

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

**PONATYNIB (ICLUSIG®) W LECZENIU DOROSŁYCH
PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ SZPIKOWĄ,
U KTÓRYCH WYSTĘPUJE OPORNOŚĆ NA LECZENIE
INNymi INHIBITORAMI KINAZY TYROZYNOWEJ
LUB ZASTOSOWANIE INNEGO NIŻ PONATYNIB
INHIBITORA KINAZY TYROZYNOWEJ
NIE JEST WŁAŚCIWE Z POWODÓW KLINICZNYCH**

Wersja 2.0

Projekt zakończono: 07 grudnia 2015

Analizę uzupełniono w odpowiedzi na pismo znak PLR.4600.185.2016.11.BR: 23 czerwca 2016.
Uzupełnienia dokonano w rozdziale 12.1.3.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy: [REDACTED]

Autorzy z ramienia ARIAD Pharmaceuticals: [REDACTED]

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

12.2.2. Analiza danych.....	79
12.3. Szablon ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów	90

INDEKS SKRÓTÓW

alloSCT	Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
AP	Faza akceleracji (<i>Accelerated Phase</i>)
BP	Faza kryzy blastycznej (<i>Blast Crisis Phase</i>)
BSC	Najlepsza terapia podtrzymująca (<i>Best supportive care</i>)
CML	Przewlekła białaczka szpikowa (<i>Chronic Myeloid Leukemia</i>)
CP	Faza przewlekła (chroniczna) (<i>Chronic Phase</i>)
DAZA	Dazatynib
DGL	Departament Gospodarki Lekami
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health technology assessment</i>)
IFNa	Interferon alfa
IMA	Imatynib
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NILO	Nilotynib
CML	Przewlekła Białaczka Szpikowa
Ph	Chromosom Filadelfia (<i>Philadelphia Chromosom</i>)
PL	Program lekowy
PONA	Ponatinib

■ [REDACTED]

TKI Inhibitor kinazy tyrozynowej
(*Tyrosine kinase inhibitor*)

WHO Światowa Organizacja Zdrowia
(*World Health Organization*)

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ponatinibu (Iclusig®) w ramach proponowanego programu lekowego leczenia dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej (CP), akceleracji (AP) lub fazie kryzy blastycznej (BP) 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.

■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów. Uwzględniono 3-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2017 roku. W analizie założono, że ponatinib będzie finansowany w ramach nowego programu lekowego *Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C92.1) ponatinibem*.

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, akceleracji lub fazie kryzy blastycznej 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.


W ramach opracowania przeprowadzono analizę danych epidemiologicznych, jednak ze względu na fakt, że uzyskane w ramach zrealizowanych przeszukiwań dane epidemiologiczne były niepełne i dotyczyły najczęściej szerokich wskazań: białaczka lub białaczka szpikowa (bez wyróżnienia przewlekłej białaczki szpikowej), a także były w ograniczonym stopniu aktualne, w obliczeniach nie wykorzystano bezpośrednio danych z opracowań epidemiologicznych. Dane epidemiologiczne wykorzystano w zakresie określenia częstości występowania mutacji T315I. Pacjenci, u których została wykryta mutacja T315I, stanowią jedną z podgrup składających się na populację docelową niniejszej analizy – jedyną, dla której odnaleziono dane epidemiologiczne pozwalające na wystarczająco wiarygodne oszacowania. Liczebność populacji pacjentów z mutacją T315I w Polsce określona na podstawie danych epidemiologicznych jest spójna z pozostałymi, uwzględnionymi w analizie źródłami danych – zatem może potwierdzać ich wiarygodność.

Liczebność populacji docelowej oraz prognozowane rozpowszechnienie ponatinibu wyznaczono na dwa sposoby. Obliczenia oparto na badaniu ankietowym przeprowadzonym wśród 11 ekspertów leczących 1452 pacjentów z CML w różnych ośrodkach specjalistycznych, co stanowi niemal połowę wszystkich aktywnie leczonych pacjentów z CML w Polsce. Eksperci umieszczali w ankietach faktyczne informacje na temat liczby pacjentów, występowania mutacji T315I, etc. co oznacza, że wiarygodność danych uzyskanych z przeprowadzonego badania należy ocenić na poziomie danych rejestrowych. W pierwszym podejściu wykorzystano wyłącznie wyniki badania ankietowego, w drugim natomiast dane uzyskane od ekspertów

skompilowano z danymi sprzedażowymi NFZ na temat zużycia inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI, *Tyrosine Kinase Inhibitors*). Oba podejścia dały w rezultacie bardzo spójne oszacowanie wielkości populacji docelowej. Co więcej, uzyskane wyniki w zakresie liczebności populacji pacjentów z mutacją T315I były zbieżne z przeprowadzonymi wcześniej estymacjami uwzględniającymi dane epidemiologiczne.

W scenariuszu istniejącym założono, że zakres terapii dostępnych w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej nie zostanie zmieniony w przyjętym horyzoncie analizy. W scenariuszu nowym założono, że od 1 stycznia 2017 roku w populacji pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową spełniających kryteria programu lekowego dostępny będzie ponatinib (preparat Iclusig®).

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty monitorowania choroby, koszty przeszczepu szpiku i przebiegu leczenia po przeszczepie szpiku. 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, którzy mogliby rozpocząć leczenie ponatinibem wynosi **146 osób w 2017 roku, 91 osób w 2018 roku i 78 osób w 2019 roku.**

W scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci z populacji docelowej stosować będą leczenie podtrzymujące, co przełoży się na średnio (przy uwzględnieniu kwartalnego rozpoczynania/przerywania terapii) 80, 138 i 150 osób leczonych z zastosowaniem BSC w kolejnych latach analizy. Prognozowana średnia liczba **pacjentów po progresji choroby** w scenariuszu istniejącym wynosi **8, 40 i 64 osoby w kolejnych latach analizy**. W scenariuszu istniejącym prognozowana liczba **zgonów** u pacjentów z populacji docelowej wyniesie **7, 33 i 53 w latach 2017-2019.**

W scenariuszu nowym prognozowana liczba pacjentów, którzy zastosują co najmniej jedną dawkę ponatinibu wynosi **75 osób w 2017 roku, 100 osób w 2018 roku i 111 osób w 2019 roku**, co przełoży się na średnio (przy uwzględnieniu kwartalnego rozpoczynania/przerywania terapii) 36, 61 i 75 osób leczonych z zastosowaniem ponatinibu w kolejnych latach analizy. Prognozowana średnia liczba pacjentów stosujących BSC w scenariuszu nowym wynosi 47 osób w 2017 roku, 95 osób w 2018 roku i 114 osób w 2019 roku. Dodatkowo zastosowanie ponatinibu umożliwi wykonanie u części pacjentów z populacji docelowej alloSCT, co przełoży się na średnio 2, 5 i 7 osób po alloSCT w latach 2017-2019. Prognozowana średnia liczba pacjentów **po progresji choroby** w scenariuszu nowym wynosi **5, 24 i 41 osoby w kolejnych latach analizy**. W scenariuszu nowym prognozowana liczba **zgonów** u pacjentów z populacji docelowej wyniesie **5, 23 i 36 w latach 2017-2019.**

Wydatki inkrementalne

Scenariusz istniejący

Scenariusz nowy

Analiza wrażliwości

Maksymalne wydatki inkrementalne uzyskano w ramach wariantu 2 analizy wrażliwości określającego wpływ na wyniki analizy przyjętego ograniczenia liczby pacjentów leczonych ponatinibem w pierwszym roku analizy. Minimalne wydatki inkrementalne w przypadku wariantu 1b, zakładającego minimalną liczebność populacji docelowej.

Wnioski końcowe

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Iclusig® w populacji pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego (płatnika i pacjentów). Przyczyną wzrostu wydatków w przypadku rozpoczęcia refundacji terapii ponatinibem jest wyższy koszt leczenia w porównaniu do kosztów stosowanego obecnie w populacji docelowej leczenia podtrzymującego. Na odnotowany wzrost wydatków wpływa ponadto wynikające z zastosowania ponatinibu wydłużenie życia pacjentów z populacji docelowej (redukcja liczby zgonów) oraz umożliwienie u części pacjentów przeprowadzenia przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Iclusig® 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.

1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ponatinibu (Iclusig®) w ramach proponowanego programu lekowego leczenia dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (CML, *Chronic Myeloid Leukemia*) w fazie przewlekłej (CP, *Chronic Phase*), akceleracji (AP, *Accelerated Phase*) lub fazie kryzy blastycznej (BP, *Blast Crisis Phase*) 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.

1.2. Problem zdrowotny

Przewlekła białaczka szpikowa jest nowotworem mieloproliferacyjnym, którego istotą jest klonalny rozrost pluripotencjalnej komórki macierzystej szpiku kostnego. Jest pierwszą chorobą w historii, której rozwój powiązano ze specyficzną nieprawidłowością genetyczną – aberracją chromosomową prowadzącą do powstania chromosomu Filadelfia z genem fuzyjnym BCR-ABL. [1]

W przebiegu CML wyróżnia się dwie lub 3 fazy rozwoju. U pacjentów choroba bezpośrednio z fazy przewlekłej wchodzi w fazę przełomu blastycznego natomiast w ok. 2/3 przypadków, obserwowany jest przebieg trójfazowy, w którym fazę przełomu blastycznego poprzedza dodatkowo faza akceleracji. [1]

Kliniczne i hematologiczne kryteria dla definicji faz przewlekłej, akceleracji i przełomu blastycznego wg WHO oraz *European Leukemia Net* opisano w analizie klinicznej. [1]

Przed wprowadzeniem TKI do leczenia CML, mediana czasu przeżycia od momentu diagnozy wynosiła ok. 3–4 lata. Rokowanie poprawiło się znacznie po wprowadzeniu do leczenia imatynibu. W badaniu oceniającym skuteczność imatynibu u chorych nowo zdiagnozowanych prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) po 9 latach terapii wynosiło 85%, a w przypadku oceny jedynie zgonów z powodu CML sięgało nawet 93%. 5-letnie przeżycie u pacjentów z odpowiedzią na leczenie TKI (CCyR lub głębszą) jest zbliżone do przeżycia w populacji ogółem, dopasowanej pod względem wieku, płci i pochodzenia (względne przeżycie 5-letnie 96,7% [95%CI 94,2; 99,1]). Inaczej jest w przypadku, gdy pojawia się oporność na imatynib i inne leki z grupy TKI, z tego względu wystąpienie odpowiedzi na leczenie (cytogenetycznej lub molekularnej) jest głównym czynnikiem prognostycznym CML. Rodzaj odpowiedzi oraz tempo uzyskiwania poprawy zgodnie

z wytycznymi praktyki klinicznej ma istotne znaczenie przy wyborze dalszego sposobu postępowania z pacjentem. [1]

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego przedstawiono w analizie klinicznej. [1]

1.3. Stan aktualny

Leczenie pacjentów z CML z zastosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej rozpoczyna się od terapii imatynibem. Od 1 lipca 2014 roku uległ zmianie sposób refundacji imatynibu. Obecnie jest on refundowany w ramach katalogu chemioterapii, wcześniej finansowany był w ramach programu lekowego. Ponadto od początku 2014 roku poza oryginalnym preparatem imatynibu u pacjentów można również stosować jego odpowiedniki finansowane w ramach katalogu chemioterapii.

Obecnie kolejne linie leczenia pacjentów z CML z zastosowaniem TKI finansowane jest w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.1)”. Finansowaniem w programie objęte są następujące preparaty:

- nilotynib (NILO) – leczenie w drugiej lub trzeciej linii u chorych w fazie przewlekłej lub w fazie akceleracji, którzy byli wcześniej leczeni imatynibem i/lub dazatynibem,
- dazatynib (DAZA) – leczenie w drugiej lub trzeciej linii u chorych w fazie przewlekłej lub w fazie akceleracji, którzy byli wcześniej leczeni imatynibem i/lub nilotynibem oraz chorych w fazie kryzy blastycznej nieleczonych dazatynibem, nietolerujący lub nieodpowiadający na imatynib.

Wybór leku drugiego rzutu (dazatynib lub nilotynib) w razie rozpoznania oporności lub nietolerancji imatynibu, należy do lekarza prowadzącego i następuje po indywidualnej, wnikliwej analizie przyczyn niepowodzenia wcześniejszej terapii. W trzeciej linii stosuje się lek dopełniający sekwencję imatynib-dazatynib-nilotynib bądź imatynib-nilotynib-dazatynib. Skuteczność obu sekwencji jest zbliżona. [1]

W warunkach polskich, pacjenci po niepowodzeniu DAZA i NILO (lub jednego z wymienionych, jeśli istnieją przeciwwskazania do zastosowania drugiego) są aktualnie pozbawieni możliwości skutecznego leczenia farmakologicznego. W przypadku niepowodzenia wszystkich wymienionych opcji, a także w grupie chorych z mutacją T315I, wytyczne zalecają wykonanie alloSCT lub, w przypadku występowania przeciwwskazań do przeszczepu, najlepsze leczenie wspomagające (*Best Supportive Care*), w ramach którego zdecydowanie najczęściej podawany jest hydroksymocznik (55%), natomiast rzadziej stosowane są interferon alfa, cytarabina lub busulfan. AlloSCT stanowi inwazyjną opcję o wysokim ryzyku zgonu oraz późniejszych powikłań związanych zarówno z poprzedzającą go agresywną, mieloablacyjną chemioterapią, jak i późniejszym leczeniem immunosupresyjnym. Ponadto, przeprowadzenie alloSCT wymaga znalezienia dawcy o odpowiednim układzie zgodności tkankowej HLA. [1] W związku z powyższym, zabiegi alloSCT stosowane są we wskazaniu CML relatywnie rzadko. W roku 2014 (najnowsze dostępne dane) wykonano 28 transplantacji szpiku kostnego u pacjentów ze wskazaniem przewlekłej białaczki szpikowej [2].

Przeszczepy szpiku kostnego finansowane są z budżetu NFZ (lecznictwo szpitalne), natomiast procedura kwalifikacji dawców – z budżetu Ministerstwa Zdrowia (por. rozdz. 2.10).

W przypadku progresji CML do faz zaawansowanych, tj.: AP lub BP, u wszystkich pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu, u których udaje się uzyskać odpowiedź hematologiczną dąży się do wykonania alloSCT, a farmakoterapia z wykorzystaniem TKI ma na celu uzyskanie i utrzymanie odpowiedzi przed zabiegiem. Dlatego też, u chorych w fazach CML-AP oraz CML-BP ponatinib stosowany będzie najpewniej jako terapia wysokiej skuteczności w celu wywołania odpowiedzi hematologicznej, jako leczenie pomostowe poprzedzające alloSCT. Aktualnie, w tym celu podawany jest hydroksymocznik (u pacjentów po niepowodzeniu TKI II generacji). [1]

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej o finansowaniu ponatinibu w leczeniu CML, pacjenci, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych, tj. pacjenci dla których aktualnie nie istnieje żadna efektywna forma terapii, uzyskają dostęp do skutecznego leczenia. Szczegółowe kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej ponatinibem” przedstawiono poniżej.

Tabela 1.
Szczegółowe kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego leczenia CML

Lek	Kryteria kwalifikacji
PONA	1) przewlekła białaczka szpikowa z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+); 2) wiek powyżej 18. roku życia; 3) stan ogólny 0–2 według WHO; 4) świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej, akceleracji lub kryzy blastycznej, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych.

Tabela 5.
Kryteria wyłączenia z proponowanego programu lekowego leczenia CML

Lek	Kryteria wyłączenia
PONA	1) pojawienie się objawów nadwrażliwości na ponatinib; 2) utrzymywanie się działań niepożądanych powyżej 2 stopnia wg. WHO pomimo czasowej przerwy w podawaniu leku i zmniejszenia dawki – zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego 3) stan sprawności 3-4 według WHO; 4) brak skuteczności leku po 3 miesiącach stosowania leku: <ul style="list-style-type: none">• brak remisji hematologicznej,• brak remisji cytogenetycznej minimalnej (odsetek komórek Ph(+) w szpiku >95%) 5) brak częściowej remisji cytogenetycznej (odsetek komórek Ph(+) w szpiku >35%) po 6 miesiącach lub BCR-ABL >10% [IS] ^a (MR ¹) 6) znalezienie dawcy szpiku i podjęcie decyzji o wykonaniu zabiegu przeszczepienia szpiku u danego świadczeniobiorcy; 7) progresja choroby w trakcie stosowania leku wyrażająca się utratą odpowiedzi hematologicznej, utratą dotychczasowej odpowiedzi cytogenetycznej, pojawieniem się nowych aberracji chromosomalnych w klonie białaczkowym Filadelfia (Ph +) lub nowych mutacji ABL

a) badania wykonywane wyłącznie w laboratoriach, które uzyskały certyfikat standaryzacji oznaczania genu BCR/ABL wydawany przez Sekcję Hematologii Molekularnej Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka

Liczba pacjentów z CML obecnie leczonych TKI

Odnalezione dane dotyczące białaczek ogółem (bez wyróżniania CML) wskazują, że chorobowość 5-letnia może kształtować się na poziomie 6–8 tys. osób, natomiast chorobowość 10-letnia może sięgać poziomu 13 tys. osób [3, 4]. Najnowszy odnaleziony wskaźnik chorobowości przypisany bezpośrednio do CML w populacji polskiej – 4,0 osoby na 100 tys. osób określony w roku 2002 [5]. Z powodu ograniczonej adekwatności odnalezionych danych epidemiologicznych dla analizowanego problemu zdrowotnego, w opracowaniu analizuje się przede wszystkim liczbę pacjentów z CML leczonych TKI na podstawie danych NFZ dotyczących zużycia dostępnych w Polsce inhibitorów kinazy tyrozynowej.

Chorzy na przewlekłą białaczkę szpikową są obecnie leczeni za pomocą inhibitorów kinazy tyrozynowej w ramach aktualnego PL (NILO i DAZA) oraz w ramach katalogu chemioterapii (IMA). Liczbę pacjentów z CML leczonych z zastosowaniem TKI określono na podstawie danych NFZ z komunikatów DGL dotyczących wartości refundacji poszczególnych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od kwietnia 2011 roku do lipca 2015 roku. Od czerwca 2012 roku w komunikatach DGL, poza wartością refundacji, znajdują się również dane dotyczące liczby sprzedanych opakowań.

Powyższe dane pozwoliły na oszacowanie liczby pacjentów z CML leczonych w latach 2011–2015 (dla roku 2015 wyniki są częściowo prognozowane, na podstawie danych z lat poprzednich). Szczegółowy opis wyznaczenia wielkości populacji pacjentów z CML leczonych z zastosowaniem TKI na podstawie dostępnych danych opisano w aneksie (rozdz. 12.2.2), a uzyskane wartości przedstawiono poniżej.

Należy zwrócić uwagę, że w roku 2014 przeprowadzone zostały zmiany w zakresie refundacji imatynibu – przeniesienie finansowania leku z programu lekowego do katalogu chemioterapii i wprowadzenie odpowiedników preparatu oryginalnego. Najprawdopodobniej w związku z tymi zmianami, dane o zużyciu imatynibu są nieprawidłowe (wiele ujemnych wyników sprzedażowych), dlatego w analizie odstąpiono od wyznaczania liczebności populacji stosującej IMA w roku 2014 (IMA nie jest komparatorem dla ponatinibu, dlatego nie ma to znaczenia dla analizy).

Tabela 2.
Liczba leczonych pacjentów z CML w latach 2011–2015 wyznaczona na podstawie dostępnych źródeł danych.

Rok	IMA	DAZA	NILO	Razem
2011	1376	186	135	1697
2012	1546	206	204	1956
2013	1733	228	273	2234
2014	-	258	312	-
2015	1693	285	363	2342

Powyższe wartości wyznaczone zostały przy założeniu ciągłej rocznej terapii każdego pacjenta. Z uwagi na fakt, iż imatynib i dazatynib mogą być stosowane poza wskazaniem CML, w obliczeniach podjęto próbę wyłączenia pacjentów stosujących te leki w innych wskazaniach (przez wyróżnienie dawek właściwych dla CML w przypadku imatynibu lub przez odjęcie części zużycia leku odpowiadającej terapii ostrej białaczki limfoblastycznej w przypadku dazatynibu – 51 osób w 2015 roku – rozdz. 12.2.2.2).

Z przeprowadzonych oszacowań wynika w szczególności, iż liczba aktualnie leczonych pacjentów z zastosowaniem NILO lub DAZA w drugiej lub trzeciej linii terapii CML wynosi 648 osób. Zgodnie z wynikami badania ankietowego ok. 31% pacjentów leczonych TKI II generacji stosuje dany preparat w ramach trzeciej linii terapii. Po skompilowaniu wskazanego odsetka z oszacowaniami przeprowadzonymi na podstawie dostępnych danych sprzedażowych uzyskano, że liczba pacjentów stosujących NILO lub DAZA w trzeciej linii terapii CML wynosi 201 osób.

Liczebności populacji docelowej, tj. pacjentów z udokumentowaną obecnością genu fuzyjnego BCR-ABL lub obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+), u których występuje oporność na leczenie innymi niż ponatinib inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych, została określona w oparciu o dane o zużyciu TKI i dane na temat liczby pacjentów leczonych TKI z 11 ośrodków w Polsce, poddanych badaniu ankietowemu. Szczegóły przeprowadzonych obliczeń przedstawione zostały w rozdziale 2.5. Zgodnie z uzyskanymi wynikami liczebność populacji docelowej wynosi 146 pacjentów.

Liczebność populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Wskazania rejestracyjne ponatinibu obejmują:

- przewlekłą białaczkę szpikową (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),
- ostrą białaczkę limfoblastyczną 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).

Populacja rejestracyjna ponatinibu obejmuje zatem, poza pacjentami z populacji docelowej niniejszej analizy, pacjentów po niepowodzeniu drugiej linii leczenia z zastosowaniem NILO lub DAZA, którzy aktualnie stosują w trzeciej linii lek dopełniający sekwencję imatynib-dazatynib-nilotynib bądź imatynib-nilotynib-dazatynib. Dodatkowo ponatinib może zostać zastosowany u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną. Liczebność populacji pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną, którzy mogą zastosować ponatinib określono w analizie finansowej dla ponatinibu w tym wskazaniu [6]. Zgodnie z wynikami wspomnianej analizy do leczenia ponatinibem kwalifikować się będzie rocznie 16 pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną. Liczebność populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Oszacowanie populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Populacja	Wielkość populacji	Opis
Populacja docelowa niniejszej analizy	146	Rozdz. 2.5
Populacja pacjentów w III linii terapii z zastosowaniem TKI	201	648 pacjentów leczonych DAZA lub NILO (dane sprzedażowe) x 31% pacjentów III linii terapii (badanie ankietowe)
Populacja pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną kwalifikujących się do leczenia ponatinibem	16	Analiza finansowa dla ponatinibu w ostrej białaczce limfoblastycznej [6]
Razem	363	Suma powyższych

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 4.
Oszacowanie populacji pacjentów, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Parametr	Wielkość populacji
Wartość	0

Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego (za okres styczeń-lipiec 2015 roku) ponoszone na leczenie CML wyznaczono w oparciu o sumaryczne wydatki na substancje czynne: imatynib, dazatynib oraz nilotynib finansowane przez NFZ. Oszacowanie rocznych aktualnych wydatków płatnika we wskazanym zakresie przeprowadzone zostało przez proporcjonalne przeskalowanie zużycia z 7 miesięcy na zużycie w ciągu całego roku.

Należy zwrócić uwagę na fakt, że nie wszyscy pacjenci stosowali imatynib we wskazaniu CML, stąd wyznaczona wartość refundacji imatynibu jest zapewne wyższa od wydatków poniesionych na leczenie imatynibem pacjentów z CML. Także w przypadku dazatynibu całkowita kwota refundacji jest prawdopodobnie wyższa niż kwota refundacji w zakresie CML, ponieważ lek jest refundowany również w terapii ostrej białaczki limfoblastycznej.

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z CML z zastosowaniem TKI wynoszą około 120 mln zł rocznie.

Tabela 5.
Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów z CML z zastosowaniem TKI (na podstawie danych za rok 2015) [mln zł]

Kategoria	01-07.2015 (dane NFZ)	01-12.2015 (prognoza)
IMA	2,44	4,19

Kategoria	01-07.2015 (dane NFZ)	01-12.2015 (prognoza)
DAZA	33,63	57,65
NILO	33,86	58,04
Łącznie	69,93	119,88

W przypadku pacjentów z populacji docelowej stosowane jest leczenie podtrzymujące lub alloSCT. W ramach leczenia podtrzymującego zdecydowanie najczęściej podawany jest hydroksymocznik (55%), natomiast rzadziej stosowane są interferon alfa, cytarabina lub busulfan. Drugi najczęściej stosowany w ramach leczenia podtrzymującego lek to interferon alfa (IFNa), który nie jest refundowany w terapii CML, pozostałe preparaty są stosowane zdecydowanie rzadziej i nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie. Przyjęto założenie, że u wszystkich pacjentów z populacji terapia podtrzymująca jest prowadzona z zastosowaniem hydroksymocznika. Rozwiązanie to ma charakter konserwatywny. Stosowanie interferonu, choć jest on nierefundowany w analizowanym wskazaniu (zerowe koszty leku dla płatnika publicznego), przez fakt, że preparat podawany jest w iniekcjach, może wiązać się z wysokim zużyciem kosztownych świadczeń (wizyty ambulatoryjne lub hospitalizacje), podczas gdy zastosowany w obliczeniach hydroksymocznik dostępny jest w formie kapsułek doustnych i jego podanie nie generuje dodatkowych kosztów. Szacowane wydatki związane z terapią BSC w populacji docelowej wynoszą ok. 1,00 mln zł.

Tabela 6.

Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej – oszacowania przy założeniach BIA

Kategoria	Wydatki w 2015
BSC	0,07
Monitorowanie choroby	0,91
Wydatki na leczenie paliatywne u schyłku życia pacjenta	0,02
Razem - BSC	1,00

Dodatkowo w roku 2014 w populacji z CML wykonano ponadto 28 przeszczepów szpiku kostnego [2]. Uwzględniając dynamikę liczby alloSCT we wskazaniu CML w ostatnich kilku latach (analiza ekonomiczna [7]) można spodziewać się, że w roku 2015 przeprowadzonych będzie łącznie w tym wskazaniu ok. 30 zabiegów. Wszystkie te zabiegi zrealizowane będą u osób, u których uprzednio bezpośrednio przez przeszczepem szpiku kostnego zastosowano jedną z uwzględnionych powyżej terapii lekowych, w związku z czym grupa ta nie powiększa liczebności populacji docelowej. Aktualne koszty ponoszone w związku z przeprowadzaniem alloSCT przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Koszty związane z allogeniczną transplantacją komórek hematopoetycznych

Parametr	Koszt przeszczepu	Koszt monitorowania	Liczba przeszczepów	Aktualne koszty przeprowadzania alloSCT
Wartość	221 710 zł	41 082 zł	30	7,88 mln zł

Liczebność populacji docelowej niniejszej analizy stanowi około 5% liczby wszystkich pacjentów z CML i ok. 16% liczby pacjentów leczonych w II lub III linii terapii z zastosowaniem TKI. Zatem, przy założeniu równomiernego rozpowszechnienia wykonywania przeszczepów wśród wszystkich pacjentów z CML lub pacjentów w II lub III linii terapii TKI, należałoby się spodziewać od 1 do 5 alloSCT wykonywanych u pacjentów z populacji docelowej niniejszej analizy, których koszt wynosi od 0,3-1,3 mln zł.

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 ponatinibu (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 ponatinibem w razie nieosiągnięcia pełnej odpowiedzi hematologicznej w ciągu 3 miesięcy. W najbardziej aktualnych zaleceniach dotyczących dawkowania ponatinibu sugerowane jest obniżenie dawki do 15 mg dziennie u chorych, którzy uzyskali odpowiedź PCyR lub molekularną na poziomie MR1 (BCR-ABL < 10%). [1] Obniżenie dawki do 15 mg uwzględnione zostało w projekcie programu lekowego.

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. Status rejestracyjny

Wszystkie spośród inhibitorów kinazy tyrozynowej wymienionych przez wytyczne praktyki klinicznej decyzją komisji Europejskiej zostały dopuszczone do obrotu na terytorium całej Unii Europejskiej. Dotychczas rejestracji na terenie Unii Europejskiej nie uzyskał natomiast inny, zalecany przez wytyczne lek – omacetaksyna, nienależący do inhibitorów kinazy tyrozynowej. Wykaz dostępnych preparatów wraz ze szczegółowymi wskazaniami w CML przedstawiono poniżej (Tabela 8)

Tabela 8.
Zestawienie produktów leczniczych zarejestrowanych w Polsce w leczeniu CML (stan na 1 maja 2015 r.)

Lek	Wskazanie rejestracyjne	Preparat (producent)	Ref.
Imatynib	Dorośli, dzieci i młodzież z <u>nowo rozpoznana</u> CML Ph+, którzy nie kwalifikują się do zabiegu transplantacji szpiku jako leczenia pierwszego rzutu lub dorośli, dzieci, młodzież z CML Ph+ w fazie CP, gdy leczenie interferonem alfa jest nieskuteczne lub w fazie AC lub BP ^a	Preparat oryginalny: Glivec (Novartis) Preparaty generyczne: Imakrebin, Imatenil, Imatinib Actavis, Imatinib Polfa, Imatinib Teva, Imatinib Zentiva, Meaxin, Nibix, Telux	[8]
Nilotynib	Dorośli pacjenci z <u>nowo rozpoznana</u> CML Ph+ w fazie CP	Tasigna (Novartis)	[9]
Dazatynib	Dorośli pacjenci z <u>nowo rozpoznana</u> CML Ph+ w fazie CP, AP, BP lub w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie w tym leczenie imatynibem	Sprycel (Bristol-Myers Squibb)	[10]
Bozutynib	Dorośli pacjenci z CML Ph+ w fazie CP, AC, BP, którzy byli <u>wcześniej leczeni</u> jednym lub wieloma TKI, i w przypadku których imatynib, nilotyn b i dazatynib nie są właściwymi produktami leczniczymi	Bosulif (Pfizer)	[11]
Ponatinib	Dorośli pacjenci z CML w fazie CP, AP, BP z <u>opornością lub nietolerancją</u> leczenia dazatynibem lub nilotyn bem i dla których kolejne leczenie imatyn bem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I	Iclusig (Ariad)	[12]
Omacetaksyna	Brak rejestracji (podmiot odpowiedzialny wycofał wniosek o dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu)	Tekinex (ChemGenex Europe SAS)	[13]

a) przedstawione w tabeli wskazanie rejestracyjne dotyczy preparatu oryginalnego.

Zarówno ponatinib, jak i dazatynib, mają w Unii Europejskiej **status leku sierocego**. Status taki nadano również imatynibowi, jednakże w roku 2012 został on zniesiony w związku z końcem okresu ochrony patentowej tego leku. [1]

Implikacje statusu leku sierocego

Mianem leków sierocych (ang. *orphan drugs*) określane są produkty lecznicze stosowane w terapii chorób rzadkich, przewlekłych, zagrażających życiu. Z uwagi na bardzo niewielką liczbę potencjalnych odbiorców, a co za tym idzie, niską stopę zwrotu z inwestycji, leki te nie stanowią dla przemysłu farmaceutycznego obszaru atrakcyjnego inwestycyjnie. Nadawanie statusu leku sierocego służy zachęcaniu koncernów farmaceutycznych do działalności badawczo-rozwojowej także w chorobach rzadkich i ultraradkich. Status technologii sieroczej związany jest z przywilejami, do których należy ułatwienie procesu późniejszej rejestracji leku (zmniejszenie lub odstąpienie od części opłat za ocenę

dokumentacji, ogólne uproszczenie pewnych etapów i wymogów związanych z dopuszczeniem do obrotu), odrębny okres wyłączności obrotu na rynku, granty państwowe i ulgi podatkowe powiązane z kosztami poniesionymi na prace badawczo-rozwojowe. Przywileje te są odrębne dla poszczególnych systemów opieki zdrowotnej, podobnie jak różne są definicje chorób rzadkich i ultraradkich stosowane w poszczególnych krajach. Z punktu widzenia procesu refundacyjnego uzyskanie statusu technologii sieroczej daje szansę na zastąpienie podejścia utylitarne, oparte na analizie opłacalności, podejściem egalitarnym, w którym nacisk położony jest na zapewnieniu wszystkim pacjentom, w tym także tym cierpiącym na choroby rzadkie i ultraradkie równego dostępu do opieki zdrowotnej. Status leku sierociego skutkuje również zwiększeniem akceptacji decydenta do wysokiej ceny takiej technologii. [1]

W UE status leku sierociego przyznawany jest tym produktom leczniczym, które są zarejestrowane w terapii chorób rzadkich, tj. występujących u ≤ 5 chorych na 10 000. Zgodnie z informacjami Komitetu ds. Leków Sierocych CML w 2010 r. występowała u około 41 000 osób na terenie całej Unii Europejskiej, co daje wskaźnik chorobowości **około 0,8 na 10 000**. [1]

1.7. Założenia analizy

Analiza wpływu na budżet (BIA) została przeprowadzona w 3-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że począwszy od 1 stycznia 2017 roku refundacja ponatinibu (Iclusig®) w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej odbywać się będzie w ramach proponowanego programu lekowego (PL). Horyzont ten pozwala na osiągnięcie poziomu równowagi w zakresie częstości stosowania ponatinibu (por. rozdz. 2.4).

W ramach BIA wyznaczono wydatki płatnika publicznego (NFZ), 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). Obliczenia przeprowadzono również z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów. Przedstawiono ponadto wydatki inkrementalne, tj. różnicę w wydatkach między scenariuszem nowym a istniejącym. Dodatnie wydatki inkrementalne oznaczają wzrost kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego/płatnika publicznego i pacjentów, a ujemne oznaczają oszczędności płatnika publicznego/płatnika publicznego i pacjentów.

W analizie przyjęto, że populację docelową stanowią dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, akceleracji lub fazie kryzy blastycznej 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.

Ocenę liczebności populacji docelowej poprzedzono analizą danych epidemiologicznych. Odnalezione informacje o chorobowości i zapadalności dla CML były niepełne i w ograniczonym stopniu aktualne.

W większości dostępnych opracowań nie wyróżniano wskazania CML – raportowane dane dotyczą przede wszystkim białaczek ogółem lub białaczki szpikowej (bez wyróżniania postaci przewlekłej). Dodatkowo, na niepewność dotyczącą parametrów epidemiologicznych w sytuacji analizy interwencji, która stosowana miałaby być jako ostatnia linia TKI, nakłada się niepewność dotycząca oceny zapotrzebowania na leczenie poszczególnych linii. Skala tego zapotrzebowania jest pochodną zarówno parametrów epidemiologicznych (zapadalności, chorobowości), jak i danych klinicznych w zakresie skuteczności poszczególnych opcji leczenia.

Dane epidemiologiczne wykorzystano w zakresie określenia częstości występowania mutacji T315I. Pacjenci, u których została wykryta mutacja T315I stanowią jedną z podgrup składających się na populację docelową niniejszej analizy – jedyną, dla której odnaleziono dane epidemiologiczne pozwalające na wystarczająco wiarygodne oszacowania. Liczebność populacji pacjentów z mutacją T315I w Polsce określona na podstawie danych epidemiologicznych jest spójna z pozostałymi, uwzględnionymi w analizie źródłami danych – zatem może potwierdzać ich wiarygodność.

W związku z powyższymi ograniczeniami, w celu oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano dane NFZ z komunikatów DGL dotyczących wartości refundacji poszczególnych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2011 roku do lipca 2015 roku [14] oraz wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród 11 lekarzy specjalistów z dziedziny hematologii leczących aktualnie 1452 pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową. Eksperti w ankietach zamieszczali faktyczne dane dotyczące liczby pacjentów zależnie od sposobu leczenia, występowania mutacji T315I, etc. co oznacza, że wiarygodność tych danych należy ocenić na poziomie danych rejestrowych. Niemniej jednak odpowiedzi na niektóre pytania z ankiety stanowią opinie ankietowanych ekspertów.

Rozpowszechnienie ponatinibu w populacji docelowej określone zostało w oparciu o informacje uzyskane od ekspertów z zastosowaniem uzyskanych odpowiedzi na pytania w dwóch odrębnych częściach ankiety. Oba podejścia okazały się spójne w zakresie otrzymanych wyników i po uśrednieniu dały rozpowszechnienie ponatinibu w populacji docelowej na poziomie ok. 70%. Po skompilowaniu uzyskanej liczebności populacji docelowej z rozpowszechnieniem ponatinibu uzyskano, iż w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej około 100 pacjentów w Polsce zostałoby poddanych terapii tym lekiem.

Należy wziąć pod uwagę, że mimo, iż rozważana technologia jest skierowana do grupy osób spełniających precyzyjnie zdefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia, nie należy oczekiwać w momencie rozpoczęcia programu lekowego objęcia terapią całej populacji chorych kwalifikujących się do leczenia. Włączanie do programu lekowego pacjentów kwalifikujących się do terapii ponatinibem odbywać się będzie stopniowo, aż do osiągnięcia względnie stałego poziomu nasycenia. W związku z tym w analizie założono, iż 75% z powyżej uzyskanych 100 pacjentów leczonych będzie ponatinibem w pierwszym roku obowiązywania programu lekowego. Pozostałych 25 pacjentów w pierwszym roku analizy stosuje leczenie podtrzymujące. W drugim roku analizy odpowiednia część

omawianej grupy pacjentów, po uwzględnieniu przebiegu leczenia na terapii BSC, rozpoczyna leczenie ponatinibem w drugim roku analizy.

Przebieg leczenia pacjentów leczonych ponatinibem i tych, u których zastosowane zostało leczenie podtrzymujące określony został na podstawie analizy ekonomicznej. [7] Dzięki zastosowaniu w analizie danych o przebiegu leczenia z modelu dla analizy ekonomicznej, w opracowaniu uwzględniono efektywność ponatinibu i leczenia podtrzymującego w zakresie ich wpływu na przebieg choroby.

W poniższej tabeli (Tabela 9) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 9.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

Parametr	Źródło	Referencje	
Dane populacyjne	Liczba pacjentów z CML w kolejnych liniach leczenia	Dane NFZ, dane z ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów	[14, 15]
Rozpowszechnienie	Poziom rozpowszechnienia ponatinibu w populacji docelowej	Dane z ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów	
Zużycie zasobów	Schemat dawkowania i monitorowania leczenia TKI	Aktualny i proponowany PL, ChPL	[9, 10, 12]
Koszty	Koszty leków	Dane Zamawiającego, wykaz leków refundowanych	[7, 16]
	Koszty alloSCT	Rozporządzenia Ministra Zdrowia, dane z biuletynu Poltransplantu – na podstawie analizy ekonomicznej	[7, 15]
	Pozostałe koszty	Dane NFZ, zapisy programu lekowego, wyniki badania ankietowego – na podstawie analizy ekonomicznej	[7, 15]

1.8. Kwalifikacja do grupy limitowej

Aktualnie innowacyjne preparaty TKI stosowane w leczeniu CML, są finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej” (dazatynib i nilotynib) lub w ramach katalogu chemioterapii (imatynib). [16]

Substancje czynne w ramach terapii z zastosowaniem TKI u pacjentów z CML zakwalifikowane są do 3 odrębnych grup limitowych:

- 1059.0, Dazatynib;
- 1072.0, Nilotynib;
- 1064.1, Imatynib-2.

Zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [17], 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 nowej odrębnej grupy limitowej, w której znajdują się oba opakowania preparatu Iclusig®.

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

- inną nazwą międzynarodową,
- innym mechanizmem działania,
- innymi wskazaniami do stosowania (zawężonymi w kontekście zakresu uprzednio stosowanych terapii).

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

[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 ponatinibu w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej jako pacjentów spełniających kryteria wnioskowanego programu lekowego. Na podstawie odnalezionych źródeł danych oszacowano liczebność populacji docelowej.
2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych 3 latach, począwszy od początku 2017 roku.
3. Na podstawie dostępnych danych oszacowano rozpowszechnienie ponatinibu w populacji docelowej przy założeniu, że zakres refundowanych terapii we wskazaniu CML nie zostanie zmieniony (scenariusz istniejący) i przy założeniu, że ponatinib refundowany będzie w ramach nowego programu lekowego (projekt programu stanowi załącznik wniosku o refundację ponatinibu) od 1 stycznia 2017 roku (scenariusz nowy).
4. Określono schematy dawkowania, koszty jednostkowe związane z terapią ponatinibem i leczeniem podtrzymującym, koszty kwalifikacji do leczenia i monitorowania leczenia pacjentów z CML. 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 3 lat wdrożenia ponatinibu lub leczenia podtrzymującego).
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2017–2019 w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, czyli w przypadku braku finansowania ponatinibu ze środków publicznych (scenariusz istniejący).
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2017–2019 dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu ponatinibu 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/płatnika publicznego i pacjentów. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika publicznego/płatnika publicznego i pacjentów.
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 liczbą (od 1 do 5). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone literami a, b (np. wariant 1a i 1b).

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 [18], 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 inkrementalnych z obu perspektyw jest znikoma 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 leczenia 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*

przewlekłej białaczki szpikowej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0) począwszy od 1 stycznia 2017 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTM [19] 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. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [17], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.

W analizie zakłada się stały poziom rozpowszechnienia ponatinibu wśród pacjentów z populacji docelowej. Dodatkowo, zgodnie z uwzględnionym w obliczeniach przebiegiem leczenia uzyskanym na podstawie przeprowadzonej analizy ekonomicznej, po 3 latach leczenia ponatinibem terapię kontynuuje jedynie 1/3 pacjentów. Z tego powodu, okres 3 lat jest wystarczająco długi, by osiągnięty został stan równowagi analizowanego rynku. Podkreślić można przy tym, że stan równowagi dla obecnie refundowanych preparatów TKI osiągnięty został bezpośrednio po objęciu refundacją kolejnych preparatów.

2.5. Populacja docelowa

Populację docelową w analizie stanowią dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+) w fazie przewlekłej, akceleracji lub kryzy blastycznej, u których występuje oporność na leczenie innymi TKI lub zastosowanie innego TKI nie jest właściwe z powodów klinicznych.

W ramach opracowania przeprowadzono analizę danych epidemiologicznych, jednak ze względu na fakt, że uzyskane w ramach zrealizowanych przeszukiwań dane epidemiologiczne były niepełne i dotyczyły najczęściej szerokich wskazań: białaczka lub białaczka szpikowa (bez wyróżnienia przewlekłej białaczki szpikowej), a także były w ograniczonym stopniu aktualne, w obliczeniach nie wykorzystano bezpośrednio danych z opracowań epidemiologicznych. Dane epidemiologiczne wykorzystano w zakresie określenia częstości występowania mutacji T315I. Pacjenci, u których została wykryta mutacja T315I stanowią jedną z podgrup składających się na populację docelową niniejszej analizy – jedyną, dla której odnaleziono dane epidemiologiczne pozwalające na wystarczająco wiarygodne oszacowania. Liczebność populacji pacjentów z mutacją T315I w Polsce określona na podstawie danych epidemiologicznych jest spójna z pozostałymi, uwzględnionymi w analizie źródłami danych – zatem może potwierdzać ich wiarygodność.

Finalnie do oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano dane NFZ z komunikatów DGL dotyczących wartości refundacji poszczególnych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2011 roku do lipca 2015 roku [14] oraz wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród 11 lekarzy specjalistów z dziedziny hematologii leczących aktualnie 1452 pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, co, zgodnie z oszacowaniami na podstawie danych sprzedażowych, stanowi niemal 50% wszystkich pacjentów leczonych z zastosowaniem TKI w Polsce. Eksperti w ankietach zamieszczali faktyczne dane dotyczące liczby pacjentów zależnie od sposobu leczenia, występowania mutacji T315I, etc. co oznacza, że

wiarygodność tych danych należy ocenić na poziomie danych rejestrowych. Niemniej jednak odpowiedzi na niektóre pytania z ankiety stanowią opinie ankietowanych ekspertów. Uwzględnione w analizie pytania zawarte w ankietach, a także skumulowane odpowiedzi zostały przedstawione w rozdziale 12.2.2.3 (Tabela 60).

Szacowaną liczebność populacji pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do leczenia ponatinibem oraz pacjentów, u których ponatinib będzie zastosowany, uzyskano na dwa sposoby:

1. Oszacowanie na podstawie opinii ekspertów na temat liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia ponatinibem, wyrażonych w odpowiedzi na dwa pierwsze pytania w ankiecie (omówionych poniżej),
2. Oszacowanie na podstawie danych z ośrodków dotyczących liczby pacjentów zależnie od sposobu leczenia, występowania mutacji T315I, etc. skompilowanych z danymi NFZ.

Oszacowanie na podstawie opinii ekspertów

W dwóch pierwszych pytaniach ankiety, eksperci zostali poproszeni o oszacowanie populacji pacjentów z CML w Polsce, którzy potencjalnie kwalifikowaliby się do leczenia ponatinibem oraz o wskazanie liczby pacjentów, u których lek ten faktycznie zostałby zastosowany. Wyniki wspomnianych oszacowań przedstawiono szczegółowo w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Szczegółowe wyniki ankietowego oszacowania populacji docelowej w Polsce

Numer ankiety	Liczba pacjentów z CML w Polsce		Liczba pacjentów z CML w Polsce, u których zastosowano by ponatinib	
	Po niepowodzeniu 3 TKI	Z mutacją T315I	Po niepowodzeniu 3 TKI	Z mutacją T315I
1	30	20	30	20
2	150	50	95	35
3	150	75	75	70
4	50	40	40	30
5	200	25	150	25
6	600 ^{a)}	55	-	45
7	100	10	30	5
8	-	-	-	-
9	-	-	-	-
10	90	30	20	10
11	-	-	-	-
ŚREDNIA	110	38	63	30

a) ankieta nie została włączona do obliczenia średniej, ze względu na skrajną wartość.

Jak pokazuje powyższa tabela, średnie oszacowanie populacji docelowej przez ekspertów wynosi 148 pacjentów z CML w Polsce, w tym 38 (26%) pacjentów z mutacją T315I.

Oszacowanie na podstawie ankiet i danych NFZ

Na podstawie danych NFZ wyznaczono liczbę sprzedanych mg preparatów TKI w latach 2017-2019 (prognoza liniowa), biorąc pod uwagę historyczną liczbę sprzedanych opakowań oraz ich zawartość. Następnie, uwzględniając zużycie poszczególnych leków oraz zakładając że pacjenci przyjmują lek 365 dni w roku wyznaczono liczbę pacjentów leczonych w kolejnych latach imatynibem, dazatynibem oraz nilotynibem. Założenie przyjmowania leku przez 365 dni w roku ma wyłącznie charakter techniczny i pozwala określić ilu średnio pacjentów przyjmowało lek w dowolnym okresie roku (w rzeczywistości, czas terapii może być znacznie krótszy, w szczególności w AP i BP wynosi on kilka miesięcy). Szczegółowy opis przeprowadzonych kalkulacji oraz przyjętych założeń przedstawiono w aneksie (rozdz.12.2.2.2). Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną, leczeniem pierwszej linii jest imatynib, w drugiej i trzeciej linii stosowany jest dazatynib lub nilotynib.

W kolejnym kroku, na podstawie wyników ankiety wyróżniono pacjentów otrzymujących terapię w drugiej bądź trzeciej linii oraz pacjentów z mutacją T315I i pacjentów po niepowodzeniu III TKI. Na podstawie powyższych danych otrzymano liczbę pacjentów z populacji docelowej ponatinibu.

Tabela 11.
Oszacowanie populacji docelowej w Polsce na podstawie ankiet i danych NFZ

Populacja	Wielkość populacji	Opis
Pacjenci z mutacją T315I po niepowodzeniu TKI oraz pacjenci po niepowodzeniu 3 TKI w badanych ośrodkach	78	Na podstawie ankiet
Pacjenci obecnie leczeni w II i III linii TKI w badanych ośrodkach	491	
Pacjenci obecnie leczeni w II i III linii TKI w Polsce – dane sprzedażowe	841	Dane sprzedażowe
Relacja pacjentów populacji docelowej ponatinibu do pacjentów z CML w II i III linii TKI	15,9%	= 78 / 491
Populacja docelowa ponatinibu	134	= 841 * 15,9%

Populacja pacjentów po niepowodzeniu 2 TKI

Zdefiniowana populacja docelowa obejmowała będzie:

- pacjentów po niepowodzeniu 3. linii terapii (imatynib oraz obydwie finansowane w Polsce TKI II generacji, tj. NILO oraz DAZA);
- pacjentów z obecnością mutacji T315I, w przypadku której nie ma skutecznej farmakoterapii poza ponatinibem;
- pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii NILO i/lub DAZA (innymi niż występowanie mutacji T315I), o ile wszystkie inne opcje farmakologiczne zostały już wykorzystane.

Liczebności i rozpowszechnienie ponatinibu w dwóch pierwszych podgrupach pacjentów zostały określone powyżej. Jest prawdopodobne, że oszacowania te nie uwzględniają populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii NILO lub DAZA bez mutacji T315I, u których brak jest możliwości

zastosowania kolejnego TKI pomimo braku wcześniejszego stosowania NILO lub DAZA. Oszacowanie liczebności tej grupy pacjentów przeprowadzono na podstawie odpowiedzi lekarzy na pytanie, w którym wskazywali oni liczbę pacjentów leczonych aktualnie w ich ośrodku po niepowodzeniu II TKI, u których zastosowaliby PONA przy proponowanych wskazaniach refundacyjnych.

Tabela 12.
–Szczegółowe wyniki ankiet dotyczące liczby pacjentów bez mutacji T315I po niepowodzeniu 2-go TKI

Nr ankiety	Pacjenci bez T315I po niepowodzeniu 2-go TKI	Pacjenci bez T315I po niepowodzeniu 2-go TKI, u których zastosowano by PONA
1	5	0
2	37	18
3	1	-
4	0	0
5	0	0
6	15	-
7	15	1
8	0	0
9	0	0
10	10	0
11	3	1

W dalszych obliczeniach dotyczących analizowanej grupy pacjentów nie uwzględniono odpowiedzi udzielonej w ankiecie numer 2, która zarówno pod względem liczby pacjentów po niepowodzeniu 2-go TKI jak i odsetka pacjentów, u których zastosowany zostałby ponatinib znacząco odstaje od danych z pozostałych ośrodków. Zatem w następnym etapie zsumowano liczbę pacjentów bez mutacji T315I po niepowodzeniu 2-go TKI, u których zastosowano by PONA otrzymując sumaryczną liczebność tej grupy pacjentów w 10 ośrodkach. Uzyskany wynik odniesiono do liczby pacjentów z tych ośrodków leczonych w II linii terapii z zastosowaniem TKI i skompilowano z danymi sprzedażowymi – w ten sposób określono szacowaną liczebność analizowanej populacji pacjentów w Polsce.

Tabela 13.
Oszacowanie populacji pacjentów na PONA po niepowodzeniu 2-go TKI bez T315I w Polsce

Populacja	Wielkość populacji	Opis
Pacjenci bez mutacji T315I po niepowodzeniu 2 TKI, u których zastosowano by PONA	2	Na podstawie ankiet
Pacjenci obecnie leczonych w II linii w badanych ośrodkach z wykluczeniem ośrodka 2	253	
Relacja pacjentów z analizowanej populacji pacjentów do pacjentów z CML w II linii	1%	= 2 / 253

Populacja	Wielkość populacji	Opis
Estymowana liczba pacjentów z CML leczonych DAZA i NILO w II linii w Polsce	582	Na podstawie danych sprzedażowych DAZA i NILO
Populacja pacjentów na PONA po niepowodzeniu 2-go TKI bez T315I w Polsce	5	= 582 * 1%

Oszacowana liczba pacjentów bez mutacji T315I po niepowodzeniu 2-go TKI, u których zastosowany zostałby ponatinib, została dodana do przeprowadzonych wcześniej oszacowań dotyczących populacji pacjentów z mutacją T315I oraz po niepowodzeniu T315I, przy założeniu 100% rozpowszechnienia ponatinibu w tej grupie pacjentów.

Podsumowanie

Liczebność populacji docelowej została oszacowana na dwa opisane powyżej sposoby, które pomimo pewnych oczywistych zależności określić należy jako odrębne w zakresie zastosowanych danych oraz metodyki obliczeń. Należy zwrócić uwagę, iż uzyskane w ramach obu oszacowań wyniki są ze sobą spójne i dają bardzo zbliżone wyniki, co może świadczyć o wiarygodności przeprowadzonych obliczeń. Ostatecznie, wielkość populacji docelowej została wyznaczona jako średnia wyników obydwu podejść i wynosi 146 pacjentów.

Tabela 14.
Populacja docelowa - podsumowanie

Populacja	Wielkość populacji	Wariant
Populacja docelowa oszacowana na podstawie ankiet	153 ^a	Maksymalny
Populacja docelowa oszacowana na podstawie danych z ośrodków i z NFZ	138	Minimalny
Przyjęta wielkość populacji docelowej	146	Średni

a)153 = 100 (niepowodzenie 3 TKI) + 38 (mutacja T315I) + 5 (niepowodzenie 2 TKI i zasadność zastosowania PONA)

Z uwagi na uwzględnione w analizie efektywności poszczególnych interwencji rozważa się w obliczeniach pacjentów rozpoczynających i kontynuujących leczenie w kolejnych latach. Liczbę pacjentów z populacji docelowej, którzy potencjalnie mogą rozpocząć leczenie ponatinibem w kolejnych latach wyznaczono przy zastosowaniu wyników badania ankietowego. Eksperti w ankietach zamieszczali faktyczne dane dotyczące całkowitej liczby pacjentów leczonych w poszczególnych ośrodkach oraz liczby pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w ciągu ostatnich 12 miesięcy. Na tej podstawie wyznaczony został odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie w ciągu roku wśród wszystkich pacjentów.

Dane pochodzące z ankiet umożliwiły obliczenie analizowanego odsetka dla trzech różnych populacji:

1. Z uwzględnieniem tylko pacjentów na BSC,
2. Z uwzględnieniem pacjentów na BSC oraz pacjentów w III linii leczenia,
3. Z uwzględnieniem pacjentów na BSC oraz pacjentów w II i III linii leczenia.

Otrzymano w ten sposób trzy różne odsetki opisane w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie

Populacja	Liczba pacjentów nowych	Liczba pacjentów ogółem	Odsetek rozpoczynających w danym roku
Pacjenci na BSC	10	22	45,5%
Pacjenci na BSC oraz w III linii leczenia	56	174	32,2%
Pacjenci na BSC oraz w II i III linii leczenia	129	513	25,1%

Do dalszej analizy przyjęto konserwatywnie, że odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie w niniejszej analizie wynosi 45,5%. Przyjęty odsetek został zastosowany do wyznaczonej wcześniej wielkości populacji docelowej, przy uwzględnieniu wzrostu liczebności populacji docelowej w kolejnych latach zgodnego z przeprowadzoną prognozą na danych sprzedażowych NFZ (12.2.2.2). Uzyskane iloczyny opisują liczebność populacji pacjentów z populacji docelowej, którzy potencjalnie mogą rozpocząć leczenie z zastosowaniem ponatinibu – wartości przedstawiono w poniższej tabeli. Liczebność pacjentów rozpoczynających leczenie w drugim roku analizy została w kolejnym kroku powiększona przy uwzględnieniu założeń dotyczących rozpowszechnienia ponatinibu (rozdz. 2.6).

Tabela 16.
Populacja docelowa w kolejnych latach analizy

Wariant	2017	2018	2019
Średni	146	72	78
Minimalny	138	68	74
Maksymalny	153	76	82

W ocenie populacji docelowej nie uwzględniono częstości występowania przeciwwskazań do ponatinibu lub ograniczenia możliwości jego zastosowania ze względu na niski poziom sprawności ogólnej pacjenta. Liczebność populacji, u której faktycznie możliwe byłoby zastosowanie analizowanej interwencji (pacjentów spełniających wszystkie szczegółowe kryteria określone w projekcie programu lekowego) powinna być zatem istotnie niższa niż liczebność populacji spełniającej ogólne kryteria braku odpowiedzi na aktualnie dostępne TKI i przedstawionej w tabeli. Ograniczenia wynikające z kryteriów szczegółowych do terapii (przeciwwskazań do ponatinibu, stanu sprawności ogólnej) uwzględnione zostały jednak bezpośrednio w prognozach *rozpowszechnienia* ponatinibu przeprowadzonych przez ekspertów (oceniaли oni realną skalę stosowania ponatinibu, z uwzględnieniem ewentualnych ograniczeń możliwości zastosowania terapii), z tego powodu próby oceny liczby pacjentów spełniających szczegółowe kryteria włączenia do programu były niecelowe.

2.6. Rozpowszechnienie ponatinibu

Rozpowszechnienie ponatinibu w populacji docelowej określono na podstawie ankiet wśród ekspertów. Oczekiwany stopień rozpowszechnienia ponatinibu określony został z uwzględnieniem przeciwwskazań do tej terapii i stanu sprawności pacjentów leczonych poszczególnymi preparatami.

Rozpowszechnienie ponatinibu można oszacować na podstawie pytania dotyczącego opinii ekspertów na temat wielkości populacji pacjentów, u których można faktycznie zastosować ponatinib w Polsce (podejście 2). Średnia odpowiedź wynosi 93 pacjentów. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Eksperti odpowiadali również m.in. na pytanie o liczebność pacjentów z CML z i bez mutacji T315I po niepowodzeniu TKI oraz liczebność grup pacjentów nadających się na terapię ponatinibem. Dane te posłużyły do obliczenia rozpowszechnienia ponatinibu wśród populacji docelowej (podejście 2), które kształtuje się na poziomie 73% (Tabela 17), co w rezultacie po skompilowaniu z oszacowaną wielkością populacji daje docelowo 98 pacjentów, u których zastosowany byłby ponatinib.

Tabela 17.
Rozpowszechnienie ponatinibu

Populacja	Wielkość populacji
Podejście 1	
Pacjenci z mutacją T315I oraz pacjenci po niepowodzeniu 3 TKI w Polsce	148 (Tabela 10)
Pacjenci, u których zastosowany byłby ponatinib w Polsce	93
Rozpowszechnienie ponatinibu	62,7%
Podejście 2	
Pacjenci z mutacją T315I po niepowodzeniu TKI oraz pacjenci po niepowodzeniu 3 TKI w Polsce	134 (Tabela 11)
Pacjenci z mutacją T315I po niepowodzeniu TKI oraz pacjenci po niepowodzeniu 3 TKI w badanych ośrodkach	78
Pacjenci z mutacją T315I po niepowodzeniu TKI oraz pacjenci po niepowodzeniu 3 TKI w badanych ośrodkach, u których zastosowany byłby ponatinib	57
Rozpowszechnienie ponatinibu	73,1%
Pacjenci, u których zastosowany byłby ponatinib w Polsce	98
Podejście uśrednione	
Rozpowszechnienie ponatinibu	67,9%
Pacjenci, u których zastosowany byłby ponatinib w Polsce	95

Po uwzględnieniu pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii NILO i lub/DAZA bez mutacji T315I, u których nie ma możliwości zastosowania kolejnego TKI pomimo braku wcześniejszego stosowania NILO lub DAZA (dla której to populacji przyjęto, że rozpowszechnienie wynosi 100%) średnie rozpowszechnienie ponatinibu przedstawia się następująco.

Tabela 18.
Populacja docelowa - podsumowanie

Parametr	Oszacowanie na podstawie ankiet	Oszacowanie na podstawie danych z ośrodków i z NFZ	Średnia
Populacja docelowa oszacowana	153	138	146
Pacjenci na ponatinibie	97	102	100
Rozpowszechnienie	74,0%	63,8%	68,9%

Należy wziąć pod uwagę, że mimo, iż rozważana technologia jest skierowana do grupy osób, spełniających precyzyjnie zdefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia, nie należy oczekiwać w momencie rozpoczęcia programu lekowego objęcia terapią całej populacji chorych kwalifikujących się do leczenia. Włączanie do programu lekowego pacjentów kwalifikujących się do terapii ponatinibem odbywać się będzie stopniowo, aż do osiągnięcia względnie stałego poziomu nasycenia. W związku z tym w analizie założono, iż 75% z powyżej uzyskanych 100 pacjentów rozpocznie leczenie ponatinibem w pierwszym roku obowiązywania programu lekowego. Pacjentów rozpoczynających leczenie ponatinibem w kolejnych latach analizy wyznaczono przez skompilowanie prognozowanego rozpowszechnienia ponatinibu z oszacowaną wielkością populacji docelowej (Tabela 19). Rozpowszechnienie ponatinibu w pierwszym roku analizy uzyskano przy założeniu opisanego powyżej założenia o 75 pacjentach rozpoczynających leczenie. Pozostałych 25 pacjentów w pierwszym roku analizy stosuje leczenie podtrzymujące. W drugim roku analizy odpowiednia część omawianej grupy pacjentów, po uwzględnieniu przebiegu leczenia na terapii BSC, rozpoczyna leczenie ponatinibem w drugim roku analizy.

Należy zwrócić uwagę, że populacja docelowa w latach 2018-2019 składa się wyłącznie z pacjentów rozpoczynających terapię BSC w horyzoncie 2018-2019 (za wyjątkiem części pacjentów przesunięciem z roku 2017 do roku 2018, ze względu na stopniowe wdrażanie programu lekowego). Wynika to z faktu, że w sytuacji ogólnej pacjenci uprzednio przelečení BSC nie są populacją docelową dla ponatinibu. Wybór u konkretnego pacjenta terapii BSC w roku 2017 pomimo dostępności ponatinibu (o ile nie byłby uwarunkowany prawdopodobnym i uwzględnionym w analizie ograniczeniem dostępności terapii wynikającym z etapu początkowego wdrażania programu lekowego lecz przeciwwskazaniami do ponatinibu lub złym stanem ogólnym) wydaje się jednoznacznie implikować niezasadność użycia ponatinibu u tego pacjenta również w latach 2018-2019. Z tego powodu liczebność populacji docelowej w latach 2018-2019 jest niższa niż w roku 2017 (i obejmuje – poza opisanym przesunięciem części chorych niewłączonych do programu w roku 2018) wyłącznie pacjentów, u których rozpoczynane jest leczenie inne niż aktualnie refundowane TKI.

Tabela 19.
Populacja docelowa w kolejnych latach analizy

Wariant	2017	2018	2019
Wariant średni			
Liczba pacjentów z populacji docelowej	146	91	78
Rozpowszechnienie PONA	51,4%	68,9%	68,9%
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie PONA	75	63	54
Wariant minimalny			
Liczba pacjentów z populacji docelowej	138	83	74
Rozpowszechnienie PONA	54,2%	68,9%	68,9%
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie PONA	75	57	51
Wariant maksymalny			
Liczba pacjentów z populacji docelowej	153	98	82
Rozpowszechnienie PONA	49,1%	68,9%	68,9%
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie PONA	75	68	56

W opracowaniu zdecydowano się przyjąć, że wszyscy pacjenci leczeni preparatami innymi niż TKI stosują hydroksymocznik. Zgodnie z wynikami badania ankietowego hydroksymocznik jest lekiem stosowanym najczęściej u pacjentów z populacji docelowej niniejszej analizy, natomiast rzadziej stosowane są interferon alfa, cytarabina lub busulfan. Drugi najczęściej stosowany w ramach leczenia podtrzymującego lek to interferon alfa (IFNa), który nie jest refundowany w terapii CML, pozostałe preparaty są stosowane zdecydowanie rzadziej i nie zostały rozważane w niniejszej analizie. Zastosowanie w analizie hydroksymocznika u wszystkich pacjentów leczonych BSC stanowi rozwiązanie konserwatywne. Stosowanie interferonu, choć jest on nier refundowany w analizowanym wskazaniu (zerowe koszty leku dla płatnika publicznego), przez fakt, że preparat podawany jest w iniekcjach, może wiązać się z wysokim zużyciem kosztownych świadczeń (wizyty ambulatoryjne lub hospitalizacje), podczas gdy zastosowany w obliczeniach hydroksymocznik dostępny jest w formie kapsułek doustnych i jego podanie nie generuje dodatkowych kosztów.

Alternatywnie wskazywanym przez ankietowanych ekspertów postępowaniem, podejmowanym aktualnie u pacjentów z populacji docelowej niniejszej analizy jest przeszczep szpiku kostnego. Nie uzyskano informacji na temat częstości stosowania przeszczepów u pacjentów spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego. Zabiegi alloSCT stosowane są we wskazaniu CML relatywnie rzadko. W roku 2014 we wskazaniu przewlekłej białaczki szpikowej wykonano tylko 28 alloSCT – we wszystkich fazach białaczki i we wszystkich liniach leczenia [2]. Populacja docelowa niniejszej analizy stanowi około 5% wszystkich pacjentów z CML, a relacja liczebności populacji docelowej do pacjentów w II lub III linii TKI wynosi ok. 16%. Zatem, przy założeniu równomiernego

rozpowszechnienia wykonywania przeszczepów wśród wszystkich pacjentów z CML lub pacjentów w II lub III linii terapii TKI, należałoby się spodziewać od 1 do 5 alloSCT wykonywanych u pacjentów z populacji docelowej niniejszej analizy. Jednakże należy zauważyć, iż u pacjentów, u których występuje oporność na leczenie innymi TKI lub zastosowanie innego TKI nie jest właściwe z powodów klinicznych, nie ma aktualnie możliwości skutecznej terapii, a zatem osiągnięcia odpowiedzi na leczenie jest niemożliwe (lub możliwość ta jest bardzo ograniczona). Uzyskanie odpowiedzi jest zjawiskiem pożądanym przed przystąpieniem do alloSCT, które warunkuje powodzenie przeprowadzenia przeszczepu. Z powodu braku danych o liczbie przeprowadzanych aktualnie alloSCT w populacji docelowej niniejszej analizy, przeszczepy szpiku kostnego nie zostały uwzględnione w ramach obliczeń dla scenariusza aktualnego. Należy podkreślić, iż tym samym zaniżone zostały koszty ponoszone w scenariuszu aktualnym, zatem przyjęte założenie stanowi podejście konserwatywne. W scenariuszu prognozowanym uwzględniono wpływ ponatinibu na potencjalny wzrost liczby przeprowadzanych przeszczepów.

2.7. Fazy choroby

Ze względu na fakt, że część świadczeń uwzględnionych w modelu różni się w zależności od fazy choroby, w analizie uwzględniony został podział pacjentów pomiędzy CP, AP i BP określony na podstawie ankiet wśród ekspertów.

W analizie przyjmuje się – zarówno wśród pacjentów leczonych w programie lekowym, jak i wśród pacjentów leczonych poza programem – że 89,2% pacjentów to osoby w CP, 4,6% to osoby w AP i 6,2% - w BP (na podstawie wyników przeprowadzonego badania ankietowego) (por. rozdział 12.2.2.3).

2.8. Przebieg leczenia

Przebieg leczenia pacjentów leczonych ponatinibem i tych, u których zastosowana została terapia BSC określony został na podstawie analizy ekonomicznej [7]. Rozkład kohorty pacjentów dla poszczególnych interwencji w kolejnych kwartałach w zależności od fazy choroby, zestawiony został w tabeli poniżej (Tabela 20, Tabela 21).

Tabela 20.
Przebieg leczenia w modelu dla analizy ekonomicznej – terapia z zastosowaniem ponatinibu

Cykl	Odpowiedź na leczenie	Brak odpowiedzi	Przeszczep	Progresja do AP	Progresja do BP	Zgon
Faza CP						
1	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■

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

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

Tabela 21.
Przebieg leczenia w modelu dla analizy ekonomicznej – terapia BSC

Cykl	Brak odpowiedzi	Przeszczep	Progresja do AP	Progresja do BP	Zgon
Faza CP					
1	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■
8	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■
11	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■
Faza AP					
1	■	■		■	■
2	■	■		■	■
3	■	■		■	■
4	■	■		■	■
5	■	■		■	■
6	■	■		■	■
7	■	■		■	■
8	■	■		■	■
9	■	■		■	■
10	■	■		■	■
11	■	■		■	■
12	■	■		■	■
Faza BP					
1	■	■			■
2	■	■			■
3	■	■			■
4	■	■			■
5	■	■			■
6	■	■			■
7	■	■			■
8	■	■			■
9	■	■			■

Cykl	Brak odpowiedzi	Przeszczep	Progresja do AP	Progresja do BP	Zgon
10	■	■	I	I	■
11	■	■	I	I	■
12	■	■	I	I	■

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 zostało poniżej (Tabela 22, Tabela 23).

Tabela 22.
Przebieg leczenia w modelu – przyporządkowanie do kategorii kosztowych - ponatinib

Cykl	Leczenie - Ponatinib	Brak odpowiedzi	Przeszczep	1. rok po alloSCT	2. rok po alloSCT	3. rok po alloSCT	Progresja do AP	Progresja do BP	Zgon
Uwzględnione kategorie kosztowe	Lek - ponatinib, monitorowanie choroby, działania niepożądane	Cykle terapii BSC, Monitorowanie w przypadku braku odpowiedzi na leczenie	Koszty przeszczepu	Monitorowanie w 1 roku po przeszczepie	Monitorowanie w 2 roku po przeszczepie	Monitorowanie w 3 roku po przeszczepie	Monitorowanie w przypadku braku odpowiedzi na leczenie	Monitorowanie w przypadku braku odpowiedzi na leczenie	Koszty leczenia u schyłku życia
Faza CP									
0	■	■	■	■	■	■	■	■	■
1	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8	■	■	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Faza AP									
0	■	■	■	■	■	■	I	■	■
1	■	■	■	■	■	■	I	■	■
2	■	■	■	■	■	■	I	■	■
3	■	■	■	■	■	■	I	■	■

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

4	■	■	■	■	■	■	■		■	■
5	■	■	■	■	■	■	■		■	■
6	■	■	■	■	■	■	■		■	■
7	■	■	■	■	■	■	■		■	■
8	■	■	■	■	■	■	■		■	■
9	■	■	■	■	■	■	■		■	■
10	■	■	■	■	■	■	■		■	■
11	■	■	■	■	■	■	■		■	■
Faza BP										
0	■	■	■	■	■	■	■			■
1	■	■	■	■	■	■	■			■
2	■	■	■	■	■	■	■			■
3	■	■	■	■	■	■	■			■
4	■	■	■	■	■	■	■			■
5	■	■	■	■	■	■	■			■
6	■	■	■	■	■	■	■			■
7	■	■	■	■	■	■	■			■
8	■	■	■	■	■	■	■			■
9	■	■	■	■	■	■	■			■
10	■	■	■	■	■	■	■			■
11	■	■	■	■	■	■	■			■

Tabela 23.
Przebieg leczenia w modelu – przyporządkowanie do kategorii kosztowych – BSC

Cykl	Leczenie - Ponatinib	Brak odpowiedzi	Przeszczep	1. rok po alloSCT	2. rok po alloSCT	3. rok po alloSCT	Progresja do AP	Progresja do BP	Zgon
Uwzględnione kategorie kosztowe	Lek - ponatinib, monitorowanie choroby, działania niepożądane	Cykle terapii BSC, Monitorowanie w przypadku braku odpowiedzi na leczenie	Koszty przeszczepu	Monitorowanie w 1 roku po przeszczepie	Monitorowanie w 2 roku po przeszczepie	Monitorowanie w 3 roku po przeszczepie	Monitorowanie w przypadku braku odpowiedzi na leczenie	Monitorowanie w przypadku braku odpowiedzi na leczenie	Koszty leczenia u schyłku życia
Faza CP									
0	■	■	■	■	■	■	■	■	■
1	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8	■	■	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Faza AP									
0	■	■	■	■	■	■	■	■	■
1	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■	■	■	■

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

5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Faza BP												
0	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

2.9. Zużycie zasobów / dawkowanie

W poniższej tabeli zestawiono dawki leków uwzględnionych w niniejszej analizie. Dawkowanie ponatinibu określone zostało na podstawie projektu programu lekowego. Zgodnie z założeniami projektu programu lekowego rekomendowana dawka początkową ponatinibu jest 45 mg dziennie, a następnie w przypadku uzyskania odpowiedzi można rozważyć obniżenie dawki do 15 mg dziennie. Dla hydroksymocznika, w modelu wykorzystano średnią dawkę 2000 mg dziennie, zgodnie z publikacją Loveman 2012 [20] oraz Dalziel 2004 [21].

Zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej w przypadku pacjentów w fazie CP zastosowano rozkład podawanych pacjentom dawek ponatinibu, określony na podstawie badania PACE.

Tabela 24.
Rozkład pacjentów wg. przyjmowanych dawek ponatinibu (CP)

Dzienna dawka	Odsetek dni terapii
0 mg	10,88%
15 mg	31,84%
30 mg	26,42%
45 mg	30,86%

Zgodnie z założeniami projektu programu lekowego rekomendowaną dawką początkową ponatinibu jest 45 mg dziennie, a następnie w przypadku uzyskania MCyR można rozważyć obniżenie dawki do 15 mg dziennie. Przyjęcie opisanego powyżej rozkładu pacjentów na poszczególnych dawkach uwzględnia obniżenie dawki u części pacjentów uzyskujących MCyR.

W AP i BP pacjenci leczeni są tylko przez jeden cykl terapii, a następnie przerywają terapię (są kwalifikowani do alloSCT lub przerywają ze względu na brak odpowiedzi hematologicznej). W konsekwencji uwzględniono jedynie dawkowanie w pierwszym cyklu leczenia – 45 mg dziennie. [1]

2.10. Koszty

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

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

2.10.1. Koszty leków

Zgodnie z danymi uzyskanymi od Zamawiającego 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.

[Redacted content]

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

Ceny jednostkowe pozostałych preparatów uwzględnionych w analizie określono na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 28 października 2015 r. [16]. W ramach analizy wrażliwości przyjęto koszty wyznaczone na podstawie danych NFZ dotyczących wielkości sprzedaży tych leków w okresie od stycznia do lipca 2015 roku [14].

Poniżej przedstawiono cenę hydroksymocznika uwzględnioną w analizie.

Tabela 26.
Ceny hydroksymocznika uwzględnione w analizie [zł]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Wysokość limitu finansowania	Koszt 1 mg	
				Obwieszczenie MZ	Dane NFZ
Hydroksymocznik	Hydroxycarbamid Teva, kaps., 500 mg	100 kaps.	67,81	0,0014	0,0013
Hydroksymocznik	Hydroxyurea medac, kaps. twarde, 500 mg	100 kaps.	67,81	0,0014	0,0013

W kolejnych tabelach zestawiono koszty leczenia uwzględnionymi interwencjami (Tabela 27, Tabela 28).

Tabela 27.
Koszty trzymiesięcznej terapii z zastosowaniem poszczególnych preparatów – analiza podstawowa

Lek	Koszt 1 mg	Dawka dobową [mg]	Koszty trzymiesięczne [zł]	
			CP	AP/BP
██████████	████	█	██████████	██████████
██████████	████	█	██████████	██████████
██████████	████	█	██████████	██████████
██████████	████	█	██████████	██████████
Hydroksymocznik	0,0014	2 000	247,68	

Założenie: rok = 365 dni

Tabela 28.
Koszty trzymiesięcznej terapii z zastosowaniem poszczególnych preparatów – analiza wrażliwości

Lek	Koszt 1 mg	Dawka dobową [mg]	Koszty trzymiesięczne [zł]	
			CP	AP/BP
██████████	████	█	██████████	██████████
██████████	████	█	██████████	██████████
██████████	████	█	██████████	██████████
██████████	████	█	██████████	██████████
Hydroksymocznik	0,0013	2 000	231,08	

Założenie: rok = 365 dni

2.10.2. 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 wykorzystane zostały koszty świadczeń składających się na monitorowanie terapii określone w ramach analizy ekonomicznej [7] Podsumowanie danych kosztowych wykorzystanych w obliczeniach zamieszczone zostało w tabeli poniżej (Tabela 29).

Tabela 29.
Roczne koszty monitorowania terapii u pacjentów leczonych TKI w ramach programu lekowego oraz pacjentów leczonych BSC poza programem lekowym

Kategoria kosztowa	Faza	Koszty roczne	
		Pacjenci leczeni TKI w ramach programu lekowego	Pacjenci leczeni BSC, poza programem lekowym
Badania monitorujące	CP	2 808 zł	2 013 zł
	AP	2 808 zł	6 330 zł
	BP	2 808 zł	7 110 zł
Hospitalizacja	CP	0 zł	0 zł
	AP	6 656 zł	6 656 zł
	BP	104 000 zł	104 000 zł
Transfuzje krwi poza programem lekowym	CP	–	0 zł
	AP	–	4 306 zł
	BP	–	12 918 zł
Razem	CP	2 808 zł	2 012 zł
	AP	9 464 zł	17 292 zł
	BP	106 808 zł	124 028 zł

2.10.3. Leczenie działań niepożądanych

W analizie 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 [16]. Obliczenia przeprowadzone zostały w oparciu o informacje uzyskane od ekspertów. Szczegółowa analiza kosztów leczenia działań niepożądanych przeprowadzona została w ramach analizy ekonomicznej [7]. W tabeli poniżej zestawiono podsumowanie wyników analizy kosztów leczenia działań niepożądanych (Tabela 30).

Tabela 30.
Koszty działań niepożądanych uwzględnionych w analizie

Zdarzenie niepożądane	Perspektywa	
	NFZ + MZ	NFZ + MZ + pacjent
Ból brzucha	1 617,87 zł	1 629,42 zł
Biegunka	1 614,21 zł	1 616,42 zł

Zdarzenie niepożądane	Perspektywa	
	NFZ + MZ	NFZ + MZ + pacjent
Hipofosfatemia	0,00 zł	0,00 zł
Wzrost aktywności lipazy	0,00 zł	0,00 zł
Hiperglikemia	0,00 zł	0,00 zł
Zapalenie trzustki	3 016,00 zł	3 016,00 zł
Trombocytopenia	2 858,17 zł	2 858,17 zł
Neutropenia	3 470,91 zł	3 470,91 zł
Leukocytopenia	3 493,34 zł	3 493,34 zł
Anemia	786,24 zł	786,24 zł
Ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe	8 016,49 zł	8 016,49 zł
Ciężkie zdarzenia mózgowo-naczyniowe	4 005,80 zł	4 005,80 zł
Zdarzenia w obrębie naczyń obwodowych	2 549,11 zł	2 549,11 zł
Żylne zaburzenia zakrzepowo-zatorowymi	3 150,00 zł	3 150,00 zł

Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych określono w oparciu o analizę kliniczną [1] zgodnie z założeniami dla analizy ekonomicznej. [7]

W analizie wpływu na budżet zachowane zostały podstawowe założenia analizy ekonomicznej dotyczące działań niepożądanych:

- koszty działań niepożądanych naliczane są jednorazowo, tylko na początkowym etapie terapii, w przypadku analizy wpływu na budżet to założenie przekłada się na uwzględnianie kosztów działań niepożądanych jednorazowo dla wszystkich pacjentów leczonych danym lekiem w określonym roku kalendarzowym (założenie upraszczające, wpływa nieznacznie na zawyżenie wydatków na działania niepożądane zarówno w scenariuszu istniejącym jak i nowym);
- wyjątek stanowią; ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe, ciężkie zdarzenia mózgowo-naczyniowe, zdarzenia w obrębie naczyń obwodowych i żylna zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, które w przypadku pacjentów leczonych ponatinibem naliczane są przez cały czas trwania terapii;
- ze względu na brak danych o ryzyku działań niepożądanych u pacjentów leczonych hydroksymocznikiem w obliczeniach przyjęto, że ryzyko działań niepożądanych w grupie tych pacjentów wynosi 0.

Po uwzględnieniu zestawionych powyżej danych dotyczących kosztów poszczególnych działań niepożądanych, częstości ich występowania oraz przyjętych założeń dotyczących naliczania tych kosztów, możliwe było określenie średnich kosztów związanych z działaniami niepożadanymi dla rozważanych w analizie interwencji (Tabela 31).

Tabela 31.
Koszty działań niepożądanych uwzględnione w analizie wpływu na budżet

	Zdarzenia niepożądane – początkowy okres terapii		Zdarzenia niepożądane – cały okres trwania terapii	
	Płatnik publiczny	Płatnik publiczny + pacjent	Płatnik publiczny	Płatnik publiczny + pacjent
	Ponatinib			
CP	1997,49	1998,56	81,02	81,02
AP	3174,72	3175,66	45,00	45,00
PB	2058,15	2058,89	62,68	62,68
Średnia^a	2055,40	2056,45	78,23	78,23

a) Średnia ważona, zgodnie z podziałem na fazy

2.10.4. 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 32).

Tabela 32.
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

2.10.5. Allogeniczna transplantacja komórek hematopoetycznych

W celu oszacowania średniego kosztu przeszczepu krwiotwórczych komórek szpiku przeanalizowano dane NFZ [22, 23] oraz dane Poltransplantu [2, 24–27].

Uwzględnione w analizie koszty procedury alloSCT obejmują koszty przeszczepienia allogenicznych komórek krwiotwórczych, koszty badania zgodności tkankowej i koszty poszukiwania dawcy niespokrewnionego. W obliczeniach uwzględniono ponadto koszty terapii w pierwszym, drugim i trzecim roku po przeszczepie, na które składają się monitorowanie choroby, leki immunosupresyjne, hospitalizacje i transfuzje krwi. Szczegółowa analiza danych dotyczących kosztów związanych z procedurą alloSCT opisana została w analizie ekonomicznej [7]. Podsumowanie parametrów kosztowych związanych z transplantacją szpiku w CML zestawione zostało w tabeli poniżej (Tabela 33).

Tabela 33.
Koszty związane z allogeniczną transplantacją komórek hematopoetycznych

Perspektywa	Koszt przeszczepu	Koszty terapii – 1. rok po przeszczepie	Koszty terapii – 2. rok po przeszczepie	Koszty terapii – 3. rok po przeszczepie
NFZ + MZ	221 710 zł	41 082 zł	24 600 zł	1 160 zł
NFZ + MZ + pacjenci	221 710 zł	41 276 zł	24 600 zł	1 160 zł

2.10.6. Koszty leczenia u schyłku życia

U wszystkich pacjentów naliczany jest jednorazowo koszt opieki paliatywnej prowadzonej w ostatnim etapie życia chorego. Koszt ten jest niezależny od fazy CML oraz stosowanej opcji leczenia.

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 [28], przyjęto, iż opieka paliatywna pacjentów będzie odbywać się w ramach świadczeń *świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym* lub *świadczenia w hospicjum domowym*. Średni koszt osobodnia tych świadczeń został określony na podstawie umów podpisanych z NFZ przez świadczeniodawców [29]. Na podstawie analizy ekonomicznej do zlecenia AOTMiT 60/2015 [30] dotyczącej przewlekłej białaczki limfocytowej, przyjęto, że średnia długość pobytu w hospicjum stacjonarnym wynosi 19,0 dni, a średnia długość leczenia w hospicjum domowym to 56,2 dni. Takie same wartości założono w dwóch innych analizach ekonomicznych dotyczących chorób nowotworowych [31, 32]. Określenie odsetka pacjentów leczonych w poszczególnych typach ośrodków jest utrudnione, w poszczególnych regionach liczba pacjentów pod opieką hospicjów stacjonarnych i domowych jest zróżnicowana [33, 34]. W obliczeniach przyjęto, że 1/3 pacjentów pozostaje pod opieką hospicjów stacjonarnych, a 2/3 chorych korzysta ze świadczeń w hospicjum domowym. Oszacowany przy powyższych założeniach koszt leczenia pacjentów u schyłku życia przedstawiono poniżej (Tabela 34).

Tabela 34.
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 [29]
Liczba dni pobytu	19,0	56,2	Analiza kosztów efektywności dla Gazyvaro (przewlekła białaczka limfocytowa) [30]
Koszt całkowity pobytu	4 096,19 zł	2 342,06 zł	–
Rozkład pacjentów	33%	67%	Założenie
Średni koszt leczenia u schyłku życia	2 920,92 zł		–

2.11. 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,
- ograniczenie pacjentów rozpoczynających leczenie ponatinibem w pierwszym roku analizy,
- koszty leków na podstawie danych z komunikatu DGL,
- uwzględnienie kosztów zdarzeń niepożądanych,
- uwzględnienie kosztów u schyłku.

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 opcjonalnych wartości uwzględnionych parametrów.

3. WYNIKI ANALIZY

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki w wariacie podstawowym analizy. W scenariuszu istniejącym założono, że ponatinib nie będzie finansowany ze środków publicznych w Polsce. W scenariuszu nowym 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. W wariacie podstawowym obliczeń różnica wydatków z obu perspektyw jest znikoma dla całej populacji i jest niewidoczna przy przyjętej precyzji prezentowania wyników.

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

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej, którzy mogliby rozpocząć leczenie ponatinibem wynosi 146 osób w 2017 roku, 91 osób w 2018 roku i 78 osób w 2019 roku.

3.1.1. Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci z populacji docelowej stosować będą leczenie podtrzymujące, co przełoży się na średnio (przy uwzględnieniu kwartalnego rozpoczynania/przerywania terapii) 80, 138 i 150 osób leczonych z zastosowaniem BSC w kolejnych latach analizy. Prognozowana średnia liczba pacjentów po progresji choroby w scenariuszu istniejącym wynosi 8, 40 i 64 osoby w kolejnych latach analizy. W scenariuszu istniejącym prognozowana liczba zgonów u pacjentów z populacji docelowej wyniesie 7, 33 i 53 w latach 2017-2019.

Szczegółowe dane dotyczące średniej liczebności populacji docelowej oraz pacjentów objętych leczeniem w przypadku utrzymania obecnie obowiązujących zasad finansowania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 35).

Tabela 35.
Średnia liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2017-2019 – scenariusz istniejący

Kategoria	2017	2018	2019
Ponatinib	0	0	0
BSC – podstawowa interwencja	80	138	150
BSC – po niepowodzeniu ponatinibu	0	0	0
Po progresji choroby	8	40	64
Po alloSCT	0	0	0
Razem	88	177	214

3.1.2. Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym prognozowana liczba pacjentów, którzy zastosują co najmniej jedną dawkę ponatinibu wynosi 75 osób w 2017 roku, 100 osób w 2018 roku i 111 osób w 2019 roku, co przełoży się na średnio (przy uwzględnieniu kwartalnego rozpoczynania/przerywania terapii) 36, 61 i 75 osób leczonych z zastosowaniem ponatinibu w kolejnych latach analizy. Prognozowana średnia liczba pacjentów stosujących BSC w scenariuszu nowym wynosi 47 osób w 2017 roku, 95 osób w 2018 roku i 114 osób w 2019 roku. Dodatkowo zastosowanie ponatinibu umożliwi wykonanie u części pacjentów z populacji docelowej alloSCT, co przełoży się na średnio 2, 5 i 7 osób po alloSCT w latach 2017-2019. Prognozowana średnia liczba pacjentów po progresji choroby w scenariuszu nowym wynosi 5, 24 i 41 osoby w kolejnych latach analizy. W scenariuszu nowym prognozowana liczba zgonów u pacjentów z populacji docelowej wyniesie 5, 23 i 36 w latach 2017-2019.

Szczegółowe dane dotyczące średniej liczebności populacji docelowej oraz pacjentów objętych leczeniem w przypadku utrzymania obecnie obowiązujących zasad finansowania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 36).

Tabela 36.
Średnia liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2017-2019 – scenariusz nowy

Kategoria	2017	2018	2019
Ponatinib	36	61	75
BSC – podstawowa interwencja	39	58	56
BSC – po niepowodzeniu ponatinibu	8	37	58
Po progresji choroby	5	24	41
Po alloSCT	2	5	7
Razem	90	185	237

Dodatkowo, liczba pacjentów, którzy zastosowali co najmniej jedną dawkę ponatinibu w danym roku została przedstawiona w poniższej tabeli (Tabela 37).

Tabela 37.
Liczba pacjentów, którzy zastosowali co najmniej jedną dawkę ponatinibu w danym roku

	2017	2018	2019
Liczba pacjentów	75	100	111

3.2. Scenariusz istniejący

3.2.1. Wydatki płatnika publicznego

Tabela 38.
Wydatki płatnika publicznego – scenariusz istniejący

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

3.3. Scenariusz nowy

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[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 text]

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 – analogicznie jak dla preparatów dazatynibu i nilotynibu).

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmieniają się w przypadku finansowania ponatinibu ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię CML. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie CML będą w stanie prowadzić również terapię ponatinibem.

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 pozostawania 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 CML.

Tabela 44.
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?	Występują różnice efektywności w zależności od fazy białaczki.
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 CML, natomiast wskazanie rejestracyjne ponatinibu obejmuje również pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną.
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 o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia – w przypadku pacjentów z populacji docelowej stosowana jest terapia BSC.
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 cierpiących na CML z otrzymywanej opieki medycznej – w przypadku pacjentów z populacji docelowej 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

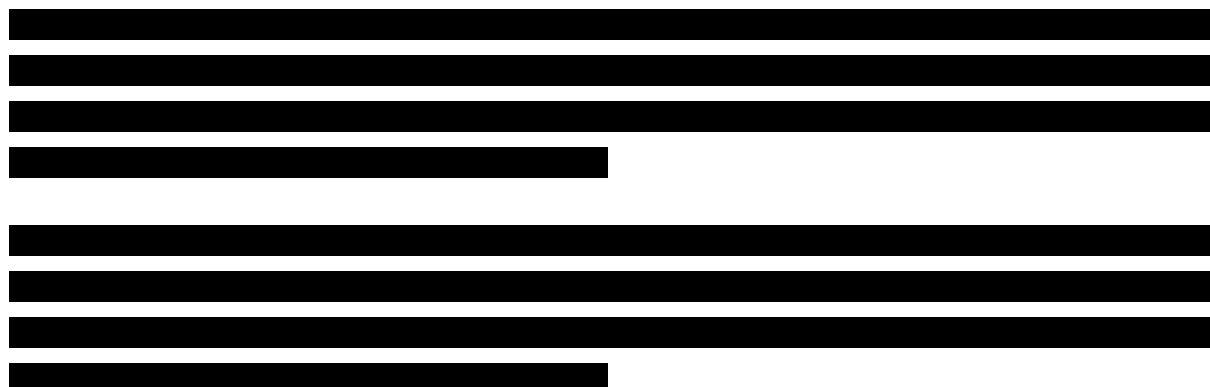
Populacja

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej, którzy mogliby rozpocząć leczenie ponatinibem wynosi 146 osób w 2017 roku, 91 osób w 2018 roku i 78 osób w 2019 roku.

W scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci z populacji docelowej stosować będą leczenie podtrzymujące, co przełoży się na średnio (przy uwzględnieniu kwartalnego rozpoczynania/przerywania terapii) 80, 138 i 150 osób leczonych z zastosowaniem BSC w kolejnych latach analizy. Prognozowana średnia liczba pacjentów po progresji choroby w scenariuszu istniejącym wynosi 8, 40 i 64 osoby w kolejnych latach analizy. W scenariuszu istniejącym prognozowana liczba zgonów u pacjentów z populacji docelowej wyniesie 7, 33 i 53 w latach 2017-2019.

W scenariuszu nowym prognozowana liczba pacjentów, którzy zastosują co najmniej jedną dawkę ponatinibu wynosi 75 osób w 2017 roku, 100 osób w 2018 roku i 111 osób w 2019 roku, co przełoży się na średnio (przy uwzględnieniu kwartalnego rozpoczynania/przerywania terapii) 36, 61 i 75 osób leczonych z zastosowaniem ponatinibu w kolejnych latach analizy. Prognozowana średnia liczba pacjentów stosujących BSC w scenariuszu nowym wynosi 47 osób w 2017 roku, 95 osób w 2018 roku i 114 osób w 2019 roku. Dodatkowo zastosowanie ponatinibu umożliwi wykonanie u części pacjentów z populacji docelowej alloSCT, co przełoży się na średnio 2, 5 i 7 osób po alloSCT w latach 2017-2019. Prognozowana średnia liczba pacjentów po progresji choroby w scenariuszu nowym wynosi 5, 24 i 41 osoby w kolejnych latach analizy. W scenariuszu nowym prognozowana liczba zgonów u pacjentów z populacji docelowej wyniesie 5, 23 i 36 w latach 2017-2019.

Wydatki inkrementalne

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

[Redacted text block]

Analiza wrażliwości

Przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości wskazuje, że największy wpływ na wyniki [Redacted] mają: ograniczenie liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w 1 roku analizy oraz przyjęta w obliczeniach liczebność populacji docelowej. Maksymalne wydatki inkrementalne uzyskano w ramach wariantu 2 analizy wrażliwości określającego wpływ na wyniki analizy przyjętego ograniczenia liczby pacjentów leczonych ponatinibem w pierwszym roku analizy. Minimalne wydatki inkrementalne w przypadku wariantu 1b, zakładającego minimalną liczebność populacji docelowej.

6. WNIOSKI

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Iclusig® w populacji pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego (płatnika i pacjentów). Przyczyną wzrostu wydatków w przypadku rozpoczęcia refundacji terapii ponatinibem jest wyższy koszt leczenia w porównaniu do kosztów stosowanego obecnie w populacji docelowej leczenia podtrzymującego. Na odnotowany wzrost wydatków wpływa ponadto wynikające z zastosowania ponatinibu wydłużenie życia pacjentów z populacji docelowej (redukcja liczby zgonów) oraz umożliwienie u części pacjentów przeprowadzenia przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Iclusig® 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.
- Liczebność populacji docelowej określona została wyłącznie na podstawie ogólnych wskazań do terapii ponatinibem, tj. stwierdzenia niepowodzenia lub nietolerancji dasatynibu i nilotynibu albo obecność mutacji T315I. W rzeczywistości, kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego są znacznie bardziej szczegółowe i kwalifikację do leczenia mogą uzyskać wyłącznie pacjenci z brakiem przeciwwskazań do terapii ponatinibem i o odpowiednim stopniu sprawności ogólnej. Ponieważ jednak elementy te uwzględnione zostały w ramach prognoz rozpowszechnienia ponatinibu, określanie liczebności populacji, która faktycznie mogłaby stanowić populację docelową dla ponatinibu było niecelowe. Wskazane ograniczenie wpływa na przeszacowanie wydatków w scenariuszach istniejącym i nowym, pozostaje jednak bez wpływu na wyniki inkrementalne.
- W analizie przyjęto, że wszyscy pacjenci, którzy w scenariuszu istniejącym stosują terapię BSC leczeni są z wykorzystaniem hydroksymocznika. W rzeczywistości, zgodnie z danymi przekazanymi przez ekspertów, 45% pacjentów leczonych BSC to osoby, u których stosowane jest innego rodzaju leczenie - najczęściej interferon alfa. Ze względu na wątpliwości dotyczące finansowania interferonu alfa (lek nie jest refundowany we wskazaniu CML), w obliczeniach przyjęto techniczne założenie, że pacjenci ci leczeni są hydroksymocznikiem. Rozwiązanie to ma charakter konserwatywny. Stosowanie interferonu, choć jest on nierefundowany w analizowanym wskazaniu (zerowe koszty leku dla płatnika publicznego), przez fakt, że preparat podawany jest w iniekcjach, może wiązać się z wysokim zużyciem kosztownych świadczeń (wizyty ambulatoryjne lub hospitalizacje), podczas gdy zastosowany w obliczeniach hydroksymocznik dostępny jest w formie kapsułek doustnych i jego podanie nie generuje dodatkowych kosztów.
- Alternatywnie wskazywanym przez ankietowanych ekspertów postępowaniem, podejmowanym aktualnie u pacjentów z populacji docelowej niniejszej analizy jest przeszczep szpiku kostnego. Z powodu braku danych o liczbie przeprowadzanych aktualnie alloSCT w populacji docelowej niniejszej analizy, przeszczepy nie zostały uwzględnione w ramach obliczeń dla scenariusza aktualnego. Należy podkreślić, iż tym samym zaniżone zostały koszty ponoszone w scenariuszu aktualnym, zatem przyjęte założenie stanowi podejście konserwatywne. W scenariuszu prognozowanym uwzględniono wpływ ponatinibu na potencjalny wzrost liczby przeprowadzanych przeszczepów.
- Ze względu na brak danych nie uwzględniono występowania działań niepożądanych w przypadku terapii BSC. Takie postępowanie stanowi podejście konserwatywne.

- Koszty monitorowania terapii, koszty po alloSCT oraz koszty działań niepożądanych oszacowano na podstawie opinii ekspertów dotyczących zużycia zasobów w ramach leczenia CML. Nie odnaleziono opublikowanych analiz kosztowych ani szczegółowych statystyk pozwalających na bardziej wiarygodne oszacowanie.
- Rozpowszechnienie ponatinibu określono w oparciu o opinie ekspertów. W kontekście krótkiego okresu dostępności leku na rynkach zagranicznych, ocena ekspertów, którzy kwalifikować będą pacjentów do leczenia w projektowanym programie lekowym pozostaje najlepszym źródłem informacji we wskazanym zakresie, należy mieć jednak na uwadze, że faktyczny poziom rozpowszechnienia może być odmienny, co wynikać może zarówno z niepewności oszacowań eksperckich, jak i z faktu kontraktowania określonych i nieznanych obecnie kwot na ewentualną realizację programu lekowego.
- W analizie założono, iż 75% z potencjalnych 100 pacjentów leczonych będzie ponatinibem w pierwszym roku obowiązywania programu lekowego. Pozostałych 25 pacjentów w pierwszym roku analizy stosuje leczenie podtrzymujące. W drugim roku analizy odpowiednia część omawianej grupy pacjentów, po uwzględnieniu przebiegu leczenia na terapii BSC, rozpoczyna leczenie ponatinibem w drugim roku analizy.

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 przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej, akceleracji lub fazie kryzy blastycznej z udokumentowaną obecnością genu fuzyjnego BCR-ABL lub obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+), u których stwierdzono niepowodzenie lub nietolerancję dazatynibu lub nilotynibu lub obecność mutacji T315I.

Kluczowym etapem analizy było oszacowanie liczebności populacji docelowej. W toku prac zrealizowanych w ramach niniejszego opracowania odnaleziono szereg danych epidemiologicznych dotyczących występowania białaczki, jednak poziom szczegółowości dostępnych danych nie umożliwił przeprowadzenia oszacowań liczby pacjentów z populacji docelowej. W odnalezionych opracowaniach nie wyróżniano typów białaczki, wiele z opracowań było ponadto nieaktualnych.

Dane epidemiologiczne wykorzystano w zakresie określenia częstości występowania mutacji T315I. Pacjenci, u których została wykryta mutacja T315I stanowią jedną z podgrup składających się na populację docelową niniejszej analizy – jedyną, dla której odnaleziono dane epidemiologiczne pozwalające na wystarczająco wiarygodne oszacowania. Liczebność populacji pacjentów z mutacją T315I w Polsce określona na podstawie danych epidemiologicznych jest spójna z pozostałymi, uwzględnionymi w analizie źródłami danych – zatem może potwierdzać ich wiarygodność.

Do oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano dane NFZ z komunikatów DGL dotyczących wartości refundacji poszczególnych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2011 roku do lipca 2015 roku oraz wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród 11 lekarzy specjalistów z dziedziny hematologii leczących aktualnie 1452 pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, co, zgodnie z oszacowaniami na podstawie danych sprzedażowych, stanowi niemal 50% wszystkich pacjentów leczonych z zastosowaniem TKI w Polsce. Eksperti w ankietach zamieszczali faktyczne dane dotyczące liczby pacjentów zależnie od sposobu leczenia, występowania mutacji T315I, etc. co oznacza, że wiarygodność tych danych należy ocenić na poziomie danych rejestrowych. Niemniej jednak odpowiedzi na niektóre pytania z ankiety stanowią opinie ankietowanych ekspertów.

Liczebność populacji docelowej została oszacowana na dwa sposoby, które pomimo pewnych zależności określić należy jako odrębne w zakresie zastosowanych danych oraz metodyki obliczeń. Należy zwrócić uwagę, iż uzyskane w ramach obu oszacowań wyniki są ze sobą spójne i dają bardzo zbliżone wyniki, co może świadczyć o wiarygodności przeprowadzonych obliczeń i uzyskanych wyników.

Poziom przyszłego rozpowszechnienia terapii 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. Niepewność przedstawianych oszacowań podkreślana była przez samych specjalistów. 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, uwzględnia bowiem doświadczenie ekspertów i oczekiwania dotyczące zapotrzebowania na nowy lek w przypadku pacjentów leczonych w danym ośrodku.

Należy wziąć pod uwagę, że mimo, iż rozważana technologia jest skierowana do grupy osób, spełniających precyzyjnie zdefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia, nie należy oczekiwać w momencie rozpoczęcia programu lekowego objęcia terapią całej populacji chorych kwalifikujących się do leczenia. Włączanie do programu lekowego pacjentów kwalifikujących się do terapii ponatinibem odbywać się będzie stopniowo, aż do osiągnięcia względnie stałego poziomu nasycenia. W związku z tym oraz z uwagi na brak danych pozwalających na określenie faktycznej liczby pacjentów, którzy rozpoczną leczenie ocenianą interwencją w pierwszym roku funkcjonowania programu lekowego, przy uwzględnieniu powyższych ograniczeń, konieczne było przyjęcie pewnych założeń w tym zakresie. Przyjęto zatem, że 75% pacjentów kwalifikujących się do leczenia ponatinibem rozpocznie terapię w pierwszym roku funkcjonowania nowego programu lekowego. Pomimo arbitralności powyższego założenia, wydaje się, że przyjęty stopień, w jakim zostanie wdrożony program lekowy w pierwszym roku od jego wprowadzenia jest stosunkowo wysoki. Ponadto w analizie przyjęto, że stały (maksymalny) stopień nasycenia włączania do programu lekowego pacjentów kwalifikujących się do terapii ponatinibem zostanie osiągnięty już w drugim roku funkcjonowania programu.

Podjęcie decyzji o finansowaniu ponatinibu w ramach proponowanego programu lekowego pozwoli pacjentom z populacji docelowej na efektywne leczenie i osiągnięcie wyników klinicznych, których nie mogą oni uzyskać przy zastosowaniu aktualnie dostępnych terapii. Rozpoczęcie finansowania terapii pacjentów z CML w ramach proponowanego programu lekowego pozwoli na prowadzenie terapii tych pacjentów na zasadach odpowiadających metodom uznanym aktualnie za najbardziej efektywne i korzystne dla pacjentów.

9. BIBLIOGRAFIA

1. [redacted] i in. Analiza kliniczna z elementami analizy problemu decyzyjnego. 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. [redacted]
2. Biuletyn informacyjny 2015. Poltransplant. http://www.poltransplant.pl/Download/biuletyn2015_www.pdf.
3. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2012 roku*. Warszawa 2014.
4. NEW European Cancer Observatory. <http://eco.iarc.fr/> (28.8.2015).
5. Prejzner W, Stachera-Grzenkiewicz M, Zaucha JM, i in. Epidemiologia przewlekłej białaczki szpikowej w województwie pomorskim w latach 1993–2002. *Współczesna Onkologia*. 2004; 8(1):8–14.
6. [redacted]n. Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315I. Analiza wpływu na budżet.
7. [redacted]. 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 ekonomiczna ukierunkowana na uzasadnienie ceny.
8. Imatinib (Glivec®) - Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000406/WC500022207.pdf.
9. Tasigna - Charakterystyka produktu leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000798/WC500034394.pdf.
10. Sprycel - Charakterystyka produktu leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000709/WC500056998.pdf.
11. Bosutinib (Bosulif) - Charakterystyka produktu leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002373/WC500141721.pdf.
12. Ponatinib - Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Referrals_document/Iclusig_20/European_Commission_final_decision/WC500183635.pdf.
13. Withdrawal assessment report for Tekinex. Procedure no. EMEA/H/C/001244. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Application_withdrawal_assessment_report/2011/03/WC500103707.pdf.
14. IKAR pro. <http://www.ikarpro.pl/pl> (14.7.2015).
15. Aktualności Centrali - Komunikaty DGL. <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/> (4.9.2015).
16. 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>.
17. 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.
18. 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>.
19. AOTMiT. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa. http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf.
20. Loveman E, Cooper K, Bryant J, i in. Dasatinib, high-dose imatinib and nilotinib for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2012; 16(23):iii–xiii, 1–137.

21. Dalziel K, Round A, Stein K, i in. Effectiveness and cost-effectiveness of imatinib for first-line treatment of chronic myeloid leukaemia in chronic phase: a systematic review and economic analysis. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2004; 8(28):iii, 1–120.
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. 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).
29. Informator o zawartych umowach - NFZ. <http://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/> (26.6.2015).
30. 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.
31. Votrient® (pazopanib) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/072/AW/072_AW_DS_433_10_VOTRIENT_AE_BIA_RCC_II_LINIA_2012.10.18.pdf.
32. Erbitux® (cetuksymab) w leczeniu uogólnionego raka jelita grubego. http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R24-2010-cetuksymab_Erbitux/OT0289_Erbitux.pdf.
33. Sprawozdanie z działalności Stowarzyszenia Opieki Hospicyjnej Ziemi Częstochowskiej za rok 2013. <http://hospicjum-czestochowa.pl/wp-content/uploads/2014/07/SPRAWOZDANIE-MERYTORYCZNE-2013.pdf>.
34. Sprawozdanie z działalności Towarzystwa Przyjaciół Chorych „Hospicjum im. św. Łazarza” za rok 2013. http://www.hospicjum.krakow.pl/hospicjum/sprawozdania/dzialanosc_2013.pdf.
35. PubMed - NCBI. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (19.6.2015).
36. Główny Urząd Statystyczny. <http://stat.gov.pl/> (4.9.2015).
37. Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://onkologia.org.pl/>.
38. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. <http://seer.cancer.gov/>.
39. EUROCARE, European Cancer Registry Based Study on Survival and Care of Cancer Patients.
40. WHO Cancer Mortality Database. <http://www-dep.iarc.fr/WHOdb/WHOdb.htm>.
41. Globocan 2012 - International Agency for Research on Cancer. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx> (28.8.2015).
42. 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>.
43. Główna Biblioteka Lekarska, Biblioteka Medyczna. <http://www.gbl.waw.pl/p/bazy>.
44. 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.
45. Kotlarek-Haus S, Waszkiewicz L, Kin-Dittmann I, i in. Występowanie chorób nowotworowych krwi i układu limforetikularnego na terenie Dolnego Śląska w latach 1972-1985. Cz I. Zachorowalność w całym Regionie. *Acta Haematologica Polonica*. 1990; 21(2):173–184.
46. Kwiatkowski A. Trends in the incidence of leukaemia in Poland, 1963-90: an epidemiologic study. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*. 1994; 3(3):277–283.
47. Nurzyńska-Flak J, Kowalczyk JR. Występowanie białaczek u dzieci i młodzieży na Lubelszczyźnie w Latach 1988-2000. *Wiadomości Lekarskie*. 2005; 58(5-6):284–286.

48. Waszkiewicz L, Kin-Dittmann I, Kotlarek-Haus S, i in. Zachorowalność na choroby nowotworowe krwi i układu limforetikularnego na dolnym śląsku. Część II. Zapadalność na białaczki w poszczególnych województwach. *Acta Haematologica Polonica*. 1991; 22(2):242–250.
49. Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J, i in. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries. *Leukemia*. 2015; 29(6):1336–1343.
50. Didkowska J, Wojciechowska U. Liczba chorych na nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku – chorobowość 5-letnia. *Nowotwory Journal of Oncology*. 2011; 61(4):332–335.
51. Zarządzenie Nr 24/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 kwietnia 2012r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-242012dgl,4902.html> (28.8.2015).
52. Wniosek o objęcie refundacją leku Sprycel (dazatinib) w ramach programu lekowego „Leczenie dazatinibem 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_P_h_2014.09.26.pdf.
53. Lilly MB, Ottmann OG, Shah NP, i in. Dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia who failed imatinib: Results from a phase 3 study. *American Journal of Hematology*. 2010; 85(3):164–170.
54. Ursa I, Jiang R, Pickard E, i in. Emergence of BCR-ABL Kinase Domain Mutations Associated with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: A Meta-Analysis of Clinical Trials: Academy of Managed Care Pharmacy. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. 2015; 21(2):114–122.
55. Bagadi S, Saikia T, Pany A, i in. Analysis of ABL kinase domain mutations conferring resistance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia cases from India. *Clinical Laboratory*. 2011; 57(7-8):619–623.
56. Branford S, Rudzki Z, Walsh S, i in. High frequency of point mutations clustered within the adenosine triphosphate-binding region of BCR/ABL in patients with chronic myeloid leukemia or Ph-positive acute lymphoblastic leukemia who develop imatinib (STI571) resistance. *Blood*. 2002; 99(9):3472–3475.
57. Celik S, Akcora D, Ozkan T, i in. Methylation analysis of the DAPK1 gene in imatinib-resistant chronic myeloid leukemia patients. *Oncology Letters*. 2015; 9(1):399–404.
58. Chahardouli B, Zaker F, Mousavi SA, i in. Evaluation of T315I mutation frequency in chronic myeloid leukemia patients after imatinib resistance. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*. 2013; 18(3):158–162.
59. Cortes J, Jabbour E, Kantarjian H, i in. Dynamics of BCR-ABL kinase domain mutations in chronic myeloid leukemia after sequential treatment with multiple tyrosine kinase inhibitors. *Blood*. 2007; 110(12):4005–4011.
60. Elias MH, Baba AA, Azlan H, i in. BCR-ABL kinase domain mutations, including 2 novel mutations in imatinib resistant Malaysian chronic myeloid leukemia patients-Frequency and clinical outcome. *Leukemia Research*. 2014; 38(4):454–459.
61. Hochhaus A, Saglio G, Larson RA, i in. Nilotinib is associated with a reduced incidence of BCR-ABL mutations vs imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Blood*. 2013; 121(18):3703–3708.
62. Hughes TP, Saglio G, Quintás-Cardama A, i in. BCR-ABL1 mutation development during first-line treatment with dasatinib or imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Leukemia*. 2015; 29(9):1832–1838.
63. Jabbour E, Cortes J, Kantarjian HM, i in. Allogeneic stem cell transplantation for patients with chronic myeloid leukemia and acute lymphocytic leukemia after Bcr-Abl kinase mutation-related imatinib failure. *Blood*. 2006; 108(4):1421–1423.
64. Kagita S, Uppalapati S, Jiwatani S, i in. Incidence of Bcr-Abl kinase domain mutations in imatinib refractory chronic myeloid leukemia patients from South India. *Tumour Biology: The Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2014; 35(7):7187–7193.
65. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, i in. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*. 2012; 119(5):1123–1129.
66. Lewandowski K, Warzocha K, Hellmann A, i in. Frequency of BCR-ABL gene mutations in Polish patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib: a final report of the MAPTEST study. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2009; 119(12):789–794.
67. Malcikova J, Razga F, Jurcek T, i in. The BCR-ABL1 T315I mutation and additional genomic aberrations are dominant genetic lesions associated with disease progression in patients with chronic myelogenous leukemia resistant to tyrosine kinase inhibitor therapy. *Leukemia & Lymphoma*. 2013; 54(9):2083–2087.
68. 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.
69. Qin Y, Chen S, Jiang B, i in. Characteristics of BCR-ABL kinase domain point mutations in Chinese imatinib-resistant chronic myeloid leukemia patients. *Annals of Hematology*. 2011; 90(1):47–52.

70. Shen H, He J, Qiu Q, i in. [The different characteristics of ABL kinase domain mutation in the Chinese Han nationality imatinib resistant Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia and chronic myeloid leukemia]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi = Zhonghua Xueyexue Zazhi*. 2013; 34(1):21–25.
71. 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.
72. Willis SG, Lange T, Demehri S, i in. High-sensitivity detection of BCR-ABL kinase domain mutations in imatinib-naive patients: correlation with clonal cytogenetic evolution but not response to therapy. *Blood*. 2005; 106(6):2128–2137.
73. Breccia M, Palandri F, Iori AP, i in. Second-generation tyrosine kinase inhibitors before allogeneic stem cell transplantation in patients with chronic myeloid leukemia resistant to imatinib. *Leukemia Research*. 2010; 34(2):143–147.
74. Jabbour E, Cortes J, Santos FPS, i in. Results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia patients who failed tyrosine kinase inhibitors after developing BCR-ABL1 kinase domain mutations. *Blood*. 2011; 117(13):3641–3647.
75. Nair AP, Barnett MJ, Broady RC, i in. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Is an Effective Salvage Therapy for Patients with Chronic Myeloid Leukemia Presenting with Advanced Disease or Failing Treatment with Tyrosine Kinase Inhibitors. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2015; 21(8):1437–1444.

10. SPIS ELEMENTÓW

10.1. Spis tabel

Tabela 1.	Szczegółowe kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego leczenia CML	13
Tabela 2.	Liczba leczonych pacjentów z CML w latach 2011–2015 wyznaczona na podstawie dostępnych źródeł danych.....	14
Tabela 3.	Oszacowanie populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	16
Tabela 4.	Oszacowanie populacji pacjentów, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	16
Tabela 5.	Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów z CML z zastosowaniem TKI (na podstawie danych za rok 2015) [mln zł]	16
Tabela 6.	Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej – oszacowania przy założeniach BIA	17
Tabela 7.	Koszty związane z allogeniczną transplantacją komórek hematopoetycznych	18
Tabela 8.	Zestawienie produktów leczniczych zarejestrowanych w Polsce w leczeniu CML (stan na 1 maja 2015 r.).....	19
Tabela 9.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie	22
Tabela 10.	Szczegółowe wyniki ankietowego oszacowania populacji docelowej w Polsce.....	27
Tabela 11.	Oszacowanie populacji docelowej w Polsce na podstawie ankiet i danych NFZ.....	28
Tabela 12.	–Szczegółowe wyniki ankiet dotyczące liczby pacjentów bez mutacji T315I po niepowodzeniu 2-go TKI	29
Tabela 13.	Oszacowanie populacji pacjentów na PONA po niepowodzeniu 2-go TKI bez T315I w Polsce	29
Tabela 14.	Populacja docelowa - podsumowanie	30
Tabela 15.	Odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie	31
Tabela 16.	Populacja docelowa w kolejnych latach analizy	31
Tabela 17.	Rozpowszechnienie ponatinibu	32
Tabela 18.	Populacja docelowa - podsumowanie	33
Tabela 19.	Populacja docelowa w kolejnych latach analizy	34
Tabela 20.	Przebieg leczenia w modelu dla analizy ekonomicznej – terapia z zastosowaniem ponatinibu.....	35
Tabela 21.	Przebieg leczenia w modelu dla analizy ekonomicznej – terapia BSC.....	37
Tabela 22.	Przebieg leczenia w modelu – przyporządkowanie do kategorii kosztowych - ponatinib	39
Tabela 23.	Przebieg leczenia w modelu – przyporządkowanie do kategorii kosztowych – BSC.....	41
Tabela 24.	Rozkład pacjentów wg. przyjmowanych dawek ponatinibu (CP).....	43
Tabela 25.	44
Tabela 26.	Ceny hydroksymocznika uwzględnione w analizie [zł]	44
Tabela 27.	Koszty trzymiesięcznej terapii z zastosowaniem poszczególnych preparatów – analiza podstawowa	45
Tabela 28.	Koszty trzymiesięcznej terapii z zastosowaniem poszczególnych preparatów – analiza wrażliwości	45
Tabela 29.	Roczne koszty monitorowania terapii u pacjentów leczonych TKI w ramach programu lekowego oraz pacjentów leczonych BSC poza programem lekowym	46
Tabela 30.	Koszty działań niepożądanych uwzględnionych w analizie	46
Tabela 31.	Koszty działań niepożądanych uwzględnione w analizie wpływu na budżet	48
Tabela 32.	Koszt monitorowania kardiologicznego	48
Tabela 33.	Koszty związane z allogeniczną transplantacją komórek hematopoetycznych	49
Tabela 34.	Koszt leczenia u schyłku życia	49

Tabela 35.	Średnia liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2017-2019 – scenariusz istniejący	52
Tabela 36.	Średnia liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2017-2019 – scenariusz nowy	52
Tabela 37.	Liczba pacjentów, którzy zastosowali co najmniej jedną dawkę ponatinibu w danym roku	53
Tabela 38.	Wydatki płatnika publicznego – scenariusz istniejący	53
	54
	54
	55
	55
	56
Tabela 44.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu ponatinibu ze środków publicznych	57
Tabela 45.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet.....	72
Tabela 46.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	74
	75
	75
	75
	76
Tabela 51.	Zestawienie badań epidemiologicznych	79
Tabela 52.	Chorobowość w latach 2000-2002 - badanie Prejzner 2004	79
Tabela 53.	5-letnia chorobowość białaczki w Polsce – Didkowska 2011 (chorzy na białaczkę w wieku powyżej 15 l)	80
Tabela 54.	5-letnia i 10-letnia chorobowość białaczki w Polsce – Wojciechowska 2014	80
Tabela 55.	Dane z ECO odnośnie chorobowości na wszystkie rodzaje białaczek w Polsce w 2012 roku	81
Tabela 56.	Koszt substancji czynnych wykorzystywanych w ramach programu lekowego z okresu kwiecień 2011 – czerwiec 2012.....	81
Tabela 57.	Liczba pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną – analiza weryfikacyjna dla dazatynibu [52]	83
Tabela 58.	Roczna liczba sprzedanych miligramów TKI w latach 2011-2015 (dane NFZ).....	83
Tabela 59.	Obliczenia – liczebność populacji pacjentów leczonych z zastosowaniem TKI	84
Tabela 60.	Wyniki ankiet	85
Tabela 61.	Strategia wyszukania danych dotyczących występowania mutacji T315I u pacjentów z CML.	86
Tabela 62.	Częstość występowania mutacji T315I – badania i przegląd systematyczny	87
Tabela 63.	Liczba pacjentów z mutacją T315I – oszacowania w oparciu o przegląd Ursan 2015	89
Tabela 64.	Liczba pacjentów z mutacją T315I – oszacowania w oparciu o ankiety	89

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

Tabela 45.

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. 1.7
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Rozdz. 1.3, 2.5
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	
oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.1.2
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. 1.3
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
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, 3.3.2
oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3.4.1, 3.4.2
minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. 12.1, 12.1.3
zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 1.7, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 2.10
wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 1.7
dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Rozdz. 2.2
§ 6.2	
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,	Rozdz. 2.1

Wymaganie	Rozdział	
<p>dokonywane 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.</p>		
§ 6.4		
<p>Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:</p>	<p>z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</p>	██████████
	<p>bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</p>	██████████
§ 6.5		
<p>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.</p>	Rozdz. 1.8	
§ 6.6		
<p>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</p>	Nie dotyczy	
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:		
<p>dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;</p>	Rozdz. 9	
<p>wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.</p>	Rozdz. 12.2.2.3	

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 46.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość podstawowa	Wartość parametru w analizie wrażliwości			Uzasadnienie
			2017	2018	2019	
Liczebność populacji docelowej	1a	2017: 146 / 2018: 91 / 2019: 78	153	98	82	Prognoza oparta odpowiednio o dolny/górny zakres przedziału ufności dla prognozy liniowej zużycia DAZA i NILO
	1b		138	83	74	
Ograniczenie pacjentów rozpoczynających leczenie w 1 roku	2	Brak ograniczenia	Ograniczenie pacjentów rozpoczynających leczenie w 1 roku do 75			Wartości wskazywane przez ekspertów
Aktualne koszty leków	3	Zgodne z obwieszczeniem MZ	Koszty na podstawie wartości refundacji z komunkatu DGL			Alternatywna ocena parametrów kosztowych
Koszty działań niepożądanych	4	Uwzględnione	Nieuwzględnione			Określenie wpływu parametru na wyniki analizy
Koszty leczenia u schyłku życia	5	Uwzględnione	Nieuwzględnione			Określenie wpływu parametru na wyniki analizy

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

[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 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 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]	[REDACTED]

12.1.3. Podsumowanie

Przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości wskazuje, że największy wpływ na wyniki analizy podstawowej [REDACTED] mają: ograniczenie liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w 1 roku analizy oraz przyjęta w obliczeniach liczebność populacji docelowej.

Maksymalne wydatki inkrementalne uzyskano w ramach wariantu 2 analizy wrażliwości, [REDACTED]

Minimalne wydatki inkrementalne uzyskano w ramach wariantu 1b analizy wrażliwości, [REDACTED]

12.2. Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej (CP), akceleracji (AP) lub fazie kryzy blastycznej (BP) 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.

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

12.2.1. Źródła danych

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

- polskie badania epidemiologiczne odnalezione w bazie Medline [35],
- dane Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) [36],
- polskie i ogólnosiwiatowe rejestry nowotworów [4, 37–41],
- komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami (DGL) NFZ (dane za okres od stycznia 2011 roku do czerwca 2015 roku) [14, 15],
- 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 CML w różnych częściach świata. Zastosowaną strategię oraz liczbę otrzymanych wyników przedstawiono poniżej. Przeszukanie przeprowadzono 18 czerwca 2015 roku.

Tabela 31.
Strategia wyszukania polskich danych epidemiologicznych związanych z CML

Lp.	Zapytanie	Liczba wyników
#1	("CGL" OR "CML" OR ("chronic" AND ("myelocytic" OR "myelogenous" OR "myeloid" OR "granulocytic" OR "Filadelfia-Positive" OR "Filadelfia Positive" OR "Ph1-Positive" OR "Ph1 Positive")) AND ("leukemia" OR "leukaemia" OR "leukemias" OR "leukaemias"))	32 773
#2	(population OR epidemiol* OR epidemiology OR registry OR cross-sectional OR cohort) AND (incidence OR abundance OR morbidity OR prevalence)	1 955 389
#3	polish OR Poland	278 761
#4	#1AND #2AND #3	44
Data wyszukania: 18 czerwca 2015 roku		

W wyniku przeprowadzonego przeszukania zidentyfikowano 44 pozycje, z czego po wstępnej selekcji na poziomie tytułów i abstraktów, do analizy pełnych tekstów włączono 6 publikacji. Ponadto w wyniku

niesystematycznego przeszukania zidentyfikowano dwie publikację. Szczegółowa analiza odnalezionych badań przedstawiona została w rozdziale 12.2.2.1.

Przeszukano dodatkowo dane raportowane przez GUS (m.in. raport „Stan zdrowia ludności Polski w 2009 roku” [42]) oraz zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej [43]. W żadnym z wyżej wymienionych źródeł nie odnaleziono danych odpowiednich do zastosowania w niniejszej analizie.

Dane z rejestrów nowotworowych

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

- Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) [37] – 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) [38] – dane dotyczące zapadalności na nowotwory w USA w latach 1975–2012,
- *European Cancer Registry Based Study* (EUROCARE) [39] – 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) [40] – baza zawiera statystyki dotyczące śmiertelności związanej z nowotworami w różnych państwach świata, w tym Polski,
- *European Cancer Observatory* (ECO) [4]– informacje dotyczące zapadalności, chorobowości oraz śmiertelności związane z nowotworami w 2012 roku z 40 państw europejskich, w tym Polski.
- GLOBOCAN [41] – projekt WHO mający na celu oszacowanie zapadalności, chorobowości i śmiertelności związanych z nowotworami. Dane prezentowane dla 2012 roku.

Komunikaty DGL NFZ

W comiesięcznych komunikatach Departamentu Gospodarki Lekami zamieszczanych na stronie NFZ raportowana jest wartość refundacji poszczególnych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych oraz w chemioterapii. Od lipca 2012 poza wartością refundacji w komunikatach DGL znajdują się również informacje dotyczące ilości sprzedanych opakowań. W analizie zostały uwzględnione dane NFZ za okres od stycznia 2011 roku do czerwca 2015 roku. Dla oceny zużycia okresu styczeń 2011–czerwiec 2012 wykorzystano bezpośrednio komunikaty NFZ [15], natomiast dla danych z okresu lipiec 2012 – czerwiec 2015 w analizie wykorzystano dane z serwisu IKAR Pro [14].

12.2.2. Analiza danych

12.2.2.1. Dane epidemiologiczne – chorobowość CML

W wyniku przeszukania odnaleziono 9 polskich badań epidemiologicznych (Fornal 2003 [44], Kotlarek-Haus 1990 [45], Kwiatkowski 1994 [46], Nurzyńska-Flak 2005 [47], Prejzner 2004 [5], Waszkiewicz 1991 [48], Hoffmann 2015 [49], Didkowska 2011 [50], Wojciechowska 2014 [3]). Informacje na temat danych zawartych w badaniach przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 51).

Tabela 51.
Zestawienie badań epidemiologicznych

Badanie	Opis badania
Fornal 2003 [44]	Analiza przeżycia pacjentów z nowym rozpoznaniem białaczki w Krakowie w latach 1980–1990
Kotlarek-Haus 1990 [45]	Zachorowalność na nowotwory hematologiczne w latach 1972–1985 na obszarze Dolnego Śląska
Kwiatkowski 1994 [46]	Zapadalność dla wszystkich białaczek łącznie
Nurzyńska-Flak 2005 [47]	Zachorowalność na białaczki w latach 1988–2000 na Lubelszczyźnie
Prejzner 2004 [5]	Chorobowość i zapadalność na przewlekłą białaczkę szpikową w województwie pomorskim w latach 1993 – 2002
Waszkiewicz 1991 [48]	Zachorowalność na białaczki w latach 1972–1985 w podziale na dawne województwa regionu Dolnego Śląska
Hoffmann 2015 [49]	Zapadalność na przewlekłą białaczkę szpikową w 20 europejskich państwach.
Didkowska 2011[50]	Liczba chorych na nowotwory złośliwe w Polsce, chorobowość 5-letnia.
Wojciechowska 2014 [3]	Liczba chorych na nowotwory złośliwe w Polsce, chorobowość 5- i 10-letnia.

Sześć z powyższych badań [44–49], w których nie raportowano danych dotyczących chorobowości CML w Polsce, a jedynie zapadalność, nie zostały włączonych do dalszej analizy. Trzy badania (Prejzner 2004 oraz Didkowska 2011, Wojciechowska 2014) w których przedstawione zostały dane dotyczące chorobowości opisane zostały poniżej.

W badaniu Prejzner 2004 [5] przedstawiono wskaźniki epidemiologiczne pochodzące z województwa pomorskiego. Analiza obejmowała chorych z rozpoznaniem przewlekłej białaczki szpikowej w latach 1993–2002. Przedstawione w badaniu dane dotyczące chorobowości w latach 2000–2002 zostały zaprezentowane w tabeli poniżej (Tabela 52). Ze względu na możliwość dezaktualizacji danych i stosunkowo niewielki obszar ich zbierania, badanie to nie zostało włączone do dalszej analizy.

Tabela 52.
Chorobowość w latach 2000-2002 - badanie Prejzner 2004

Rok	Współczynnik chorobowości[na 100 tys. osób]
2000	2,9
2001	3,5

Rok	Współczynnik chorobowości[na 100 tys. osób]
2002	4,0

W opracowaniu Didkowska 2011 [50] opracowano dane dotyczące liczby chorych na nowotwory złośliwe w Polsce, w tym na białaczkę. Liczba chorych na białaczkę obejmowała wszystkie typy choroby, bez wyodrębnienia CML. Oszacowana liczba pacjentów z białaczką w 2006 roku u których diagnozę postawiono co najwyżej 5 lat wcześniej wyniosła 6632 osoby. Należy podkreślić, że powyższa wartość jest jedynie estymacją rzeczywistej liczby żyjących w analizowanym okresie chorych na białaczkę. Ze względu na brak możliwości wyodrębnienia pacjentów z CML, badanie nie zostało włączone do dalszej analizy. Rezultaty badania Didkowska 2011 przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 53).

Tabela 53.
5-letnia chorobowość białaczki w Polsce – Didkowska 2011 (chorzy na białaczkę w wieku powyżej 15 l)

Płeć	Chorobowość 5-letnia
Kobiety	3 156
Mężczyźni	3 476
Ogółem	6 632

W opracowaniu Wojciechowska 2014 [3] przedstawiono chorobowość białaczek 5 i 10-letnią, określoną dla roku 2012. W opracowaniu, inaczej niż w przypadku analizy Didkowska 2011, nie wyłączono z oceny pacjentów w wieku poniżej 15 lat. Dane o liczbie osób żyjących w Polsce, którym w okresie 5 lub 10 poprzedzających lat postawiona została diagnoza białaczki z opracowania Wojciechowska 2014 zamieszczono poniżej (Tabela 54). Ponieważ podobnie jak w przypadku opracowania Didkowska 2011, w analizie nie wyodrębniono chorobowości przewlekłej białaczki szpikowej (wyniki dla wszystkich typów białaczki raportowane są łącznie), również opracowanie Wojciechowska 2014 nie zostało wykorzystane w dalszej analizie.

Tabela 54.
5-letnia i 10-letnia chorobowość białaczki w Polsce – Wojciechowska 2014

Płeć	Chorobowość 5-letnia	Chorobowość 10-letnia
Kobiety	3635	5819
Mężczyźni	4470	6858
Ogółem	8105	12677

W dalszej części wyszukiwania danych epidemiologicznych przeanalizowano dane raportowane w polskim (KRN [37]) oraz w ogólnoswiatowych rejestrach nowotworowych (SEER [38], EURO CARE [39], WHO CMD [40], ECO [4], GLOBOCAN [41]).

Dane pochodzące z polskiego rejestru nowotworów (KRN [37]) obejmują nowe przypadki zachorowań na nowotwory z podziałem na kody ICD-10 w latach 1999–2012. W rejestrze nie przedstawiono danych dotyczących chorobowości CML.

W rejestrze ECO [4] zaprezentowano dane odnośnie chorobowości na wszystkie białaczki w Polsce w roku 2012, bez podziału na konkretne typy białaczek. Ze względu na brak możliwości wyodrębnienia danych dotyczących CML, dane z rejestru ECO nie zostały włączone do dalszej analizy. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe zestawienie danych z tego rejestru (Tabela 55).

Tabela 55.
Dane z ECO odnośnie chorobowości na wszystkie rodzaje białaczek w Polsce w 2012 roku

Lata	Liczba chorych	Chorobowość [na 100 000 osób]
1-rocza	1 680	5,1
3-letnia	4 003	12,3
5-letnia	5 738	17,6

W żadnym z pozostałych zagranicznych rejestrów nie odnaleziono danych dotyczących liczby chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w Polsce, które mogłyby zostać użyte w dalszej analizie.

12.2.2.2. Dane sprzedażowe - TKI

W celu oszacowanie liczby pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w Polsce wykorzystano dane dotyczące wartości wykonywanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii: imatynibu, dazatynibu i nilotynibu [14, 15]. Od stycznia 2011 do czerwca 2012 raportowane dane dotyczyły jedynie wartości wykonywanych świadczeń dla poszczególnych substancji czynnych. Od lipca 2012 roku do lipca 2015 w raportach publikowanych przez NFZ znajdują się również informacje o liczbie refundowanych opakowań.

Kwoty z okresu styczeń 2011 – czerwiec 2012 przeliczono na liczbę sprzedanych mg przy uwzględnieniu cen za 1 mg substancji zgodnych z *katalogiem substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych* [51]. Uwzględnione ceny przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 56.
Koszt substancji czynnych wykorzystywanych w ramach programu lekowego z okresu kwiecień 2011 – czerwiec 2012

Substancja	IMA	NILO	DAZA
Koszt za 1 mg	0,75 zł	0,66 zł	4,86 zł

Dane z okresu lipiec 2012 – lipiec 2015 przeliczono na liczbę sprzedanych mg, biorąc pod uwagę liczbę sprzedanych opakowań oraz ich zawartość. Zużycie w okresie wykraczającym poza zakres danych NFZ (tj. od sierpnia 2015 do grudnia 2019) określono przez przeprowadzenie prognoz liniowych w oparciu o dostępne dane historyczne.

W danych dotyczących zużycia leków i szacowanej liczby pacjentów leczonych TKI zwraca uwagę wyraźnie niższa niż w innych latach konsumpcja imatynibu w roku 2014. Raportowana sytuacja wynika najprawdopodobniej z faktu, że w roku 2014 refundacją objęte zostały odpowiedniki preparatu oryginalnego imatynibu, co spowodowało istotne zmiany w sprzedaży tej substancji czynnej. W szczególności – z porównania danych sprzedażowych z okresu styczeń-listopad 2014 i styczeń – grudzień 2014 wynika, że korekta zużycia leku w grudniu 2014 sięgnęła niemal poziomu całej sprzedaży tego preparatu w tym roku kalendarzowym (łącznie zużycie preparatu oryginalnego w okresie styczeń – grudzień to 257 opakowań podczas gdy w danych z okresu styczeń-listopad jest to ponad 15 tys. opakowań). Trudno jest ocenić w jaki sposób faktycznie odbywała się dystrybucja imatynibu w roku 2014. Z tego powodu w prognozach zużycia tej substancji wykorzystano dane wyłącznie z okresu poprzedzającego refundację odpowiedników preparatu oryginalnego.

Ze względu na fakt, że imatynib jest stosowany nie tylko w CML, ale również w leczeniu zaawansowanego włókniakowmięśniaka guzowatego skóry, nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego oraz ostrej białaczki limfoblastycznej, całkowite zużycie jest wyższe od zużycia preparatu przez pacjentów z CML. Zgodnie z komunikatem DGL w okresie od lipca 2012 do grudnia 2013 roku imatynib sprzedawany był w dwóch opakowaniach: 60 tabletek po 100 mg oraz 30 tabletek po 400 mg. Biorąc pod uwagę dawkowanie imatynibu u pacjentów z CML określone w charakterystyce produktu leczniczego (400 mg/dobę dla fazy przewlekłej oraz 600 mg/dobę dla fazy akceleracji i kryzy blastycznej) stwierdzono, że wszyscy pacjenci z CML najprawdopodobniej stosowali opakowanie 400 mg po 30 tabletek. Wówczas pacjent w fazie przewlekłej przyjmuje jednorazowo całą zalecaną dawkę, podczas gdy przy stosowaniu opakowania 100 mg po 60 tabletek musiałby przyjmować lek w czterech tabletkach. Natomiast w przypadku pacjentów w fazie akceleracji i kryzy blastycznej bardziej prawdopodobne wydaje się być stosowanie jednej tabletki 400 mg i dwóch tabletek 100 mg niż sześciu tabletek 100 mg. W związku z powyższym, w dalszych obliczeniach wykorzystano zużycie imatynibu wyznaczone na podstawie liczby sprzedanych opakowań zawierających 30 tabletek po 400 mg, ponieważ zgodnie z powyższym rozumowaniem najprawdopodobniej każdorazowe przyjęcie dawki imatynibu wiąże się u pacjentów z CML zastosowaniem jednej tabletki 400 mg (i ewentualnie dodatkowo dwóch tabletek 100 mg każda). Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego możliwe jest zwiększenie dawki u pacjentów w fazie akceleracji i kryzy blastycznej z 600 mg do 800 mg. W takim przypadku najprawdopodobniej pacjenci przyjmują każdego dnia dwukrotnie tabletkę 400 mg. Od stycznia 2014 dostępne są preparaty generyczne imatynibu, które podobnie jak oryginalny produkt sprzedawane są w opakowaniach zawierających tabletki 100 mg lub 400 mg. W analizie przyjęto że także w przypadku tych preparatów pacjenci z CML najprawdopodobniej stosują opakowania zawierające tabletki 400 mg.

W przypadku dazatynibu i nilotynibu, zużycie wyznaczono przy uwzględnieniu wszystkich dostępnych opakowań poszczególnych preparatów. Dodatkowo, zużycie dazatynibu uwzględnione w obliczeniach i prognozach pomniejszone zostało o szacowane zużycie związane z terapią osób z ostrą białaczką limfatyczną. Liczbę pacjentów z ostrą białaczką limfatyczną określono w oparciu o dane NFZ i prognozy AOTMiT przedstawione w analizie weryfikacyjnej dla raportu dla dazatynibu we wskazaniu ostrej białaczki limfatycznej [52] (Tabela 57). W oparciu o dane o efektywności leku przyjęto, że pacjenci ze wskazaniem ostrej białaczki limfoblastycznej poddawani są terapii z zastosowaniem dazatynibu średnio przez 6 miesięcy [53] a także, że lek stosowany jest w tym wskazaniu w dawce 140 mg [16].

Tabela 57.
Liczba pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną – analiza weryfikacyjna dla dazatynibu [52]

Rok	Liczba pacjentów z ostrą białaczką limfatyczną	Źródło
2009	8	dane NFZ, za AWA – wartości nieużywane w obliczeniach
2010	11	
2011	24	Założenie własne, przyjęto stały przyrost liczby pacjentów w okresie 2010-2013
2012	36	
2013	49	dane NFZ, za AWA
2014	52	Prognoza AOTM, za AWA
2015	51	
2016	50	
2017	50	
2018	50	Założenie własne – wartość jak dla roku 2016
2019	50	

Na podstawie miesięcznych wielkości sprzedanych mg substancji czynnych wyznaczono zużycie danego leku w kolejnych latach. Otrzymane wartości przedstawiono poniżej.

Tabela 58.
Roczna liczba sprzedanych miligramów TKI w latach 2011-2015 (dane NFZ)

Rok	Imatynib ^a	Nilotynib	Dazatynib ^b	Dane
2011	200 861 795	39 328 890	7 090 195	wartość wykonanych świadczeń 01-12.2011
2012	225 668 795	59 682 538	7 846 850	wartość wykonanych świadczeń 01-06.2012, liczba zrefundowanych opakowań 07-12.2012
2013	252 997 920	79 806 944	8 692 870	liczba zrefundowanych opakowań 01-12.2013
2014	83 470 792	91 187 040	9 824 692	liczba zrefundowanych opakowań 01-12.2014
2015	247 178 574	106 080 657	10 863 780	liczba zrefundowanych opakowań 01-07.2015 + prognoza

a) tylko opakowania zawierające tabletki a 400 mg

b) z wyłączeniem szacowanego zużycia we wskazaniu ostrej białaczki limfoblastycznej

Na podstawie powyższych danych możliwe jest wyznaczenie liczby pacjentów leczonych, przy założeniu, że pacjenci przyjmują lek 365 dni w roku. Obliczenia przeprowadzono przy uwzględnieniu dawkowania leków na podstawie charakterystyk produktu leczniczego, czyli imatynib 400mg/dobę, dazatynib – średnio 104 mg/dobę (100 mg w CP i 140 mg w AP i BP), nilotynib 800 mg/dobę.

Tabela 34.
Liczba pacjentów leczonych średnio w ciągu roku – dane sprzedażowe – przewlekła białaczka szpikowa

Rok	Imatynib	Dazatynib	Nilotynib
2011	1376	187	135
2012	1546	207	204
2013	1733	229	273
2014	-	259	312
2015	1693	286	363

Na podstawie danych sprzedażowych określono liczbę pacjentów stosujących przeciętnie w danym roku preparaty dazatynib i nilotynib w terapii CML (liczba pacjentolat terapii) w okresie styczeń 2011-lipiec 2015. Następnie w oparciu o dane miesięczne historycznego zużycia leków prognozowana została konsumpcja tych preparatów w okresie sierpień 2015-grudzień 2019.

W tabeli poniżej przedstawione zostały wyniki obliczeń dla okresu objętego horyzontem czasowym niniejszej analizy.

Tabela 59.
Obliczenia – liczebność populacji pacjentów leczonych z zastosowaniem TKI

Kategoria wyniku	2017	2018	2019	
Pacjentolata – terapia TKI	IMA	2 418	2 594	2 770
	DAZA	352	384	415
	NILO	489	547	605
	Razem	3 260	3 525	3 790

12.2.2.3. Dane ekspertów

W celu oszacowania struktury populacji docelowej, przeprowadzono badanie ankietowe wśród 11 lekarzy ekspertów z dziedziny hematologii, leczących obecnie 1452 pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w Polsce. Eksperci, w ramach ankiety, odpowiadali na pytania dotyczące liczebności pacjentów aktualnie leczonych, zależnie od sposobu leczenia, obecności mutacji T315I, etc. Ankiety zawierały również pytania dotyczące przypuszczalnej liczby pacjentów z populacji docelowej w Polsce. Wyniki ankiet wykorzystane w niniejszej analizie zostały w sposób zagregowany przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 60.
Wyniki ankiet

Pytanie	Warianty	Suma	Zakres odpowiedzi
Ocena liczebności populacji pacjentów z CML w Polsce	Pacjenci po niepowodzeniu 3 TKI	110 ^{a)}	30 – 200
	Pacjenci z mutacją T315I	38	10 – 75
Ocena liczebności populacji pacjentów z CML w Polsce, u których zastosowany byłby ponatinib	Pacjenci po niepowodzeniu 3 TKI	63	20 – 150
	Pacjenci z mutacją T315I	30	5 - 70
Liczba pacjentów obecnie leczonych w badanych ośrodkach	IMA I linia	933	20 - 130
	DAZA II linia	162	5 - 40
	NILO II linia	177	0 - 46
	DAZA III linia	80	0 - 18
	NILO III linia	72	1 - 19
	Inne	24	0 - 4
Liczba pacjentów obecnie leczonych w badanych ośrodkach, u których zastosowany byłby ponatinib	IMA I linia	6	0 - 5
	DAZA II linia	18	0 - 14
	NILO II linia	20	0 - 16
	DAZA III linia	36	0 - 14
	NILO III linia	36	0 - 12
	Inne	15	0 - 3
Liczba pacjentów obecnie leczonych w badanych ośrodkach w zależności od obecności mutacji T315I i niepowodzenia kolejnych TKI	Pacjenci z T315I po niepowodzeniu 1-go TKI	6	0 - 2
	Pacjenci bez T315I po niepowodzeniu 2-go TKI	86	0 - 37
	Pacjenci z T315I po niepowodzeniu 2-go TKI	5	0 - 2
	Pacjenci bez T315I po niepowodzeniu 3-go TKI	61	0 - 25
	Pacjenci z T315I po niepowodzeniu 3-go TKI	6	0 - 3
Liczba pacjentów obecnie leczonych w badanych ośrodkach w zależności od obecności mutacji T315I i niepowodzenia kolejnych TKI, u których zastosowany byłby ponatinib	Pacjenci z T315I po niepowodzeniu 1-go TKI	5	0 - 2
	Pacjenci bez T315I po niepowodzeniu 2-go TKI	20	0 - 18
	Pacjenci z T315I po niepowodzeniu 2-go TKI	3	0 - 1
	Pacjenci bez T315I po niepowodzeniu 3-go TKI	43	0 - 25
	Pacjenci z T315I po niepowodzeniu 3-go TKI	6	0 - 3
Liczba pacjentów leczonych w badanych ośrodkach, którzy rozpoczęli leczenie w ciągu ostatnich 12 miesięcy	IMA I linia	98	4 - 20
	DAZA II linia	35	1 - 10
	NILO II linia	38	0 - 12
	DAZA III linia	22	0 - 7
	NILO III linia	24	0 - 8
	Inne	10	0 - 2
Liczba pacjentów leczonych w badanych ośrodkach, którzy rozpoczęli leczenie w ciągu ostatnich 12 miesięcy, u których zastosowany byłby ponatinib	IMA I linia	0	0 - 0
	DAZA II linia	2	0 - 2
	NILO II linia	2	0 - 2

	DAZA III linia	8	0 - 4
	NILO III linia	6	0 - 4
	Inne	7	0 - 2
Obecny rozkład populacji pacjentów zw. na fazy choroby	CP	89,2% ^{b)}	-
	AP	4,6% ^{b)}	-
	BP	6,2% ^{b)}	-

a) wartość średnia po usunięciu jednego, znacząco odstającego wyniku,

b) wartość odpowiednio przeliczona na potrzeby analizy.

12.2.2.4. Dane epidemiologiczne – mutacja T315I u pacjentów z CML

Populację docelową niniejszej analizy stanowią również pacjenci z CML, u których występuje oporność na leczenie TKI związaną z obecnością mutacji T315I. W celu określenia odsetka pacjentów z obecnością mutacji T315I wśród wszystkich pacjentów z CML 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 16 lipca 2015 roku.

Tabela 61.

Strategia wyszukania danych dotyczących występowania mutacji T315I u pacjentów z CML.

Lp.	Zapytanie	Liczba wyników
#1	(((((incidence OR abundance OR morbidity OR prevalence OR frequency))) AND (((("CGL" OR "CML" OR ("chronic" AND ("myelocytic" OR "myelogenous" OR "myeloid" OR "granulocytic" OR "Philadelphia-Positive" OR "Philadelphia Positive" OR "Ph1-Positive" OR "Ph1 Positive") AND ("leukemia" OR "leukaemia" OR "leukemias" OR "leukaemias"))))))))	5150
#2	T315I	552
#3	#1 AND #2	54

Data wyszukania: 15 lipca 2015 roku

W wyniku przeprowadzonego przeszukania zidentyfikowano 54 pozycje, z czego po dokonaniu wstępnej selekcji na poziomie tytułów i abstraktów, do analizy pełnych tekstów włączono 19 publikacji. Powyższa selekcja umożliwiła identyfikację przeglądu systematycznego Ursan 2015 [54]. W przeglądzie tym oceniono częstość występowania mutacji T315I u ogółu pacjentów poddawanych leczeniu TKI (odrębnie IMA, DAZA i NILO), podczas gdy w poszczególnych badaniach wskazywano wyłącznie odsetki pacjentów, u których zdiagnozowano mutacje w określonych sytuacjach - przede wszystkim – oporności na TKI. Należy zwrócić uwagę, że określenie częstości występowania wśród pacjentów oporności na leczenie może być utrudnione (pacjenci aktualnie poddawani leczeniu TKI w Polsce są grupą niejednorodną – część z nich leczona jest już wiele lat, część dopiero rozpoczyna terapię). Z tego powodu metodyka określania odsetka pacjentów z mutacją T315I zastosowana w odnalezionym przeglądzie Ursan 2015 wydaje się umożliwiać ocenę liczby pacjentów z tą mutacją

w Polsce w sposób bardziej wiarygodny. Odsetek pacjentów poddanych terapii IMA, u których zdiagnozowano mutację T315I w metaanalizie przeprowadzonej w ramach tego przeglądu określony został na 1,17%, natomiast wśród osób poddanych terapii DAZA i NILO jest to odpowiednio 1,94% i 0%. W przypadku pacjentów z opornością na TKI odsetek ten w poszczególnych badaniach wynosił 0-33,3% (średnia ważona z wszystkich badań: TKI ogółem: 4,9%, IMA: 3,5%, DAZA: 5,0%, NILO: 1,4%).

Zweryfikowano ponadto dane z badań włączonych do analizy klinicznej (badania dla alloSCT, ponieważ w badaniach dla ponatinibu częstość występowania T315I ze względu na charakterystykę interwencji mogła być istotnie zawyżona).

W badaniach klinicznych z analizy klinicznej [1] odsetek pacjentów z mutacją T315I był wyższy, niż w pozostałych opracowaniach. Może to wynikać z faktu, że publikacje te oceniały pacjentów z opornością na wiele linii leczenia – pacjentów, co do których zdecydowano o alloSCT, co zwiększa prawdopodobieństwo, że u pacjenta wystąpiła mutacja (u pacjentów bez mutacji szansa powodzenia terapii TKI i odsunięcie w czasie konieczności przeszczepu jest znacznie wyższa). Dane te nie są zatem reprezentatywne w odniesieniu do ogólnej populacji z CML / ogółu leczonych TKI.

Tabela 62.
Częstość występowania mutacji T315I – badania i przegląd systematyczny

Badanie	Lek / linia terapii	Liczba pacjentów badanych	Liczba mutacji T315I	T315I - odsetek	Badana populacja	Państwo
Badania z Medline						
Bagadi 2011 [55]	TKI	24	3	12,5%	pacjenci z opornością na TKI	Indie
Branford 2002 [56]	IMA	3	26	11,54%	pacjenci z opornością lub nawrotem po IMA	Australia
Celik 2015 [57]	IMA	11	43	25,58%	pacjenci z niepowodzeniem IMA	Turcja
Chahardouli 2013 [58]	IMA	4	60	6,67%	pacjenci z opornością na IMA	Iran
Cortes 2007 [59]	IMA / I linia	112	10	8,83%	pacjenci z opornością na IMA	USA
	DAZA / II linia	56	1	1,79%		
	NILO / II linia	54	1	1,85%		
	DAZA / III linia	15	0	0%		
	NILO / III linia	3	1	33,3%		
Elias 2014 [60]	IMA / I linia	9	125	7,20%	pacjenci poddani terapii IMA	Malezja
Hochhaus 2013 [61], ENEST	IMA / I linia	237	3	1,27%	pacjenci poddani leczeniu I linii TKI	>20 państw UE
	NILO / I linia	443	5	1,13%		
Hughes 2015 [62], DASISION	IMA / I linia	194	0	0,00%	pacjenci z opornością lub niedostateczną odpowiedzią na TKI	>30 państw
	DAZA / I linia	169	11	6,51%		
Jabbour 2006 [63]	IMA / I linia	9	2	22,22%	pacjenci po niepowodzeniu terapii IMA poddani przeszczepowi szpiku	USA
Kagita 2014 [64]	IMA	63	12	19,05%	pacjenci z opornością na IMA	Indie

Badanie	Lek / linia terapii	Liczba pacjentów badanych	Liczba mutacji T315I	T315I - odsetek	Badana populacja	Państwo
Kantarjian 2012 [65], DASISION	IMA / I linia	64	0	0,00%	pacjenci, którzy przegrali terapię w badaniu	>30 państw
	DAZA / I linia	59	7	11,86%		
Lewandowski 2009 [66]	IMA	251	8	3,26%	pacjenci z opornością na IMA	Polska
Malcikova 2013 [67]	TKI	26	8	30,77%	pacjenci z opornością na leczenie TKI (do IV linii leczenia)	Czechy
Ono 2011 [68]	IMA	43	8	18,60%	pacjenci z opornością na IMA	Japonia
Qin 2011 [69]	IMA	127	7	5,51%	pacjenci z opornością na IMA	Chiny
Shen 2013 [70]	IMA	112	7	6,25%	pacjenci z opornością na IMA	Chiny
Soverini 2006 [71]	IMA	251	8	3,19%	pacjenci z opornością na IMA	Włochy
Willis 2005 [72]	-	66	8	12,12%	pacjenci przed leczeniem IMA, 77% w AP/BP	USA
Ursan 2015 [54]	IMA	1 277	15	1,17%	pacjenci poddani leczeniu IMA	Metaanaliza
	DAZA	360	7	1,94%	pacjenci poddani leczeniu DAZA	
	NILO	61	0	0,00%	pacjenci poddani leczeniu NILO	
Badania odnalezione na potrzeby analizy klinicznej						
Breccia 2010 [73]	alloSCT	12	3	25,0%	pacjenci z opornością na IMA, kierowani na przeszczep. Ocena mutacji bezpośrednio przed przeszczepem	Włochy
Jabbour 2011 [74]	alloSCT	47	4	8,51%	pacjenci z opornością na IMA + max 2 TKI poddani alloSCT	USA
Nair 2015 [75]	alloSCT	51	2	3,92%	pacjenci z opornością na IMA + max 1 TKI poddani alloSCT	Kanada

W ramach niniejszej analizy podjęto próbę oszacowania liczebności pacjentów z mutacją T315I. W odnalezionym przeglądzie systematycznym Ursan 2015 częstość tej mutacji określona została na 1,17% wśród wszystkich pacjentów, którzy leczeni byli imatynibem i 1,94% pacjentów, którzy leczeni byli dazatynibem. W metaanalizie dla terapii nilotynibem uzyskano wynik 0%, co jednak wydaje się być wartością zanizoną. Z tego powodu dla oceny częstości występowania mutacji T315I u pacjentów, u których zastosowano NILO wykorzystano częstość tej mutacji u pacjentów poddanych terapii DAZA (1,94%) i relację częstości występowania mutacji u pacjentów z opornością na NILO i DAZA (tj. 1,4% do 5,0%, por. 12.2.2.4) uzyskując wartość 0,54%.

W obliczeniach wykorzystano dane o pacjentolatach terapii TKI w dowolnej linii leczenia. Przeprowadzone obliczenia zamieszczone zostały w tabeli poniżej.

Tabela 63.
Liczba pacjentów z mutacją T315I – oszacowania w oparciu o przegląd Ursan 2015

Kategoria pacjentów	Liczba pacjentolat	Częstość mutacji T315I	Liczba pacjentów z mutacją T315I
IMA I linia	2418	1,17%	28
DAZA II linia	244	1,94%	5
NILO II linia	338	0,54%	2
DAZA III linia	109	1,94%	2
NILO III linia	151	0,54%	1
Razem – pacjenci z T315I	-	-	38

Odrębne oszacowanie liczby pacjentów z mutacją T315I przeprowadzono w oparciu o dane pochodzące z ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów. Zgodnie z uzyskanymi informacjami, w ośrodkach ankietowanych ekspertów w Polsce 17 osób miało zdiagnozowaną mutację T315I, co przekłada się na 1,17% całej populacji z CML objętej opieką w tych ośrodkach. Zastosowanie odsetka 1,17% do wyznaczonej liczby pacjentolat w terapii w analizie prowadzi do wyniku na poziomie 38 pacjentów (Tabela 64).

Tabela 64.
Liczba pacjentów z mutacją T315I – oszacowania w oparciu o ankiety

	Ogółem leczenia	Częstość występowania mutacji T315I	Z mutacją T315I
Liczba pacjentów uwzględnionych w ankietach	1452	1,17%	17
Liczba pacjentów w Polsce	3260	-	38

W ramach badania ankietowego grupa ekspertów odpowiadała także na pytanie o przypuszczalną liczebność populacji pacjentów z mutacją T315I w Polsce. Średnia wszystkich odpowiedzi wynosi 38 pacjentów, a zatem potwierdza wynik poprzedniego podejścia (Tabela 60).

W ramach przeszukania dostępnych publikacji dotyczących mutacji T315I odnaleziono jedno polskie badanie Lewandowski 2009 [66], w którym oceniano częstość występowania mutacji T315I u pacjentów z CML. W badaniu tym ocenie występowania mutacji T315I poddawani byli pacjenci z niedostateczną odpowiedzią na leczenie z 15 polskich ośrodków. W ciągu 8 miesięcy trwania projektu zdiagnozowane zostały tylko 3 przypadki wystąpienia tej mutacji.

Należy zauważyć, że oszacowana populacja docelowa – średnio 146 pacjentów jest populacją docelową ponatinibu tylko w zakresie jego ogólnego wskazania – tj. sytuacji niepowodzenia leczenia innymi TKI lub występowania mutacji T315I. Faktycznie, populacja w której mógłby być zastosowany ponatinib jest istotnie mniej liczna ze względu na ograniczenia wynikające z przeciwwskazań dla leku i stanu zdrowia pacjentów. W szczególności – pacjenci, u których oporność na dostępne w Polsce TKI

zdiagnozowano w odległym horyzoncie – choć formalnie spełniają ogólne wskazanie do ponatinibu, mogą w momencie objęcia go refundacją pozostawać w stanie, w którym zastosowanie kolejnej linii leczenia może być niecelowe. W analizie odstąpiono jednak od określania, jaka część pacjentów z wyróżnionej powyżej populacji spełnia szczegółowe kryteria kwalifikacji do programu lekowego. Za ograniczenie liczby pacjentów, którzy stosować będą mogli ponatinib odpowiada przyjęty poziom rozpowszechnienia terapii. W ocenie skali zastosowania ponatinibu wśród pacjentów spełniających ogólne kryteria refundacji leku ankietowani eksperci uwzględnili możliwe ograniczenia zastosowania ponatinibu.

12.3. Szablon ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów

1. Proszę wskazać, jaka jest według Pani/Pana oceny liczebność następujących grup pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową **w Polsce?**

Terapia	Liczba pacjentów ogółem	Liczba pacjentów, u których w przypadku dostępności byłby zastosowany ponatinib zamiast obecnej terapii
Pacjenci po niepowodzeniu 3 TKI		
Pacjenci z mutacją T315I		

2. Ilu pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową **w Pani/Pana ośrodku** jest obecnie leczonych następującymi opcjami terapeutycznymi (proszę wskazać liczbę pacjentów, nie odsetki)?
Proszę wskazać u jakiej części pacjentów z tej grupy zamiast wskazywanego postępowania leczniczego zastosowany byłby ponatinib przy założeniu jego dostępności u chorych, u których zastosowanie innych TKI nie ma uzasadnienia klinicznego?

Terapia	Liczba pacjentów w ośrodku	Liczba pacjentów, u których w przypadku dostępności byłby zastosowany ponatinib <u>zamiast obecnej terapii</u>
Imatinib		
Dazatynib – II linia		
Nilotynib – II linia		
Dazatynib – III linia		
Nilotynib – III linia		
Leki inne niż TKI - pacjenci bez mutacji T315I – nazwa leku:		

Terapia	Liczba pacjentów w ośrodku	Liczba pacjentów, u których w przypadku dostępności byłby zastosowany ponatinib <u>zamiast obecnej terapii</u>
Leki inne niż TKI - pacjenci bez mutacji T315I – nazwa leku:		
Leki inne niż TKI - pacjenci z mutacją T315I – nazwa leku:		
Leki inne niż TKI - pacjenci z mutacją T315I – nazwa leku:		

3. Proszę wskazać co jest aktualnie stosowane w Pani/Pana ośrodku w populacji pacjentów niekwalifikujących się do leczenia drugim TKI drugiej generacji oraz u pacjentów po niepowodzeniu 3 TKI i populacji z mutacją wykrytą na poszczególnych etapach postępowania terapeutycznego?

Linia leczenia	Opcja terapeutyczna
Pacjenci <u>bez mutacji</u> T315I po niepowodzeniu* 2-go TKI	
Pacjenci <u>z mutacją</u> T315I po niepowodzeniu* 2-go TKI	
Pacjenci <u>bez mutacji</u> T315I po niepowodzeniu* 3-go TKI	
Pacjenci <u>z mutacją</u> T315I po niepowodzeniu* 3-go TKI	

* nieskuteczność, nietolerancja

4. Proszę wskazać, jaka jest według Pani/Pana oceny liczebność następujących grup pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w Pani/Pana ośrodku (tabela)? Proszę wskazać u jakiej części pacjentów z tej grupy zamiast wskazywanego postępowania leczniczego zastosowany byłby ponatinib przy założeniu jego dostępności u chorych, u których zastosowanie innych TKI nie ma uzasadnienia klinicznego?

Linia leczenia	Liczba pacjentów ogółem	Liczba pacjentów, u których w przypadku dostępności byłby zastosowany ponatinib <u>zamiast obecnej terapii</u>
Pacjenci <u>z mutacją</u> T315I po niepowodzeniu* 1-go TKI		
Pacjenci <u>bez mutacji</u> T315I po niepowodzeniu* 2-go TKI		
Pacjenci <u>z mutacją</u> T315I po niepowodzeniu* 2-go TKI		
Pacjenci <u>bez mutacji</u> T315I po niepowodzeniu* 3-go TKI		

Linia leczenia	Liczba pacjentów ogółem	Liczba pacjentów, u których w przypadku dostępności byłby zastosowany ponatinib <u>zamiast obecnej terapii</u>
----------------	-------------------------	--

Pacjenci z mutacją T315I po niepowodzeniu* 3-go TKI

* nieskuteczność, nietolerancja

5. Ilu pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w Pani/Pana ośrodku rozpoczęło leczenie z zastosowaniem poszczególnych opcji terapeutycznych w czasie ostatnich 12 miesięcy? Proszę wskazać u jakiej części pacjentów z tej grupy (proszę wpisać liczbę) zamiast wskazywanego postępowania leczniczego zastosowany byłby ponatinib przy założeniu jego dostępności u chorych, u których zastosowanie innych TKI nie ma uzasadnienia klinicznego?

Terapia	Liczba pacjentów w ośrodku	Liczba pacjentów, u których w przypadku dostępności byłby zastosowany ponatinib <u>zamiast obecnej terapii</u>
Imatinib		
Dazatynib – II linia		
Nilotynib – II linia		
Dazatynib – III linia		
Nilotynib – III linia		
Leki inne niż TKI - pacjenci bez mutacji T315I – nazwa leku:		
.....		
Leki inne niż TKI - pacjenci bez mutacji T315I – nazwa leku:		
.....		
Leki inne niż TKI - pacjenci z mutacją T315I – nazwa leku:		
.....		
Leki inne niż TKI - pacjenci z mutacją T315I – nazwa leku:		
.....		

6. Jaki jest rozkład populacji pacjentów leczonych w poszczególnych liniach z podziałem na fazy przewlekłej białaczki szpikowej **w Pani/Pana ośrodku** w chwili gdy zadajemy to pytanie?

Linia leczenia	Faza przewlekła (CP)	Faza akceleracji (AP)	Faza kryzy blastycznej (BP)	Razem (CP + AP + BP)
I linia TKI*	imatinib			100%

Linia leczenia	Faza przewlekła (CP)	Faza akceleracji (AP)	Faza kryzy blastycznej (BP)	Razem (CP + AP + BP)
II linia TKI**	nilotinib			100%
	dasatynib			100%
III linia TKI***	nilotinib			100%
	dasatynib			100%
BSC****	HU; INF; inne			100%

* pacjenci leczeni imatynibem **w tym** włączeni do leczenia imatynibem w ciągu ostatniego miesiąca

** pacjenci leczeni nilotinibem lub dasatynibem jako **pierwszym** z kolei TKI drugiej generacji **w tym** pacjenci z rozpoznaną progresją/ nietolerancją w trakcie leczenia imatynibem, którzy w ciągu ostatniego miesiąca zostali włączeni do leczenia nilotinibem lub do leczenia dasatynibem;

*** pacjenci leczeni nilotinibem lub dasatynibem jako **drugim** z kolei TKI drugiej generacji **w tym** pacjenci z rozpoznaną progresją/ nietolerancją w trakcie leczenia nilotinibem, którzy w ciągu ostatniego miesiąca zostali włączeni do leczenia dasatynibem **oraz** pacjenci z rozpoznaną progresją/ nietolerancją w trakcie leczenia dasatynibem, którzy w ciągu ostatniego miesiąca zostali włączeni do leczenia nilotinibem;

**** pacjenci **dotychczas** leczeni nilotinibem lub dasatynibem jako **drugim** TKI drugiej generacji z rozpoznaną progresją/ nietolerancją w trakcie leczenia, którzy zostali wyłączeni z programu i otrzymują inne niż TKI leczenie (hydroksymocznik, interferon, inne możliwe leczenie w tym przeszczepienie)