała w analizowanym horyzoncie i zbieżna z liczbą pacjentów, którzy zgodnie z danymi NFZ stosowali terapię II linii ALL w roku 2013 i 2014. Ze względu na ograniczony zakres danych nie przeprowadzono analizy trendu dla tego parametru.
- W analizie przyjęto, że wszyscy pacjenci, którzy będą spełniać warunki kwalifikacji do terapii ponatinibem, będą otrzymywać lek. Maksymalne rozpowszechnienie terapii ocenianej, jakie uwzględniono w obliczeniach wynika z faktu, że obecnie pacjenci z populacji docelowej nie mają dostępu do żadnej skutecznej interwencji medycznej i stosowana jest u nich wyłącznie chemioterapia o niskiej efektywności. Należy mieć na uwadze jednak, że pomimo takiej oceny, w rzeczywistości u części pacjentów terapia ponatinibem może nie zostać zastosowana. Niewłączenie pacjenta potencjalnie kwalifikującego się do leczenia ponatinibem do projektowanego programu mogłoby być np. wynikiem możliwych ograniczeń w dostępie do terapii. Ze względu na bardzo niewielką liczebność populacji docelowej należy liczyć się z sytuacją, w której tylko w nielicznych ośrodkach zawarte zostaną umowy ze świadczeniodawcami na prowadzenie programu leczenia ponatinibem, możliwe są zatem pewne utrudnienia w dostępie do terapii).
- Ze względu na brak danych nie uwzględniono występowania działań niepożądanych w przypadku chemioterapii.

- Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej, przyjęto konserwatywnie, że pacjenci poddani chemioterapii nie kwalifikują się do alloSCT.
- Koszty monitorowania terapii, koszty po alloSCT oraz koszty działań niepożądanych oszacowano na podstawie opinii 2 ekspertów dotyczących zużycia zasobów w ramach leczenia ALL. Nie odnaleziono opublikowanych analiz kosztowych ani szczegółowych statystyk pozwalających na bardziej wiarygodne oszacowanie.

8. DYSKUSJA

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjentów w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ponatinibu (Iclusig®) w ramach proponowanego programu lekowego leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej.

Podstawowym parametrem przeprowadzonych obliczeń jest liczebność populacji docelowej. W ramach analizy przeprowadzono przeszukanie danych epidemiologicznych, jednak ze względu na nieadekwatność odnalezionych informacji (dane dotyczyły epidemiologii białaczek ogółem lub były niekompletne) zdecydowano się oprzeć obliczenia na wskazanej przez NFZ liczebności pacjentów stosującej II linię leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej dazatynibem (tj. w szczególności linii poprzedzającej bezpośrednio możliwość zastosowania ponatinibu). Dane o liczebności tej populacji pochodzą głównie z lat 2013-2014, tj. z okresu, gdy nie był jeszcze realizowany program lekowy leczenia dazatynibem pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną oraz z pierwszego półrocza roku 2015, tj. z okresu, w którym program ten był dopiero wdrażany. Potencjalnie, dłuższa realizacja takiego programu mogłaby wiązać się ze zwiększeniem liczby osób korzystających z danego świadczenia. To oznaczałoby, że wykorzystany w analizie parametr do oceny liczebności populacji docelowej został niedoszacowany. W analizie weryfikacyjnej AOTMiT dla terapii dazatynibem prognozuje się jednak, że liczba pacjentów korzystających z terapii II linii nie zmieni się w sytuacji wprowadzenia programu lekowego, poprawność takiego założenia potwierdzona została również w konsultacjach z ekspertem. Z tego powodu przyjęto, że wprowadzenie programu lekowego nie wpłynie na wykorzystanie dazatynibu w terapii ostrej białaczki limfoblastycznej. Dane z pierwszego okresu realizacji świadczeń w tym programie [6] wydają się potwierdzać to założenie, również wartość kontraktów na leki w programie lekowym leczenia dazatynibem wpisuje się w oszacowania liczebności tej populacji przeprowadzone przez AOTMiT [30].

Poziom zapotrzebowania na terapię ponatinibem w relacji do stosowania terapii dazatynibem w II linii terapii ostrej białaczki limfoblastycznej określony został w oparciu o oceny ekspertów. Należy mieć na uwadze, że wszelkie prognozy tego typu mają charakter subiektywny i rzeczywista realizacja programu lekowego może przebiegać odmiennie. Jednocześnie, ze względu na krótki czas od rejestracji ponatinibu i brak dostępu do danych z innych rynków, oceny ekspertów wydają się być najbardziej wiarygodną informacją w zakresie analizy roli ponatinibu w leczeniu pacjentów z populacji docelowej. Oceny te uwzględniają bowiem doświadczenie ekspertów i oczekiwania dotyczące zapotrzebowania na nowy lek w przypadku pacjentów leczonych w danym ośrodku. Należy jednocześnie podkreślić, że ośrodki, których pracują eksperci (Szpital Uniwersytecki w Krakowie i Szpital Kliniczny w Poznaniu) reprezentują dużą część pacjentów leczonych obecnie dazatynibem. Na podstawie szacowanej liczebności populacji można oceniać, że co 3 pacjent, u którego wprowadzana jest terapia II linii TKI w Polsce leczony jest w tych ośrodkach, na podstawie wysokości kontraktów na

leczenie w programie lekowym – co 4-5 pacjent z ostrą białaczką limfoblastyczną leczony dazatynibem to pacjent będący pod opieką wyróżnionych ośrodków.

Należy mieć ponadto na uwadze, że prognozy przeprowadzone w ramach analizy wpływu na budżet nie uwzględniają kwestii kontraktów dotyczących realizacji nowego programu. Rzeczywista wielkość populacji leczonej ponatinibem i wartość świadczeń w tym programie będzie bezpośrednio wynikać z wysokości kontraktów na świadczenia zawartych pomiędzy NFZ i świadczeniodawcami. Odrębny program lekowy dla ponatinibu pozwoli na ścisłe monitorowanie kwot, jakie będą wydawane w związku z terapią ponatinibem.

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ponatinibu w ramach proponowanego programu lekowego pozwoli pacjentom z ostrą białaczką limfoblastyczną na dostęp do skutecznej opcji leczenia – obecnie mają oni możliwość leczenia wyłącznie w ramach chemioterapii, której efektywność w zakresie możliwości doprowadzenia do transplantacji szpiku kostnego i utrzymania remisji po tym przeszczepie są znikome.

9. BIBLIOGRAFIA

1. ██████████, i in. Analiza kliniczna z elementami analizy problemu decyzyjnego. Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315I.
2. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 r. <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne/obwieszczenie-z-dnia-28-pazdziernika-2015-r.-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow,-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-dzien-1-listopada-2015-r.>
3. Seferyńska I, Orłowska E, Ejduk A, i in. Epidemiologia zachorowań na ostre białaczki u ludzi dorosłych w Polsce w latach 2004-2006. *Postępy Nauk Medycznych*. 2007; (7-8):268–275.
4. Seferyńska I, Warzocha K. Raport z rejestru zachorowań na ostre białaczki u osób dorosłych w Polsce w latach 2004–2010 prowadzonego przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w imieniu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG). *Hematologia*. 2014; 5(2):162–172.
5. Wniosek o objęcie refundacją leku Sprycel (dazatynib) w ramach programu lekowego „Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)”. Analiza weryfikacyjna. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/198/AWA/198_AWA_OT_4351_24_Sprycel_ALL_Ph_2014.09.26.pdf.
6. Uchwała nr 13/2015/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 września 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności narodowego funduszu zdrowia za II kwartał 2015 r. <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-132015iii,6359.html>.
7. ██████████ i in. Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315I. Analiza ekonomiczna.
8. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. isap.sejm.gov.pl/Download?id=WDU20111220696&type=3.
9. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625>.
10. AOTMiT. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa. http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf.
11. Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://onkologia.org.pl/>.
12. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. <http://seer.cancer.gov/>.
13. EUROCARE, European Cancer Registry Based Study on Survival and Care of Cancer Patients.
14. WHO Cancer Mortality Database. <http://www-dep.iarc.fr/WHODb/WHODb.htm>.
15. NEW European Cancer Observatory. <http://eco.iarc.fr/> (28.8.2015).
16. Globocan 2012 - International Agency for Research on Cancer. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx> (28.8.2015).
17. ██████████, i in. Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych. Analiza wpływu na budżet.
18. Giebel S, Krawczyk-Kulis M, Adamczyk-Cioch M, i in. Fludarabine, cytarabine, and mitoxantrone (FLAM) for the treatment of relapsed and refractory adult acute lymphoblastic leukemia. A phase study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG). *Annals of Hematology*. 2006; 85(10):717–722.
19. Koller CA, Kantarjian HM, Thomas D, i in. The hyper-CVAD regimen improves outcome in relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 1997; 11(12):2039–2044.
20. Zarządzenie Nr 37/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 lipca 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-372015dgl,6388.html> (2.9.2015).
21. Zarządzenie Nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia.

- <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-802014dgl,6343.html> (2.9.2015).
22. Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-792014dsoz,6342.html> (10.7.2015).
23. Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-812014dsoz,6344.html> (10.7.2015).
24. Biuletyn informacyjny 2011. Poltransplant. http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2011/biuletyn_2011_s.pdf.
25. Biuletyn informacyjny 2012. Poltransplant. http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2012/Biuletyn_2012.pdf.
26. Biuletyn informacyjny 2013. Poltransplant. http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2013/Biuletyn_2013.pdf.
27. Biuletyn informacyjny 2014. Poltransplant. http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2014/Biuletyn_2014_web.pdf.
28. Biuletyn informacyjny 2015. Poltransplant. http://www.poltransplant.pl/Download/biuletyn2015_www.pdf.
29. Zarządzenie Nr 73/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-732013dsoz,5819.html> (17.8.2015).
30. Informator o zawartych umowach - NFZ. <http://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/> (26.6.2015).
31. Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/060/AW/060_AW_OT_4351_17_AE_Gazyvaro_bialaczka.pdf.
32. PubMed - NCBI. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (19.6.2015).
33. Główny Urząd Statystyczny. <http://stat.gov.pl/> (4.9.2015).
34. Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://onkologia.org.pl/> (30.10.2013).
35. Fornal M, Janicki K, Grodzicki T. Ewolucja przeżycia chorych na białaczkę w Krakowie - przypadków zarejestrowanych w latach 1980-1990. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2003; 57(4):671–82.
36. Kotlarek-Haus S, Nowicka J, Radomyńska Włodzimiera, i in. Ostra białaczka limfoblastyczna dorosłych - analiza postaci i przebiegu klinicznego. *Przegląd Lekarski*. 1988; 45(8):609–613.
37. Główna Biblioteka Lekarska, Biblioteka Medyczna. <http://www.gbl.waw.pl/p/bazy>.
38. Główny Urząd Statystyczny, Departament Badań Społecznych. Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2009-r,6,5.html>.
39. Szukalski P. Sytuacja demograficzna Łodzi. Wydawnictwo Biblioteka <http://repozytorium.uni.lodz.pl/xmlui/bitstream/handle/11089/3445/Sytuacja%20demograficzna%20%20C5%81odz.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
40. Erwinase (Erwinia L-asparaginaza) proszek do sporządzenia roztworu do iniekcji we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna, kod ICD-10 C.91.0. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/228/RPT/228_RPT_OT_431_28_Erwinase_C91.0_2.11.2013.pdf.
41. Sprycel, Dasatynibum, w ramach programu lekowego: Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (PH) (ICD-10 C91.0) - zlecenie MZ. <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2015/519-zlecenia-2014/3291-zlecenie-198-2014>.
42. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 111/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r. w sprawie zmiany poziomu/sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Podanie dasatynibu we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+) oraz limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego CML w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii”. http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-111-2011-Dasatynib_bialaczka/Stanowisko_RK_AOTM_111_2011_Dazatynib_ALL.pdf.
43. Rekomendacja nr 91/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 grudnia 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „podanie dasatynibu we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii”. http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-111-2011-Dasatynib_bialaczka/RP_91_2011_Dasatynib_bialaczka.pdf.

44. Ono T, Miyawaki S, Kimura F, i in. BCR-ABL1 mutations in patients with imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemia by use of the PCR-Invader assay. *Leukemia Research*. 2011; 35(5):598–603.
45. Soverini S, Colarossi S, Gnani A, i in. Contribution of ABL kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of Philadelphia-positive patients: by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*. 2006; 12(24):7374–7379.

10. SPIS ELEMENTÓW

10.1. Spis tabel

Elementy poniżej formatowane są style Spis ilustracji.

Tabela 1	Etapy leczenia ALL (Ph+) [1]	9
Tabela 2.	Status refundacyjny inhibitorów kinazy tyrozynowej dostępnych w Polsce w leczeniu ALL (stan na 1 listopada 2015 r.)	11
Tabela 3.	Liczba leczonych pacjentów z ALL z zastosowaniem DAZA w latach 2011–2015 wyznaczona na podstawie dostępnych źródeł danych	12
Tabela 4.	Informacje ekspertów – pacjenci z ALL po niepowodzeniu terapii imatynibem	12
Tabela 5.	Liczebność populacji docelowej - obliczenia	13
Tabela 6.	Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej	13
Tabela 7.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie	15
██████████	██	16
Tabela 9.	Obliczenia – liczebność populacji docelowej – wariant podstawowy	20
Tabela 10.	Obliczenia – liczebność populacji docelowej	21
Tabela 11.	Populacja w analizie – podsumowanie	21
Tabela 12.	Oszacowanie populacji pacjentów, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	22
Tabela 13.	Przebieg leczenia w modelu dla analizy ekonomicznej – terapia z zastosowaniem ponatynibu	22
Tabela 14.	Przebieg leczenia w modelu dla analizy ekonomicznej – chemioterapia	23
Tabela 15.	Przebieg leczenia w modelu – przyporządkowanie do kategorii kosztowych – ponatynib – wariant podstawowy	24
Tabela 16.	Przebieg leczenia w modelu – przyporządkowanie do kategorii kosztowych – chemioterapia – wariant podstawowy	24
Tabela 17.	Przebieg leczenia w modelu – przyporządkowanie do kategorii kosztowych – ponatynib – analiza wrażliwości	25
Tabela 18.	Ceny ponatynibu uwzględnione w analizie [zł]	26
Tabela 19.	Koszty chemioterapii wg schematu FLAM i hyper-CVAD za dawkę w każdym cyklu	27
Tabela 20.	Koszty chemioterapii – dane do analizy	28
Tabela 21.	3-miesięczne koszty monitorowania – wariant podstawowy	29
Tabela 22.	3-miesięczne koszty monitorowania – pacjenci w trakcie chemioterapii – analiza wrażliwości	29
Tabela 23.	Koszt monitorowania kardiologicznego	29
Tabela 24.	Koszty działań niepożądanych uwzględnionych w analizie	30
Tabela 25.	Występowanie działań niepożądanych – dane z analizy klinicznej i analizy ekonomicznej	30
Tabela 26.	Koszty działań niepożądanych - ponatynib	31
Tabela 27.	Średni koszt przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych	31
Tabela 28.	Całkowite koszty monitorowania po alloSCT – koszty roczne i na cykl	32
Tabela 29.	Koszt leczenia u schyłku życia	32
Tabela 30.	Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2017-2018 – scenariusz istniejący	34
Tabela 31.	Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2017-2018 – scenariusz nowy	35
Tabela 32.	Wydatki płatnika publicznego – scenariusz istniejący	35
██████████	██	36
██████████	██	36
██████████	██	37
██████████	██	38

Tabela 37.	Podsumowanie wyników analizy – populacja docelowa	38
Tabela 38.	Podsumowanie wyników analizy – wydatki płatnika [mln zł].....	39
Tabela 39.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu ponatinibu ze środków publicznych.....	40
Tabela 40.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet.....	53
Tabela 41.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	55
	56
	57
Tabela 44.	Ocena liczebności pacjentów z ALL z lat 1971 (kwiecień) - 1985 (marzec) – Kotlarek-Haus 1998	62
Tabela 45.	Liczba zgłoszonych zachorowań na ALL u pacjentów dorosłych – Seferyńska 2007 i Seferyńska 2014	62
Tabela 46.	Dane epidemiologiczne dotyczące zachorowalności na ALL – zlecenia AOTMiT	63
Tabela 47.	Oszacowanie pacjentów chorych na ALL (Ph+) przez AOTMiT i pacjentów leczonych dazatynibem.....	63
Tabela 48.	Dane NFZ – sprawozdanie z działalności w II kwartale 2015 roku – świadczenia w programie lekowym leczenia dazatynibem ALL – narastająco od początku roku do końca II kwartału 2015 roku.....	64
Tabela 49.	Informacje ekspertów – pacjenci z ALL po niepowodzeniu terapii imatynibem	65
Tabela 50.	Strategia wyszukania danych dotyczących występowania mutacji T315I u pacjentów z ALL	65
Tabela 51.	Częstość występowania mutacji T315I – odnalezione badania.....	66

11. ZESTAWIENIE WERYFICACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA

Tabela 40.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymaganie	Rozdział
§ 2.	
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Rozdz. 0 i 2.8
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 2.5, Tabela 11
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.1 Tabela 31
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 0, Tabela 6
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.2.1 Tabela 32
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.3.1, [REDAKTOWANE]
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3.4.2, 3.4.3, [REDAKTOWANE]
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. 12.1.3 [REDAKTOWANE]
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 2.5, 2.7, 2.8
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 1.5
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Rozdz. 2.2
§ 6.2	

Wymaganie		Rozdział
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.		Rozdz. 2.4
§ 6.3		
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.		Rozdz. 2.1
§ 6.4		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	██████████
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	██████████
§ 6.5		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.		Rozdz. 1.6
§ 6.6		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy		Nie dotyczy
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:		
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;		Rozdz.9
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.		Rozdz. 9

12. ANEKS

12.1. Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika i pacjentów, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością.

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 41.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach			Uzasadnienie
		2017	2018	2019	
Liczebność populacji	Podstawowy	16	16	16	Rozdział 3.1
	Wariant A1	13	13	13	
	Wariant A2	19	19	19	
Koszty w ramieniu chemioterapii	Podstawowy	Ceny leków z obwieszczenia MZ Koszt leków: 3 749,11 zł; Koszt monitorowania: 86 090,60 zł			Rozdziały 2.8.2 i 2.8.3
	Wariant B1	Ceny leków wg. DGL NFZ Koszt leków: 3 284,90 zł; Koszt monitorowania: 86 090,60 zł			
	Wariant B2	Chemioterapia = FLAM Koszt leków: 5 386,84 zł; Koszt monitorowania: 56 971,72 zł			
	Wariant B3	Chemioterapia = hyper-CVAD Koszt leków: 2 546,95 zł Koszt monitorowania: 113 943,44 zł			
Przebieg terapii w ramieniu PONA	Podstawowy	Krzywa przeżycia – dane podstawowe			Rozdział 2.7
	C1	Krzywa przeżycia – dane z Forman 2013 (por. analiza ekonomiczna [7])			
Zakres uwzględnionych kosztów	Podstawowy	Uwzględnione kategorie kosztowe: koszty ponatynibu, chemioterapii, monitorowania leczenia, działań niepożądanych alloSCT i przebiegu leczenia po alloSCT, terapia u schyłku życia			Analiza wariantu oceny wyłącznie kosztów refundacji w zakresie ALL
	D1	Uwzględnione kategorie kosztowe: koszty ponatyn bu i chemioterapii			

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
		2017	2018	2019
Analiza podstawowa	Wydatki na terapię ponatynibem	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite –scenariusz nowy	██████	██████	██████
	Wydatki inkrementalne	██████	██████	██████
A1	Wydatki na terapię ponatynibem	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite –scenariusz nowy	██████	██████	██████
	Wydatki inkrementalne	██████	██████	██████
A2	Wydatki na terapię ponatynibem	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite –scenariusz nowy	██████	██████	██████
	Wydatki inkrementalne	██████	██████	██████
B1	Wydatki na terapię ponatynibem	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite –scenariusz nowy	██████	██████	██████
	Wydatki inkrementalne	██████	██████	██████
B2	Wydatki na terapię ponatynibem	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite –scenariusz nowy	██████	██████	██████
	Wydatki inkrementalne	██████	██████	██████
B3	Wydatki na terapię ponatynibem	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite –scenariusz nowy	██████	██████	██████
	Wydatki inkrementalne	██████	██████	██████
C1	Wydatki na terapię ponatynibem	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite –scenariusz nowy	██████	██████	██████
	Wydatki inkrementalne	██████	██████	██████
D1	Wydatki na terapię ponatynibem	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite –scenariusz nowy	██████	██████	██████
	Wydatki inkrementalne	██████	██████	██████

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
		2017	2018	2019
Analiza podstawowa	Wydatki na terapię ponatinibem	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite –scenariusz nowy	██████	██████	██████
	Wydatki inkrementalne	██████	██████	██████
A1	Wydatki na terapię ponatinibem	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite –scenariusz nowy	██████	██████	██████
	Wydatki inkrementalne	██████	██████	██████
A2	Wydatki na terapię ponatinibem	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite –scenariusz nowy	██████	██████	██████
	Wydatki inkrementalne	██████	██████	██████
B1	Wydatki na terapię ponatinibem	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite –scenariusz nowy	██████	██████	██████
	Wydatki inkrementalne	██████	██████	██████
B2	Wydatki na terapię ponatinibem	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite –scenariusz nowy	██████	██████	██████
	Wydatki inkrementalne	██████	██████	██████
B3	Wydatki na terapię ponatinibem	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite –scenariusz nowy	██████	██████	██████
	Wydatki inkrementalne	██████	██████	██████
C1	Wydatki na terapię ponatinibem	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite –scenariusz nowy	██████	██████	██████
	Wydatki inkrementalne	██████	██████	██████
D1	Wydatki na terapię ponatinibem	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite –scenariusz nowy	██████	██████	██████
	Wydatki inkrementalne	██████	██████	██████

12.1.3. Podsumowanie

Wyniki analizy wrażliwości wskazują na stabilność wyników podstawowych wyznaczonych w opracowaniu. W wariantcie, w którym koszt leków w chemioterapii jest określany na podstawie danych z komunikatu DGL NFZ oraz w wariantcie, w którym przyjmuje się alternatywną parametryzację krzywej przeżycia niż w obliczeniach podstawowych (wariant zgodny z rozwiązaniami przyjętymi w

analizie ekonomicznej [7]) wyniki niemal nie różnią się od wyników w wariacie podstawowym przy przyjętej precyzji prezentacji rezultatów obliczeń.

Warianty minimalnego i maksymalnego oszacowania liczebności populacji zmieniają kluczowe wyniki analizy podstawowej odpowiednio o $-/+20\%$, [REDACTED] [REDACTED] rocznie w porównaniu do wyniku podstawowego.

W wariantach, w których koszty chemioterapii nie są średnią ważoną kosztów schematów FLAM i hyper-CVAD, lecz określone są bezpośrednio na podstawie kosztów jednego z rozważanych schematów, kluczowe wyniki analizy zmieniają się o maksymalnie $-/+30\%$ w porównaniu do wyników wariantu podstawowego. Zmienność ta przekłada się na spadek/wzrost wydatków inkrementalnych o ok. [REDACTED]

Za wariant minimalny uznać należy wariant, w którym koszty chemioterapii to koszty schematu hyper-CVAD (wariant B3). Warianty maksymalne, o zbliżonych wartościach prognoz to wariant maksymalnego oszacowania liczebności populacji (wariant A2) i wariant, w którym koszty chemioterapii to koszty schematu FLAM (wariant B2).

12.2. Populacja docelowa – źródła i analiza danych

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną z udokumentowaną obecnością genu fuzyjnego BCR-ABL lub obecnością chromosomu Filadelfia, u których stwierdzono niepowodzenie lub nietolerancję dazatynibu albo obecność mutacji T315I.

W celu oszacowania populacji docelowej przeprowadzono przeszukanie bazy Medline (przez PubMed) pod kątem polskich danych epidemiologicznych dotyczących ALL. Ponadto przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie zasobów Internetu oraz przeanalizowano odnalezione rejestry nowotworowe.

12.2.1. Źródła danych

Oszacowanie liczebności populacji pacjentów z ALL wykonano w oparciu o następujące źródła danych:

- polskie badania epidemiologiczne odnalezione w bazie Medline [32],
- dane Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) [33],
- polskie i ogólnoświatowe rejestry nowotworów [12–16, 34],
- dane z opracowań AOTMiT,
- dane NFZ,
- ankiety przeprowadzone wśród lekarzy specjalistów.

Dane epidemiologiczne

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej przeszukano bazę Medline przez PubMed. W przeszukaniu skupiono się tylko na odnalezieniu publikacji pozwalających na oszacowanie współczynników epidemiologicznych w Polsce, ze względu na różnice w chorobowości ALL w różnych częściach świata. Zastosowaną strategię oraz liczbę otrzymanych wyników przedstawiono poniżej. Przeszukanie przeprowadzono 23 września 2015 roku.

Tabela 31.
Strategia wyszukiwania polskich danych epidemiologicznych związanych z ALL

Lp.	Zapytanie	Liczba wyników
#1	"Acute Lymphoblastic Leukemia" OR "Acute Lymphocytic Leukemia" OR "Acute Lymphoid Leukemia"	22 780
#2	Ph+ OR "Ph +" OR "Philadelphia chromosome-positive" OR "Philadelphia chromosome positive" OR "Ph Positive" OR "Philadelphia positive" OR "Philadelphia-positive" OR "bcr-abl-positive" OR "bcr-abl positive"	10 359 148
#3	#1 AND #2	14 064
#4	(population OR epidemiol* OR epidemiology OR registry OR cross-sectional OR cohort) AND (incidence OR abundance OR morbidity OR prevalence)	1 993 326
#5	Polish OR Poland	282 451
#6	#3 AND #4 AND #5	30
Data wyszukiwania: 23 września 2015		

W wyniku przeprowadzonego przeszukania zidentyfikowano 30 pozycji, z czego po wstępnej selekcji na poziomie tytułów i abstraktów, do analizy pełnych tekstów włączono 2 publikacje (Fornal 2003 [35], Kotlarek-Haus 1998 [36]). Bezpośrednio na etapie wstępnej selekcji wykluczano badania, w których analizowane były wyłącznie dane dotyczące dzieci. Szczegółowa analiza odnalezionych badań przedstawiona została w rozdziale 12.2.2.1.

Przeszukano ponadto zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej [37]. Zapytanie dla indeksu „Białaczka – epidemiologia” pozwoliło na identyfikację 28 opracowań, z których 3 prace zakwalifikowano do analizy pełnych tekstów. Tylko w jednym opracowaniu – Seferyńska 2007 [3] w tekście analizy odnaleziono dane, które opisywały epidemiologię ALL w Polsce. W opisanej publikacji raportowane są liczby pacjentów z Rejestru Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych, w toku niesystematycznego przeszukania odnaleziono również nowszy raport z tego rejestru – Seferyńska 2014 [4].

Przeszukano dodatkowo dane raportowane przez GUS (m.in. raport „Stan zdrowia ludności Polski w 2009 roku” [38]), nie odnaleziono żadnych danych, jakie mogłyby zostać wykorzystane w analizie.

Dane z rejestrów nowotworowych

W celu odnalezienia danych dotyczących chorobowości ALL w Polsce przeanalizowano dane z następujących rejestrów nowotworowych:

- Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) [11] – rejestr obejmują nowe przypadki zachorowań oraz zgony związane z nowotworami z podziałem na kody ICD-10 w latach 1999–2012 w Polsce,
- *Surveillance Epidemiology and End Results Program* (SEER) [12] – dane dotyczące zapadalności na nowotwory w USA w latach 1975–2012,
- *European Cancer Registry Based Study* (EUROCARE) [13] – dane dotyczące pacjentów z nowotworem z 23 państw europejskich, w tym z Polski; analiza przeżycia przeprowadzona w oparciu o dane z lat 2000–2007,
- *WHO Cancer Mortality Database* (WHO CMD) [14] – baza zawiera statystyki dotyczące śmiertelności związanej z nowotworami w różnych państwach świata, w tym Polski,
- *European Cancer Observatory* (ECO) [15]– informacje dotyczące zapadalności, chorobowości oraz śmiertelności związane z nowotworami w 2012 roku z 40 państw europejskich, w tym Polski.
- GLOBOCAN [16] – projekt WHO mający na celu oszacowanie zapadalności, chorobowości i śmiertelności związanych z nowotworami. Dane prezentowane dla 2012 roku.

Dane z opracowań AOTMiT

W ramach analizy przeprowadzono przeszukanie raportów, analiz weryfikacyjnych i rekomendacji opublikowanych na stronie AOTMiT pod kątem opracowań dotyczących ALL. Odnaleziono opracowania dla 3 zleceń analizowanych przez AOTMiT, które dotyczyły oceny interwencji stosowanych we wskazaniu ostrej białaczki limfoblastycznej – dla dazatynibu w II linii leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (2 zlecenia) i dla Erwina asparaginazy.

Dane NFZ

W analizie wykorzystano dane ze sprawozdania z działalności NFZ za II kwartał 2015 roku w odniesieniu do liczby pacjentów leczonych w programie lekowym leczenia dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia.

Dane ekspertów

Dane ekspertów obejmowały informacje o pacjentach z ALL po niepowodzeniu terapii imatynibem leczonych w ośrodkach w Krakowie (Szpital Uniwersytecki w Krakowie) i Poznaniu (Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego Karola Marcinkowskiego w Poznaniu).

12.2.2. Analiza danych

12.2.2.1. Dane epidemiologiczne – zapadalność i chorobowość ALL

W wyniku przeszukania odnaleziono 4 polskie badania epidemiologiczne (Fornal 2003 [35], Kotlarek-Haus 1988 [36], Seferyńska 2007 [3], Seferyńska 2014 [4]). Informacje na temat danych zawartych w badaniach przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32.
Zestawienie badań epidemiologicznych

Badanie	Opis badania
Fornal 2003 [35]	Analiza przeżycia pacjentów z nowym rozpoznaniem białaczki w Krakowie w latach 1980–1990.
Kotlarek-Haus 1988 [36]	Analiza danych klinicznych i laboratoryjnych w ALL dorosłych. Dane z lat 1971-1985 zebrane w Klinice Hematologii AM we Wrocławiu.
Seferyńska 2007 [3]	Dane Rejestru Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych z okresu 2004-2006
Seferyńska 2014 [4]	Dane Rejestru Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych z okresu 2004-2010

W badaniu Fornal 2003 przedstawiono wskaźniki epidemiologiczne pochodzące ze szpitali krakowskich. Analiza obejmowała chorych z rozpoznaniem białaczki w latach 1980-1990. Wyniki zostały podzielone według typu białaczek, a te dotyczące ostrej białaczki limfo blastycznej dodatkowo podzielono na pacjentów pełnoletnich i dzieci. Przedstawione w badaniu dane dotyczące chorobowości w latach 1980-1990 zostały zaprezentowane w tabeli poniżej.

Tabela 32.
Przypadki ostrej białaczki limfoblastycznej u osób dorosłych w Krakowie w latach 1980-1990 na podstawie badania Fornal 2003

Lata	Zachorowania	Zgony
1980-1985	12	12
1986-1990	15	15

Po przeliczeniu wskazanych danych na współczynniki zapadalności (z uwzględnieniem, że średnio w analizowanym okresie w Krakowie mieszkało ok. 734 tys. osób, Szukalski 2012 [39]) uzyskano, że roczny współczynnik zapadalności na ALL wyniósł ok. 0,37/100 tys. osób. W skali kraju przekłada się to na ok. 140 nowych przypadków ALL u pacjentów dorosłych rocznie.

Ze względu na możliwość dezaktualizacji szacowanych wskaźników (dane z okresu 1980–1990) i stosunkowo niewielki obszar ich zbierania, badanie to nie zostało włączone do dalszej analizy.

W opracowaniu Kotlarek-Haus 1988 opracowano dane dotyczące liczby chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną w okresie od kwietnia 1971 do marca 1985 roku. W okresie 15 lat w klinice Hematologii AM we Wrocławiu leczonych było 103 pacjentów z ALL dorosłych (przy czym 2 osoby w

grupie miały mniej niż 14 lat, nieokreślonej w opracowaniu wielkości grupa pacjentów była ponadto w wieku 14-17 lat).

Tabela 44.
Ocena liczebności pacjentów z ALL z lat 1971 (kwiecień) - 1985 (marzec) – Kotlarek-Haus 1998

Okres analizy	Liczba chorych
IV. 1971 – III.1985	103

W opracowaniu nie przedstawiono żadnych danych, które umożliwiłyby oszacowanie współczynników epidemiologicznych – zapadalności lub chorobowości. Z tego powodu, do analizy nie włączono danych z opisanego badania.

W opracowaniu Seferyńska 2007 i Seferyńska 2014 analizowane były dane z Rejestru Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych. W tabeli zestawione zostały wyniki opisane w tych publikacjach (Tabela 45).

Tabela 45.
Liczba zgłoszonych zachorowań na ALL u pacjentów dorosłych – Seferyńska 2007 i Seferyńska 2014

Rok	Liczba chorych
2004	130
2005	110
2006	113
2007	104
2008	106
2009	101
2010	75

Dane z Rejestru Zachorowań na Ostre białaczki u Osób Dorosłych wydają się stanowić najbardziej wiarygodne źródło informacji o zapadalności na ALL w populacji pacjentów dorosłych w Polsce. Dane z rejestru są przy tym względnie spójne z oszacowaniami przeprowadzonymi w oparciu o opracowanie Fornal 2003 [35]. Jednocześnie – w opracowaniu Seferyńska 2014 wskazuje się na fakt, że dane z rejestru są najprawdopodobniej niedoszacowane ze względu na niepełną sprawozdawczość i różną aktywność ośrodków hematologicznych. Na niepełną sprawozdawczość może wskazywać m.in. 25% spadek zachorowalności pomiędzy rokiem 2010 i 2009. W analizie nie zdecydowano się zatem na uwzględnienie powyższych danych w obliczeniach. Decyzja ta umotywowana została ponadto tym, że ewentualne wykorzystanie wskazanych danych wymagałoby wyodrębnienia w populacji chorych z diagnozą ALL podgrupy leczonej uprzednio imatynibem i dazatynibem, w której wskazane interwencje nie przyniosły odpowiednich efektów klinicznych. Ze względu na fakt, że wskazane informacje uzyskane zostały niezależnie z innych źródeł (dane poniżej), w analizie nie przeprowadzono obliczeń bazujących bezpośrednio na zapadalności na ALL.

Dodatkowe dane dotyczące epidemiologii ALL odnaleziono zostały w opracowaniach dla zleceń oceny wniosków o refundację analizowanych przez AOTMiT, Odnaleziono opracowania dotyczyły oceny interwencji stosowanych we wskazaniu ostrej białaczki limfoblastycznej– dla dazatynibu w II linii leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (2 zlecenia) i dla Erwina asparaginazy. W tabeli poniżej zestawiono zostały dane dotyczące epidemiologii ostrej białaczki limfoblastycznej, jakie opisano w tych opracowaniach i które nie zostały uprzednio opisane powyżej (tj. których nie odnaleziono niezależnie w ramach analizy danych epidemiologicznych).

Tabela 46.
Dane epidemiologiczne dotyczące zachorowalności na ALL – zlecenia AOTMiT

Zlecenie	Dane źródłowe	Populacja, rok	Liczba chorych
Raport AOTM z 2013 r. ws. Oceny świadczenia opieki zdrowotnej (Erwinase; Erwinia L-asparaginaza) [40]	Dane Centrum Onkologii W Warszawie	Zapadalność – białaczka limfoblastyczna, 2010	1614
	Opinia eksperta: prof. J. Kowalczyk – konsultant Krakowy onkologii i hematologii dziecięcej	Zapadalność – ostra białaczka limfoblastyczna	200
Raport w sprawie wniosku o objęcie refundacją leku Sprycel (dazatynib) w ramach programu lekowego „Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia” [5, 41]	Zalecenia PTOK 2013: Ostre białaczki limfoblastyczne i chłoniaki limfoblastyczne	Zapadalność – ostra białaczka limfoblastyczna	Współczynnik zapadalności: 0,5-1,5/100 000 dorosłych, →ok. 160-470 osób w Polsce
	Styczyński 2006	Zapadalność – ostra białaczka limfoblastyczna	400 osób w tym 150 osób dorosłych
Stanowisko Rady Konsultacyjnej i Rekomendacja Prezesa AOTM w sprawie zmiany poziomu/sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Podanie dasatynibu we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia oraz limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego CML w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii” [42, 43]	Dane NFZ	Populacja leczonych z ALL	2008: 816 2009: 834 2010: 950
	Dane NFZ	Populacja pacjentów z ALL leczonych dazatynibem	2009:8 2010: 11

W analizie weryfikacyjnej AOTMiT [5] na temat wniosku o objęcie refundacją leku Sprycel® (dazatynib) w ramach programu lekowego „Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+), oszacowana została ponadto liczba pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną leczonych w ciągu roku dazatynibem na podstawie danych NFZ i danych Centrum Onkologii. Dane te są przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 47.
Oszacowanie pacjentów chorych na ALL (Ph+) przez AOTMiT i pacjentów leczonych dazatynibem

Rok	Prognozowana liczba zachorowań na białaczkę limfoblastyczną	Pacjenci z ALL leczeni dazatynibem w ramach chemioterapii niestandardowej
2013	1671	49 (dane NFZ)
2014	1768	52

Rok	Prognozowana liczba zachorowań na białaczkę limfoblastyczną	Pacjenci z ALL leczeni dazatynibem w ramach chemioterapii niestandardowej
2015	1754	51
2016	1695	50

W dalszej części wyszukiwania danych epidemiologicznych przeanalizowano dane raportowane w polskim (KRN [11]) oraz w ogólnoświatowych rejestrach nowotworowych (SEER [12], EURO CARE [13], WHO CMD [14], ECO [15], GLOBOCAN [16]). W żadnym z tych rejestrów nie raportowano danych dotyczących ostrej białaczki limfoblastycznej (dostępne dane obejmowały wyłącznie epidemiologię białaczek ogółem lub białaczki limfoblastycznej ogółem).

12.2.2.2. Dane NFZ – sprawozdanie z działalności w II kwartale 2015 roku

Według danych ze sprawozdania NFZ z działalności w II kwartale 2015 roku [6] w pierwszym półroczu obowiązywania programu lekowego leczenia ALL dazatynibem świadczenia w tym programie lekowym rozliczono u 25 osób, natomiast podanie leków – u 23 osób (Tabela 48). Potencjalnie liczba osób korzystających z terapii może być nieznacznie mniejsza w sytuacji, gdyby ci sami pacjenci leczeni byli w różnych ośrodkach (np. w poradni hematologicznej i na oddziale hematologicznym lub w ośrodkach w różnych województwach), jednak w analizowanym przypadku, ze względu na niewielką liczbę świadczeniodawców, którzy prowadzili terapię w ramach programu, jest to mało prawdopodobne.

Tabela 48.

Dane NFZ – sprawozdanie z działalności w II kwartale 2015 roku – świadczenia w programie lekowym leczenia dazatynibem ALL – narastająco od początku roku do końca II kwartału 2015 roku

Rodzaj świadczenia	Oddział hematologiczny	Poradnia hematologiczna	Razem
Świadczenia w programie lekowym	20	5	25
Leki w programie lekowym	19	4	23

Należy mieć na uwadze, że program lekowy leczenia dazatynibem w ALL, choć teoretycznie wpisany został do wykazy leków refundowanych od 1 stycznia 2015 roku, w rzeczywistości realizowany jest dopiero od kwietnia (pierwsze zawarte umowy na to świadczenie obowiązują od kwietnia 2015 roku [30]). Tym samym, potencjalnie liczba pacjentów w programie może opisywać wyłącznie pacjentów z jednego kwartału. Jednakże, ze względu na fakt, że pacjenci uprzednio leczeni z wykorzystaniem chemioterapii niestandardowej lub pacjenci, którzy rozpoczęli terapię dazatynibem w okresie pierwszego kwartału 2015 roku byli zgodnie z treścią programu bezpośrednio kwalifikowani do leczenia nowym programem, można przyjąć, że wskazane liczby opisują wielkość populacji korzystającej z terapii dazatynibem w całym pierwszym półroczu 2015 roku.

12.2.2.3. Dane ekspertów

W ramach konsultacji z ekspertami zajmującymi się leczeniem pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną uzyskano dodatkowe informacje dotyczące struktury populacji pacjentów z populacji docelowej oraz prawdopodobne parametry rozpowszechnienia terapii ponatinibem w przypadku jego refundacji.

Tabela 49.
Informacje ekspertów – pacjenci z ALL po niepowodzeniu terapii imatinibem

Parametr	Informacje uzyskane od eksperta – ośrodek w Poznaniu	Informacje uzyskane od eksperta – ośrodek w Krakowie
Pacjenci z ALL leczeni dazatynibem w ciągu ostatnich 12 miesięcy	8	8
Pacjenci z niepowodzeniem terapii imatinibem i dazatynibem	2	3
Pacjenci z mutacją T315I	2	1
Potencjalni pacjenci kwalifikujący się do leczenia ponatinibem	2	3

12.2.2.4. Dane epidemiologiczne – mutacja T315I u pacjentów z ALL.

Częścią populacji docelowej niniejszej analizy są pacjenci z ALL, u których występuje oporność na leczenie TKI związana z obecnością mutacji T315I. W celu określenia odsetka pacjentów z obecnością mutacji T315I wśród wszystkich pacjentów z ALL przeanalizowano odnalezione polskie badania epidemiologiczne (patrz rozdz. 12.2.2.1). W żadnym z spośród powyższych badań nie znaleziono danych dotyczących częstości występowania mutacji T315I. Z powodu braku informacji zdecydowano o przeszukaniu bazy Medline w celu odnalezienia odpowiednich źródeł danych. Poniższa tabela przedstawia zastosowaną strategię. Przeszukanie zostało przeprowadzone 22 września 2015 roku.

Tabela 50.
Strategia wyszukania danych dotyczących występowania mutacji T315I u pacjentów z ALL

Lp.	Zapytanie	Liczba wyników
#1	(incidence OR abundance OR morbidity OR prevalence OR frequency) AND ("ALL" OR (acut* AND (leukem* OR leukaem*) AND (lymphoblast* OR lymphoid* OR lymphocyt* OR lymphat* OR limfoblastic*))) AND ("leukemia" OR "leukaemia" OR "leukemias" OR "leukaemias"))	10 086
#2	T315I	563
#3	#1 AND #2	15

Data wyszukania: 22 września 2015 roku

W wyniku przeprowadzonego przeszukania zidentyfikowano 15 pozycji, z czego po dokonaniu wstępnej selekcji na poziomie tytułów i abstraktów, do analizy pełnych tekstów włączono 5 publikacji. Finalnie tylko w 3 pracach odnaleziono dane, które pozwalają na ocenę częstości występowania

mutacji T315I u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (Tabela 51). Na podstawie odnalezionych danych można szacować, że u ok. 15-24% pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną i opornością na TKI to pacjenci z mutacją T315I.

Tabela 51.
Częstość występowania mutacji T315I – odnalezione badania

Badanie	Lek / linia terapii	Liczba pacjentów badanych	Liczba mutacji T315I	T315I - odsetek	Badana populacja	Państwo
Ono 2011 [44]	IMA	17	4	23,53%	pacjenci z opornością na IMA	Japonia
Soverini 2006 [45]	IMA	46	7	15,22%	pacjenci z opornością na IMA, z ostrą białaczką limfoblastyczną Ph(+) lub z fazą kryzy blastycznej przewlekłej białaczki limfoblastycznej	Włochy
Soverini 2014	IMA I linia, DAZA w II linii po IMA, DAZA I linia	272	49	18,01%	pacjenci z opornością na IMA lub DAZA	USA

12.3. Badanie ankietowe – formularz

Poniżej przedstawione zostało pytanie z formularza badania ankietowego, z którego odpowiedzi wykorzystane zostały w przeprowadzonych obliczeniach.

1. Please list number of patients Ph+ ALL in particular categories in your clinic in the last 12 months:

Category	Number of patients
Patients treated with dasatinib (total patients with Ph+ ALL)	
Patients where imatinib and dasatinib failed	
Patients with T315I mutation	
Patients that would have been candidates for ponatinib if ponatinib had been reimbursed	