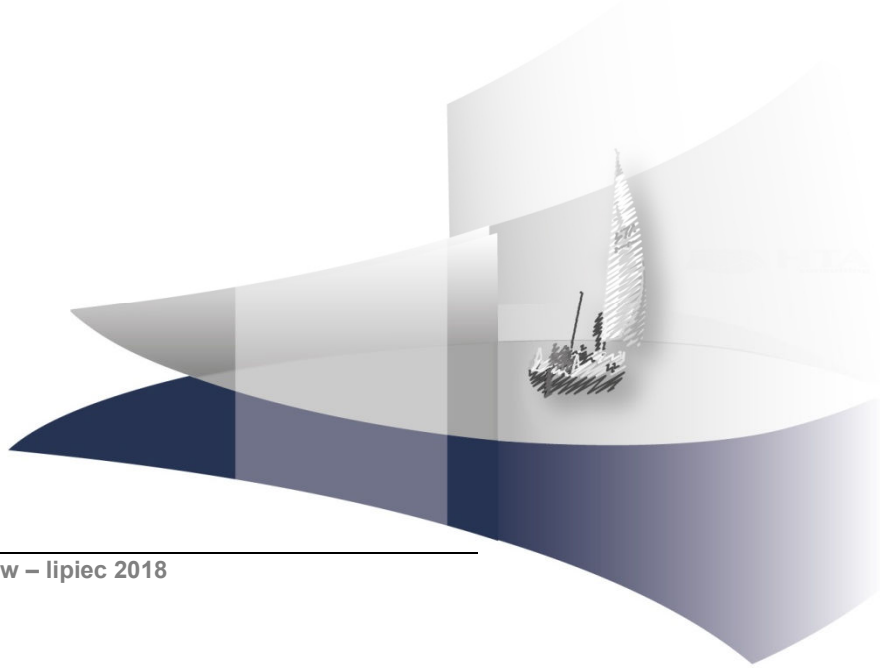
ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

MIDOSTAURYNA (RYDAPT®) W TERAPII NOWO ROZPOZNANEJ OSTREJ BIAŁACZKI SZPIKOWEJ Z OBECNOŚCIĄ MUTACJI GENU FLT3

Wersja 1.0

[redacted]



Kraków – lipiec 2018

HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 30 lipca 2018

Kierownik projektu: [redacted]

Autorzy:

[redacted]	koordynacja prac, metodyka analizy, analiza danych, opracowanie dokumentu tekstowego, opracowanie pliku obliczeniowego
[redacted]	metodyka analizy, analiza danych, opracowanie dokumentu tekstowego, opracowanie pliku obliczeniowego
[redacted]	metodyka analizy, analiza danych

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

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

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:

Novartis Poland Sp. z o.o.

Ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[redacted]

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW 5

STRESZCZENIE 7

1. WPROWADZENIE DO ANALIZY 10

1.1. Cel analizy 10
1.2. Problem zdrowotny 10
1.3. Stan aktualny 11
1.4. Interwencja oceniana 18
1.5. Założenia analizy 18
1.6. Projekt programu lekowego 20
1.7. Grupa limitowa 21
1.8. Instrument dzielenia ryzyka 22

2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE 23

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy 23
2.2. Forma analizy 24
2.3. Perspektywa analizy 24
2.4. Horyzont czasowy analizy 24
2.5. Populacja docelowa 24
2.6. Rozpowszechnienie leków w populacji docelowej – scenariusz istniejący 26
2.7. Zastępowanie interwencji przez midostaurynę w scenariuszu nowym 28
2.8. Dawkowanie leków 30
2.9. Zużycie zasobów 32
2.10. Koszty 36
2.11. Analiza wrażliwości 39

3. WYNIKI ANALIZY 41

3.1. Populacja docelowa 41
3.2. Scenariusz istniejący 42
3.3. Scenariusz nowy 43
3.4. Wydatki inkrementalne 45
3.5. Podsumowanie 47

4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA 48

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych 48

4.2. Aspekty etyczne i społeczne 48

5. PODSUMOWANIE 50

6. WNIOSKI 51

7. OGRANICZENIA 52

8. DYSKUSJA 54

9. BIBLIOGRAFIA 57

10. SPIS TABEL 59

11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA 61

ANEKS A. 63

A.1. Analiza wrażliwości 63

A.2. Populacja docelowa 68

A.3. Badanie ankietowe 78

INDEKS SKRÓTÓW

alloHSCT	Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych *(Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation)*
AML	Ostra białaczka szpikowa *(Acute Myeloid Leukemia)*
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AraC	Cytarabina
autoHSCT	Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych *(Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation)*
BIA	Analiza wpływu na budżet *(Budget Impact Analysis)*
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLAG-M	Kladrybina + cytarabina + mitoksantron
CUA	Analiza kosztów-użyteczności *(Cost-Utility Analysis)*
DA	Daunorubicyna + cytarabina
DAC	Daunorubicyna + cytarabina + kladrybina
DNR	Daunorubicyna
G-CSF	Czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów *(Granulocyte-Colony Stimulating Factor)*
GUS	Główny Urząd Statystyczny
GVHD	Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi *(Graft-Versus-Host Disease)*
HD AraC	Cytarabina w wysokich dawkach
HSCT	Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych *(Hematopoietic Stem Cell Transplantation)*
IDA	Idarubicyna
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów

MIDO	Midostauryna
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych *(National Institute for Health and Clinical Excellence)*
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PALG	Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych *(Polish Adult Leukemia Group)*
RSS	Umowa podziału ryzyka *(Risk Sharing Scheme)*

STRESZCZENIE

Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych midostauryny (Rydapt®) w terapii kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii indukującej dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (AML ang. *acute myeloid leukaemia*) z udokumentowaną obecnością mutacji genu FLT3 (wewnątrztandemowa duplikacja (ITD, ang. *internal tandem duplication*) lub mutacja w obrębie domeny kinazy tyrozynowej (TKD, ang. *tyrosine kinase domain*)).

Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia oraz MZ, Ministerstwo Zdrowia) oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (w przypadku współpłacenia za leki). Ze względu na zakładany sposób finansowania preparatu Rydapt® oraz obowiązujący sposób finansowania uwzględnionych interwencji nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za rozważane technologie medyczne (za wyjątkiem kosztów ponoszonych w pierwszym roku po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych). Uwzględniono 3 letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2019 roku. W analizie założono, że midostauryna będzie finansowana w ramach programu lekowego *Midostauryna w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.0)*.

Populację docelową analizy stanowią kwalifikujący się do intensywnej chemioterapii indukującej dorośli pacjenci z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową z udokumentowaną obecnością mutacji genu FLT3. Liczebność populacji docelowej wyznaczono kompilując dane z odnalezionych publikacji, rejestrów polskich i zagranicznych oraz ankiet przeprowadzonych wśród klinicystów zajmujących się leczeniem białaczki w Polsce.

W scenariuszu istniejącym pacjenci na etapie leczenia indukującego będą leczeni schematami DA (daunorubicyna + cytarabina) lub DAC (daunorubicyna + cytarabina + kladrybina), natomiast na etapie leczenia konsolidującego HD AraC (cytarabina w wysokich dawkach). Rozpowszechnienie midostauryny w scenariuszu nowym, zakładającym podjęcie pozytywnej decyzji refundacyjnej, określono na podstawie przewidywań ekspertów biorących udział w przeprowadzonym badaniu ankietowym. Midostauryna, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, stosowana będzie w skojarzeniu ze schematem DA w ramach leczenia indukcyjnego, w skojarzeniu HD AraC w chemioterapii konsolidującej, a następnie jako monoterapia w leczeniu podtrzymującym.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty kwalifikacji do terapii MIDO;
- koszty leczenia indukcyjnego, konsolidującego, podtrzymującego oraz leczenia po niepowodzeniu terapii pierwszej linii;
- koszty leków;
- koszty transplantacji komórek hematopoetycznych;
- koszty postępowania terapeutycznego po HSCT;
- koszt opieki paliatywnej;
- koszty opieki medycznej w remisji i przy niepowodzeniu leczenia.

W scenariuszu aktualnym założono, że midostauryna nie jest finansowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. W scenariuszu nowym założono, że midostauryna będzie refundowana w ramach programu lekowego od 1 stycznia 2019 roku.

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 prognozowanym i aktualnym.

[redacted]

[redacted]

Wyniki

Populacja

[redacted]

[redacted]

Wydatki inkrementalne

[redacted]

[redacted]

Scenariusz istniejący

[redacted]

Scenariusz nowy

[redacted]

[redacted]

Wnioski końcowe

[redacted]

[redacted].

1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia oraz MZ, Ministerstwo Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych midostauryny (Rydapt®) w terapii kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii indukującej, dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (AML ang. *acute myeloid leukaemia)* z udokumentowaną obecnością mutacji genu FLT3 (wewnątrztandemowa duplikacja (ITD, ang. *internal tandem duplication*) lub mutacja w obrębie domeny kinazy tyrozynowej (TKD, ang. *tyrosine kinase domain*)).

1.2. Problem zdrowotny

Ostra białaczka szpikowa (AML, ang. *acute myeloid leukemia*, ICD–10: C92.0), określana również jako ostra białaczka nielimfoblastyczna (ANLL, ang. *acute non-lymphoblastic leukemia*), jest nowotworem złośliwym układu białokrwinkowego, który powstaje wskutek proliferacji klonu transformowanych komórek wywodzących się z linii mieloidalnej (wczesnych stadiów mielopoezy). Przyczyną tego zjawiska są mutacje na poziomie hematopoetycznych komórek macierzystych lub komórek progenitorowych, które prowadzą do akumulacji niedojrzałych komórek mieloidalnych na różnych etapach różnicowania [1].

Białaczki dzielą się na szpikowe oraz limfocytowe, a dodatkowo ze względu na przebieg białaczki dzieli się na ostre oraz przewlekłe. Białaczki szpikowe stanowią prawie połowę (47%) białaczek ogółem, z czego około ¾ przypadków (około 76%) to AML. W ogólnej liczbie zachorowań na białaczki AML stanowi 36% [1].

AML charakteryzuje się obecnością nieprawidłowo zróżnicowanych komórek układu krwiotwórczego w szpiku kostnym, krwi obwodowej oraz innych tkankach. Niekontrolowany wzrost i rozwój prekursorów komórek mieloidalnych prowadzi do zaburzeń hematopoezy (tj. procesu powstawania i różnicowania się komórek krwi) oraz niewydolności szpiku kostnego. Dochodzi do powstawania niedojrzałych komórek blastycznych, których akumulacja w szpiku kostnym hamuje powstawanie prawidłowych komórek krwi. Brak dojrzałych komórek hematopoetycznych prowadzi do pojawienia się niedokrwistości, trombocytopenii i neutropenii. AML może rozwijać się *de novo* (około 80% przypadków) lub w wyniku progresji innej choroby, czy narażenia na czynniki cytotoksyczne (wtórna AML) [1].

Wstępne rozpoznanie AML opiera się na objawach klinicznych oraz wynikach badań morfologicznych krwi obwodowej i biopsji aspiracyjnej szpiku kostnego. Według klasyfikacji WHO z 2016 roku głównym kryterium rozpoznania AML jest odsetek komórek blastycznych we krwi obwodowej lub szpiku kostnym wynoszący ≥20%. Wyjątkiem są niektóre zmiany cytogenetyczne, które umożliwiają rozpoznanie bez względu na odsetek komórek blastycznych w szpiku. W celu szczegółowego rozpoznania, umożliwiającego dobór leczenia zaleca się wykonanie badań cytogenetycznych i molekularnych oraz fenotypowania [1].

Istotną rolę w diagnozowaniu, określaniu rokowania oraz leczeniu AML odgrywają aberracje chromosomowe, w szczególności mutacje w genie FLT3 (locus 13q12) kodującym receptorową kinazę tyrozynową FLT3 (ang. *fms-like tyrosine kinase 3*). Kinazy tyrozynowe odpowiadają za fosforylację białek zaangażowanych w przekazywanie sygnałów komórkowych. Po połączeniu receptora FLT3 z odpowiednim ligandem dochodzi do aktywacji wewnątrzkomórkowej ścieżki sygnałowej regulującej proliferację oraz różnicowanie komórek. W warunkach fizjologicznych ekspresja genu FLT3 zanika w trakcie różnicowania komórek, jednak u pacjentów z AML często obserwuje się stałą aktywację receptora FLT3, której przyczyną najczęściej jest wewnątrztandemowa duplikacja (ITD, ang. *internal tandem duplication*) lub mutacja w obrębie domeny kinazy tyrozynowej (TKD, ang. *tyrosine kinase domain*) [1].

W celu wykrycia i określenia mutacji w genie FLT3 wykorzystuje się badania molekularne (reakcję multipleks PCR, trawienie enzymami restrykcyjnymi oraz techniki elektroforetyczne) DNA izolowanego z komórek szpiku oraz komórek krwi obwodowej. Ponadto, aby potwierdzić otrzymany wynik wykonuje się sekwencjonowanie DNA [1].

Mutacje w obrębie genu FLT3, występują u około 30% przypadków AML, w tym:

- podtyp mutacji FLT3-ITD występuje u około 15–35% pacjentów z AML,
- podtyp mutacji FLT3-TKD występuje u około 5–10% chorych na AML [1].

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [1].

1.3. Stan aktualny

Obecnie zaleca się, aby pacjenci z AML byli w miarę możliwości leczeni w ramach prowadzonych badań klinicznych [1].

W przypadku braku dostępu do badań klinicznych, według wszystkich odnalezionych wytycznych, zalecaną terapią indukującą w I linii leczenia ostrej białaczki szpikowej jest chemioterapia, której podstawą jest antybiotyk antracyklinowy (daunorubicyna, idarubicyna lub mitoksantron) podawany w skojarzeniu z cytarabiną. Ponadto wytyczne PTOK oraz NCCN zalecają stosowanie kladrybiny w skojarzeniu z cytarabiną oraz daunorubicyną (schemat DAC) w leczeniu indukującym u pacjentów

poniżej 60. roku życia. CCO nie zaleca kladrybiny w terapii pacjentów z ostrą białaczką szpikową. Pozostałe organizacje nie odnoszą się do stosowania kladrybiny w leczeniu indukującym [1].

W leczeniu konsolidującym zaleca się stosowanie cytarabiny w wysokiej dawce lub cytarabiny w skojarzeniu z antracykliną, a następnie przeprowadzenie alloHSCT [1].

Leczenie podtrzymujące nie jest aktualnie standardem postępowania – nie uwzględniono go w żadnym z dokumentów z wytycznymi, oprócz dokumentu NICE wydanego dla terapii midostauryną (opisany w akapicie poniżej) [1].

W leczeniu ostrej białaczki szpikowej u pacjentów z mutacją FLT3 NICE (2018), NCCN (2018), AHS HTT (2017) oraz ELN (2017) w ramach terapii indukującej zalecają stosowanie cytarabiny w skojarzeniu z daunorubicyną oraz midostauryną, natomiast jako terapii konsolidującej wysokie dawki cytarabiny w skojarzeniu z midostauryną. Ponadto NICE zaleca także stosowanie midostauryny w monoterapii w ramach terapii podtrzymującej. Pozostałe wytyczne zostały opublikowane przed datą rejestracji midostauryny, co jest prawdopodobną przyczyną jej braku w treści zaleceń. [1].

1.3.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce

W Polsce w ramach katalogu C obwieszczenia refundacyjnego aktualnie refundowane są leki zalecane przez większość wytycznych praktyki klinicznej tj. cytarabina, idarubicyna i kladrybina. Natomiast daunorubicyna, także często wskazywana przez wytyczne, jest refundowana w ramach katalogu świadczeń dodatkowych.

Leki aktualnie refundowane w Polsce we wskazaniu ostra białaczka szpikowa (ICD-10 C92.0)

Wspomniane powyżej preparaty tj. cytarabina, idarubicyna i kladrybina, podobnie jak zdecydowana większość pozostałych preparatów znajdujących zastosowanie w AML, są finansowane w Polsce ze środków publicznych w ramach katalogu chemioterapii (Tabela 1) [1].

Tabela 1.
Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu ostra białaczka szpikowa (ICD-10 C92.0) [2–4]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu AML	Kat dost.
Asparaginaza	Asparaginase 10000 medac, Asparaginase 5000 medac	Lz
Azacytydyna	Vidaza[a]	Rpz
Bleomycyna	Bleomedac	Lz
Busulfan	Myleran[b]	Rp
Cisplatyna	Cisplatin Teva	Lz
	Cisplatin-Ebewe	Rpz
	Cisplatinum Accord	Rp
Cyklofosfamid	Endoxan	Lz
	Endoxan[b]	Rp

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu AML	Kat dost.
Cytarabina	Alexan, Cytarabine Kabi, Cytosar	Lz
	DepoCyte	Rpz
Dakarbazyna	Detimedac	Rp
Doksorubicyna	Adriblastina PFS, Doxorubicinum Accord	Lz
	Doxorubicin-Ebewe, Doxorubicin medac	Rp
Epirubicyna	Epimedac, Episindan	Rp
	Epirubicin-Ebewe, Epirubicin Accord, Farmorubicin PFS	Lz
Etopozyd	Etoposid-Ebewe	Rp
	Etoposid Actavis, Etopozyd Accord	Lz
Fludarabina	Fludara Oral, Fludarabine Accord, Fludarabine Actavis, Fludarabine Teva	Rp
Hydroksykarbamid	Hydroxycarbamid Teva[b], Hydroxyurea medac[b]	Rp
Idarubicyna	Zavedos	Lz
Ifosfamid	Holoxan	Lz
Karboplatyny	Carbomedac, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer	Lz
	Carboplatin-Ebewe	Rp
Kladrybina	Biodribin	Lz
Melfalan	Alkeran[b]	Rp
Merkaptopuryna	Mercaptopurinum VIS[b]	Rp
Metotreksat	Methotrexat-Ebewe	Lz
	Methotrexat-Ebewe[b], Trexan[b]	Rp
Mitoksantron	Mitoxantron Accord, Mitoxantron-Ebewe	Rpz
Pegaspargaza	Oncaspar	Lz
Rekombinowany interferon alfa-2B	IntronA	Rpz
Tioguanina	Lanvis[b]	Rp
Tretynoina	Vesanoid	Rp
Winblastyna	Vinblastin-Richter	Lz
Winkrystyna	Vincristine Teva, Vincristin-Richter	Rp

a) Refundacja we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa z 20–30% blastów i wielioliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.
b) Refundacja także w katalogu A we wskazaniu: Nowotwory złośliwe.

Katalog świadczeń dodatkowych

W ramach katalogu świadczeń dodatkowych (część A załącznika nr 1t do Zarządzenia Nr 56/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 25 czerwca 2018 roku zmieniającego zarządzenie w sprawie określania warunków zwierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia) w Polsce ze środków publicznych refundowana jest procedura podania leku zawierającego substancję czynną daunorubicynę 100 mg. Wartość punktowa tego świadczenia wynosi 294,3980 pkt. Aktualne Zarządzenie Nr 67/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 3 lipca 2018 roku (zmieniające cześciowo Zarządzenie Nr 56/2018/DGL) nie zmienia kwestii związanej z procedurami zawartymi w załączniku nr 1t do Zarządzenia Nr 56/2018/DGL [5–7].

Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

W ramach świadczeń transplantologicznych, NFZ finansuje procedury związane z pobieraniem i przeszczepieniem komórek krwiotwórczych. W systemie JGP tego typu zabiegi są zakwalifikowane do sekcji S katalogu grup JGP tzn. „Choroby układu krwiotwórczego, zatrucia i choroby zakaźne", i są skatalogowane według typu przeszczepu i pokrewieństwa dawcy jako:

- S21 – przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych,
- S22 – przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA,
- S23 – przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego [1].

1.3.2. Aktualna praktyka kliniczna

Praktyka kliniczna w Polsce [badanie ankietowe]

Ankieta mająca na celu określenie praktyki klinicznej w Polsce wśród pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML) kwalifikujących się do leczenia preparatem Rydapt® (midostauryna) [2] została przeprowadzona wśród 8 ekspertów zajmujących się leczeniem AML. W ramach ankiety zadano także pytania dotyczące aktualnie stosowanego leczenia w terapii AML FLT3+.

Ponieważ pytania w ankiecie głównej dotyczyły częstości stosowania poszczególnych schematów przez ekspertów wśród ich pacjentów, przeprowadzono ankietę uzupełniającą (uzyskano odpowiedzi od 5 uprzednio ankietowanych ekspertów), w której zapytano m.in. czy średnia wartości podanych w odpowiedziach ankiety głównej odpowiada praktyce leczenia AML FLT3+ w Polsce oraz poproszono o ewentualne propozycje modyfikacji, których ostatecznie nie uwzględniono w analizie podstawowej z uwagi na uzyskanie odpowiedzi od mniejszej liczby ekspertów.

[redacted]

W tabelach poniżej zestawiono odpowiedzi ekspertów dotyczące wskazania terapii stosowanych w ramach indukcji i konsolidacji leczenia (Tabela 2, Tabela 3, Tabela 4).

Tabela 2.

[redacted]

Tabela 3.

[redacted]

Tabela 4.

[redacted]

Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

Zgodnie z danymi POLTRANSPLANT we wskazaniu AML w Polsce obecnie wykonuje się głównie allogeniczne przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Komórki macierzyste wykorzystywane do alloHSCT częściej pochodziły od dawców niespokrewnionych niż od dawców rodzinnych. Liczbę przeszczepień we wskazaniu AML oraz ogółem wykonanych w latach 2014–2016 przedstawiono poniżej (Tabela 5) [1].

Tabela 5.

[redacted]

1.3.3. Interwencje uwzględnione w analizie

W analizie problemu decyzyjnego wskazano, że komparatorami dla MIDO + DA są schematy DA i DAC. Ze względu na ograniczenia danych w analizie klinicznej [3] i analizie ekonomicznej [4] możliwe było przeprowadzenie wyłącznie porównania MIDO + DA ze schematem DA (w analizie ekonomicznej porównanie MIDO + DA z DAC przeprowadzono w formie zestawienia kosztów). W analizie wpływu na budżet, chcąc możliwie wiernie odzwierciedlić praktykę leczenia AML, przeprowadzono obliczenia z uwzględnieniem obu komparatorów wybranych w analizie problemu decyzyjnego, tj. DA i DAC. W analizie przyjęto upraszczająco, że przebieg leczenia w ramieniu DAC jest taki sam, jak przebieg leczenia w ramieniu DA.

W opisie komparatorów należy zwrócić uwagę, że w analizie porównywane są pełne sekwencje leczenia, tj. sekwencja MIDO + DA w leczeniu indukującym, MIDO + HD AraC w leczeniu konsolidującym oraz MIDO w leczeniu podtrzymującym (u pacjentów, u których zasadne jest wprowadzenie odpowiednio leczenia konsolidującego i podtrzymującego) zestawiana jest ze schematem DA/DAC w leczeniu indukującym, którego kontynuacją może być leczenie konsolidujące HD AraC. Dla uproszczenia zapisu w dokumencie w sytuacji, gdy jest mowa o pełnej sekwencji leczenia, całe ścieżki terapii są definiowane przez interwencję stosowaną w terapii indukcyjnej tj. odpowiednio MIDO + DA, DA i DAC.

Szczegółowy opis interwencji uwzględnionych w analizie przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1].

1.3.4. Liczebność populacji docelowej w roku 2018

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w 2018 roku przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do prognozy liczebności populacji docelowej na lata 2019–2021.

Szczegółowe obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej zaprezentowano w aneksie (rozdz. A.2). [redacted]

Tabela 6. [redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[redacted]

1.3.5. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie za pomocą DA/DAC w populacji docelowej zostały wyznaczone dla liczebności tej populacji w 2018 roku (pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie AML w 2018 roku, Tabela 7). Pozostałe dane uwzględnione w obliczeniach oraz metodyka przeprowadzonych oszacowań jest analogiczna, jak w przypadku szacowania wydatków w scenariuszu istniejącym analizy BIA (szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 2).

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie za pomocą DA/DAC w populacji docelowej analizy [redacted].

Tabela 7. [redacted]

Parametr	Wartość
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[redacted]

1.4. Interwencja oceniana

Interwencję ocenianą stanowi midostauryna stosowana zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem:

- w skojarzeniu z chemioterapią indukującą złożoną z daunorubicyny i cytarabiny (MIDO + DA),
- w skojarzeniu z chemioterapią konsolidującą obejmującą wysokodawkową cytarabinę (MIDO + HD AraC),
- w monoterapii w ramach leczenia podtrzymującego (MIDO) [1].

Midostauryna, produkt leczniczy Rydapt® 25 mg, w postaci kapsułki miękkiej wskazana jest do stosowania w skojarzeniu ze standardową chemioterapią indukcyjną daunorubicyną i cytarabiną oraz konsolidacyjną dużymi dawkami cytarabiny, oraz u pacjentów z całkowitą odpowiedzią, a następnie jako monoterapia podtrzymująca produktem leczniczym Rydapt® u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową z mutacją genu FLT3, a także w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z agresywną mastocytozą układową (ASM), mastocytozą układową z nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN) lub białaczką mastocytarną (MCL) [5].

Zalecana dawka midostauryny (produktu leczniczego Rydapt®) w AML wynosi 50 mg doustnie dwa razy na dobę. Produkt leczniczy Rydapt® podawany jest od 8 do 21 dnia cyklu chemioterapii indukcyjnej i konsolidacyjnej, a następnie u pacjentów z całkowitą odpowiedzią codziennie jako monoterapia podtrzymująca do nawrotu choroby przez maksymalnie 12 cykli po 28 dni każdy. U pacjentów będących biorcami przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych leczenie produktem leczniczym Rydapt® należy przerwać 48 godzin przed kondycjonującym schematem leczenia poprzedzającym HSCT [5].

Midostauryna (produkt leczniczy Rydapt®, podmiot odpowiedzialny Novartis Europharm Limited) otrzymał w dniu 18 września 2017 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej [5].

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2018 roku [6] midostauryna nie jest obecnie refundowana w Polsce.

Szczegółowy opis interwencji ocenianej przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1].

1.5. Założenia analizy

Analiza wpływu na budżet (BIA) została przeprowadzona w 3-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że począwszy od 1 stycznia 2019 roku refundacja midostauryny (Rydapt®) w leczeniu ostrej białaczki szpikowej odbywać się będzie w ramach proponowanego programu lekowego [7]. Horyzont ten pozwala na osiągnięcie poziomu równowagi w zakresie częstości stosowania midostauryny (por. rozdz. 2.4).

W ramach BIA wyznaczono wydatki płatnika publicznego (NFZ + MZ), 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 przy uwzględnieniu współpłacenia za leki (ze względu na występowanie współpłacenia pacjentów jedynie w pierwszym roku po przeprowadzeniu HSCT obliczenia uwzględniono w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości). 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 kwalifikujący się do intensywnej chemioterapii indukującej, z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową z udokumentowaną obecnością mutacji genu FLT3.

Ocenę liczebności populacji docelowej poprzedzono analizą danych epidemiologicznych. Odnalezione informacje o chorobowości i zapadalności dla AML były niepełne i w ograniczonym stopniu aktualne. W większości dostępnych opracowań nie wyróżniano wskazania AML – raportowane dane dotyczą przede wszystkim białaczek ogółem lub białaczki szpikowej (bez wyróżniania postaci ostrej).

W związku z powyższymi ograniczeniami odnalezionych opracowań epidemiologicznych, w celu oszacowania liczebności populacji docelowej na lata 2019–2021 wykorzystano dane ze statystyk JGP [8] raportujące liczby hospitalizacji we wskazaniu AML w ramach grupy S01 – Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż., w której zgodnie z charakterystyką prowadzone jest wdrożenie leczenia (indukcja) oraz reindukcja leczenia (rozdz. A.2.2.5). W kolejnym kroku na podstawie publikacji Libura 2016 [9] (opisującej wyniki badań obecności mutacji genu FLT3 wśród nowo zdiagnozowanych chorych na AML) wyznaczono odsetek osób chorych na AML z mutacją genu FLT3. Finalnie na podstawie badania ankietowego [2] określono odsetek osób z AML FLT3+, które spełniają kryteria kwalifikacji do schematu MIDO + DA – z uwzględnieniem stanu zdrowia chorego, jego wieku czy rokowań. W obliczeniach konserwatywnie przyjęto, że wszyscy pacjenci, którzy spełniają obecnie kryteria kwalifikacji do DA lub DAC kwalifikują się do leczenia schematem MIDO + DA. Do grupy pacjentów, którzy potencjalnie mogliby kwalifikować się do terapii MIDO + DA dołączono również niewielką grupę pacjentów ([redacted]), u których obecnie stosowany jest inny niż daunorubicyna antybiotyk antracyklinowy – idarubicyna (por. rozdz. 2.5). W rzeczywistości część pacjentów z tej grupy może mieć przeciwwskazania do midostauryny lub ich stan zdrowia może nie umożliwiać zastosowania terapii skojarzonej.

Rozpowszechnienie midostauryny w populacji docelowej określone zostało w oparciu o informacje uzyskane od ekspertów. [redacted]

[redacted]

W poniższej tabeli (Tabela 8) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 8. [redacted]

Parametr	Źródło
[redacted]	[redacted]

1.6. Projekt programu lekowego

[redacted]

[redacted]

1.7. Grupa limitowa

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych *„do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:*

1. *tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane,*
2. *podobnej skuteczności."* [37]

Obecnie MIDO nie jest refundowana w żadnym wskazaniu. Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do MIDO. Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do MIDO, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków. Nie spełnione są zatem kryteria wymienione w art. 15 ust. 2 oraz w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalające na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.

W analizie klinicznej [3] wykazano, że stosowanie MIDO daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do komparatora, w związku z tym spełnione są kryteria wymienione w art. 15 ust. 2 pkt 1 ustawy zezwalające na utworzenie nowej grupy limitowej. W analizie założono zatem utworzenie nowej odrębnej grupy limitowej, w której znajdą się dwa opakowania preparatu Rydapt®: zawierające odpowiednio 56 i 112 tabletek a 25 mg.

2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla midostauryny w leczeniu ostrej 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 1 stycznia 2019 roku.
3. Na podstawie dostępnych danych (opinii ekspertów) oszacowano rozpowszechnienie midostauryny oraz pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie w populacji docelowej przy założeniu, że zakres refundowanych terapii we wskazaniu AML nie zostanie zmieniony (scenariusz istniejący) i przy założeniu, że midostauryna refundowana będzie w ramach nowego programu lekowego (projekt programu stanowi załącznik wniosku o refundację midostauryny) od 1 stycznia 2019 roku (scenariusz nowy).
4. Określono schematy dawkowania, koszty jednostkowe związane z terapią midostauryną i aktualnie stosowanymi w analizowanym wskazaniu preparatami, koszty kwalifikacji do leczenia i monitorowania leczenia pacjentów z AML.
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2019–2021 w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, czyli w przypadku braku finansowania midostauryny ze środków publicznych.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2019–2021 dla scenariusza prognozowanego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu midostauryny ze środków publicznych.
7. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem prognozowanym a scenariuszem aktualnym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
8. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzuję się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą. W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel® 2016 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 [14], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki. Ze względu na zakładany sposób finansowania midostauryny oraz obowiązujący sposób finansowania uwzględnionych interwencji nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za rozważane technologie medyczne. Jedyna różnica dotyczy współpłacenia za leki stosowane po przeszczepieniu szpiku w pierwszym okresie po zabiegu. Element ten ma minimalny wpływ na wyniki obliczeń, dlatego wyniki z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów zostały przedstawione wyłącznie w ramach analizy wrażliwości (wariant D1).

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 3-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że midostauryna będzie finansowana ze środków publicznych w ramach programu lekowego począwszy od 1 stycznia 2019 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [15] 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 [16], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.

2.5. Populacja docelowa

Populację docelową w analizie stanowią kwalifikujący się do intensywnej chemioterapii indukującej, dorośli pacjenci z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową z udokumentowaną obecnością mutacji genu FLT3 (wewnątrztandemowa duplikacja lub mutacja w obrębie domeny kinazy tyrozynowej).

Oszacowanie populacji docelowej wymaga określenia liczby pacjentów z nowo rozpoznaną białaczką szpikową w Polsce oraz parametrów zawężających populację, takich jak odsetek pacjentów z ostrą

białaczką szpikową, odsetek pacjentów z mutacją FLT3+, odsetek pacjentów z możliwością kwalifikacji do leczenia z zastosowaniem schematu MIDO + DA.

Do oszacowania liczby nowych przypadków ostrej białaczki szpikowej na lata 2019–2021 wykorzystano dane ze statystyk JGP [8] raportujące liczby hospitalizacji we wskazaniu AML w ramach grupy S01 – Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż., w której zgodnie z charakterystyką prowadzone jest wdrożenie leczenia (indukcja) oraz reindukcja leczenia (rozdz. A.2.2.5). W obliczeniach konserwatywnie założono, że liczba hospitalizacji ze wskazaniem AML odpowiada liczbie pacjentów z tym wskazaniem. W rzeczywistości u części chorych raportowano więcej niż jedną hospitalizację w ciągu roku (w całej grupie S01 – niezależnie od wskazania współczynnik rehospitalizacji wyniósł 1,16).

Odsetek osób chorych na AML z mutacją FLT3+ wyznaczono na podstawie publikacji Libura 2016 [9]. Opracowanie to przedstawia najnowsze polskie dane wyznaczone na podstawie badań przeprowadzonych w największej liczbie ośrodków, wśród licznej grupy pacjentów (rozdz. A.2.2.4).

Odsetek pacjentów z możliwością kwalifikacji do schematu MIDO + DA w przypadku refundacji preparatu Rydapt® oszacowano na podstawie przeprowadzonego badania ankietowego (patrz rozdz. 1.3.2, A.2.2.6). [redacted]

Szczegółowy opis analizowanych źródeł danych przedstawiono w aneksie (rozdz. A.2). Główne kroki obliczeń liczebności populacji docelowej przedstawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 9).

Tabela 9.

[redacted]

W analizie wrażliwości w wariancie maksymalnym do oszacowania liczby nowych przypadków ostrej białaczki szpikowej na lata 2019–2021 wykorzystano dane ze statystyk JGP dla roku 2009, w którym to roku raportowano największą liczbę hospitalizacji we wskazaniu AML w ramach grupy S01 – Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż. (rozdz. A.2.2.5). W wariancie minimalnym dane ze statystyk JGP raportujące liczby hospitalizacji we wskazaniu AML w ramach grupy S01 wykorzystane w analizie podstawowej do oszacowania liczby nowych przypadków ostrej białaczki szpikowej podzielono przez średni współczynnik rehospitalizacji w 2016 roku w całej grupie S01 (1,16). Pozostałe parametry wyznaczono analogicznie, jak w wariancie podstawowym.

[redacted]

Tabela 10.

[redacted]

2.6. Rozpowszechnienie leków w populacji docelowej – scenariusz istniejący

Aktualnie w Polsce midostauryna nie jest refundowana w żadnym wskazaniu.

[redacted]

Przyjęte w obliczeniach parametry rozpowszechnienia stosowanych schematów w scenariuszu istniejącym zestawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 11).

Tabela 11. [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

1) wartości znormalizowane; 2) w obliczeniach grupę leczoną IDA + AraC przypisano do grupy DA

[redacted]

Tabela 12. [redacted]

[redacted]

2.7. Zastępowanie interwencji przez midostaurynę w scenariuszu nowym

Aktualnie w Polsce midostauryna nie jest refundowana w żadnym wskazaniu. Brak jest zatem polskich danych pozwalających bezpośrednio określić potencjalne rozpowszechnienie MIDO w populacji docelowej, jak również w jakimkolwiek innym wskazaniu. Nie odnaleziono także danych zagranicznych pozwalających na oszacowanie tego parametru.

W związku z powyższym rozpowszechnienie midostauryny w scenariuszu nowym w populacji docelowej określono na podstawie opinii ekspertów przedstawionych w ramach przeprowadzonego badania ankietowego [2] na temat zastępowania poszczególnych schematów przez MIDO – wartości średnie z odsetków podanych przez ekspertów (Tabela 13) – oraz rozpowszechnienia pozostałych schematów w scenariuszu istniejącym (Tabela 11). [redacted]

[redacted]

Tabela 13.

[redacted]

[redacted]							
[redacted]							
[redacted]							
[redacted]							
[redacted]							
[redacted]							

[redacted]

Poniżej przedstawiono, wynikające z zastosowanego zastępowania interwencji przez MIDO oraz z rozpowszechnienia leków w scenariuszu istniejącym, wartości rozpowszechnienia interwencji w scenariuszu nowym.

Tabela 14.

[redacted]

[redacted]						
[redacted]						
[redacted]						
[redacted]						
[redacted]						
[redacted]						
[redacted]						
[redacted]						
[redacted]						
[redacted]						
[redacted]						

[redacted]

2.8. Dawkowanie leków

Szczegółową charakterystykę interwencji uwzględnionych w analizie przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [1].

W analizie podstawowej dawkowanie MIDO stosowanego w leczeniu indukcyjnym, konsolidującym oraz podtrzymującym określono na podstawie danych z badania rejestracyjnego odpowiadających rzeczywistemu zużyciu poszczególnych substancji leczniczych przy uwzględnieniu modyfikacji ich dawkowania w trakcie leczenia, wynikających np. z wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz *wastage*, który obciąża budżet podmiotu świadczącego usługi medyczne, nie ma natomiast wpływu na koszty ponoszone przez płatnika publicznego w Polsce (Tabela 15). [redacted]

Tabela 15. [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Tabela 16.
[redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

W analizie wrażliwości schemat dawkowania MIDO ustalono bezpośrednio w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego [5]. Zalecana dawka produktu leczniczego Rydapt® wynosi 50 mg doustnie dwa razy na dobę. MIDO podaje się od 8 do 21 dnia cyklu chemioterapii indukcyjnej i konsolidacyjnej oraz codziennie przez 28 dni w ramach monoterapii podtrzymującej trwającej maksymalnie 12 cykli (Tabela 17).

Tabela 17.
Dawkowanie midostauryny (analiza wrażliwości, wariant C1)

Etap leczenia, stan modelu	Dawka dobowa	Liczba dawek na cykl	Całkowita dawka / cykl
Leczenie indukcyjne, Leczenie konsolidujące	100 mg	14 (8–21 dzień cyklu)	1400 mg
Leczenie podtrzymujące	100 mg	28	2800 mg

[redacted]

Informacje uzyskane od ekspertów uczestniczących w badaniu ankietowym [2] posłużyły też do określenia schematów leczenia po niepowodzeniu leczenia 1. linii. W przypadku leczenia po

niepowodzeniu terapii pierwszej linii zdecydowano się uwzględnić schemat CLAG-M/CLAM (kladrybina, cytarabina, mitoksantron + ewentualnie G-CSF). Wg przeprowadzonego badania ankietowego interwencja ta stosowana jest u największej grupy pacjentów zarówno w przypadku niepowodzenia leczenia indukcyjnego (w populacji pacjentów do 65. roku życia), jak i w przypadku nawrotu choroby. Należy zwrócić uwagę, że w analizie podstawowej znaczenie ma wyłącznie dawka MIDO (przyjmuje się, że koszty pozostałych preparatów uwzględnione są już w kosztach świadczeń związanych z realizacją terapii). Wielkość dawki chemoterapeutyków stosowanych w pierwszej linii terapii ma znaczenie w jednokierunkowej analizie wrażliwości, gdzie wycenę świadczeń przeprowadzono w oparciu o świadczenia stosowane w ramach programu lekowego u pacjentów stosujących MIDO (wariant F3) oraz w ramach katalogu chemioterapii w leczeniu konsolidującym (wariant F2) – jedynie w tych przypadkach do kosztów hospitalizacji doliczane są koszty leków.

Tabela 18. [redacted]

2.9. Zużycie zasobów

2.9.1. Chemioterapia

W celu oszacowania zużycia leków przeanalizowano szczegółowo przebieg terapii pacjentów. Podstawowe parametry tj. liczba cykli, odsetek pacjentów poddawanych leczeniu w kolejnych cyklach

terapii zaczerpnięto z przeprowadzonej analizy ekonomicznej [4].

W analizie przyjęto, że pacjenci są diagnozowani równomiernie w ciągu roku i również równomiernie w ciągu roku rozpoczynają leczenie (stała liczba pacjentów rozpoczynających leczenie co 4 tygodnie). Nieleczona ostra białaczka prowadzi do zgonu w ciągu kilku miesięcy, z tego powodu w analizie nie uwzględnia się chorobowości i pacjentów zdiagnozowanych w okresie poprzedzającym horyzont analizy – wszyscy pacjenci powinni bowiem rozpocząć swoje leczenie bezpośrednio po diagnozie.

W celu oszacowania liczby pacjentów leczonych w danym cyklu roku na poszczególnym etapie terapii (leczenie indukujące, konsolidujące i podtrzymujące), dla każdego cyklu sumowano pacjentów nowo włączonych w danym cyklu i pacjentów rozpoczynających leczenie w poprzednich cyklach, a kontynuujących w danym cyklu (na podstawie odsetka pacjentów poddawanych leczeniu w kolejnych cyklach terapii z modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej).

Odsetki pacjentów rozpoczynających i kontynuujących leczenie indukujące, konsolidujące i podtrzymujące dla schematów DA i MIDO + DA zestawione zostały w poniższej tabeli (Tabela 19) – w analizie uwzględniono dane z analizy ekonomicznej.

Tabela 19.

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]

[redacted]

W poniższych tabelach przedstawiono liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku w latach 2019–2021 w scenariuszu nowym (Tabela 20) i istniejącym (Tabela 21).

Tabela 20. [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 21.

2.9.2. Pozostałe stany z CUA

W ramach niniejszej analizy uwzględniono ścieżki leczenia pacjentów wynikające z danych z analizy ekonomicznej dotyczących rozkładu pacjentów na stany zdrowia uwzględnione w modelu w ramionach MIDO + DA i DA w poszczególnych cyklach (tabele z przebiegiem leczenia zestawione zostały w plikach obliczeniowych dołączonych do analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet). Zgodnie z przyjętą metodyką założono, że przebieg leczenia u pacjentów, u których zastosowano DAC, jest taki sam, jak u pacjentów, u których zastosowano DA. W analizie uwzględniony został rozkład przebiegu leczenia pacjentów pomiędzy następujące stany:

- diagnoza i terapia indukująca – stan początkowy;
- remisja – stan, w którym znajdują się pacjenci, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie oraz otrzymujący leczenie konsolidujące i podtrzymujące (jeśli zostało włączone do terapii) do momentu nawrotu choroby, przeszczepienia szpiku lub zgonu;
- nawrót / niepowodzenie leczenia – stan obejmujący pacjentów z niepowodzeniem leczenia lub nawrotem choroby, w którym pacjenci przebywają maksymalnie do końca 3. roku analizy;
- przeszczepienie szpiku – zdefiniowany jako stan, w którym znajdują się żywi pacjenci, u których przeprowadzono przeszczepienie szpiku;
- zgon – stan pochłaniający (na podstawie krzywej OS).

2.10. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatnika publicznego i pacjenta. Wyróżniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty kwalifikacji do terapii MIDO;
- koszty leczenia indukcyjnego, konsolidującego, podtrzymującego oraz leczenia po niepowodzeniu terapii pierwszej linii;
- koszt midostauryny;
- koszty transplantacji komórek hematopoetycznych;
- koszty postępowania terapeutycznego po HSCT;
- koszt opieki paliatywnej;
- koszty opieki medycznej w remisji i przy niepowodzeniu leczenia.

Koszty przypisane poszczególnym stanom i świadczeniom określono na podstawie analizy ekonomicznej, zgodnie z aktualnymi regulacjami dotyczącymi finansowania świadczeń dla pacjentów z AML a w przypadku kosztu terapii MIDO – zgodnie z informacjami przekazanymi przez Producenta.

2.10.1. Koszt midostauryny

Koszty midostauryny określono na podstawie informacji uzyskanej od Zamawiającego (Tabela 22). W obliczeniach oparto się na cenie hurtowej preparatu, koszty leku dodane zostały do kosztów hospitalizacji.

[redacted]

Tabela 22.
Koszty jednostkowe na opakowanie

[redacted]

[redacted]

Tabela 23.
Koszty MIDO / cykl leczenia

[redacted]

2.10.2. Pozostałe koszty

W analizie wykorzystano dane kosztowe zebrane w analizie CUA [4], jak również przeprowadzono tożsame analizy wrażliwości w zakresie wyceny świadczeń. Szczegółowy opis przyjętych założeń wraz z ich uzasadnieniem przedstawiono w analizie ekonomicznej. Poniżej zaprezentowano zestawienie wariantów obliczeniowych analizy wraz z przyjmowanymi wartościami poszczególnych parametrów.

Tabela 24.

[redacted]

[redacted]

Tabela 25.

[redacted]

Tabela 26.

[redacted]

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:

- parametry populacyjne:
  - wariant A0: liczebność populacji docelowej – wariant średni,
  - wariant A1: liczebność populacji docelowej – wariant minimalny,
  - wariant A2: liczebność populacji docelowej – wariant maksymalny,
- rozpowszechnienie DA i DAC wśród pacjentów z AML:
  - wariant B0: na podstawie odpowiedzi udzielonych w części głównej badania ankietowego,
  - wariant B1: na podstawie odpowiedzi udzielonych w części uzupełniającej badania ankietowego,
- dawkowanie MIDO:
  - wariant C0: dawkowanie MIDO na podstawie rzeczywistego zużycia w badaniu RATIFY,
  - wariant C1: dawkowanie MIDO na podstawie ChPL,
- maksymalny czas trwania leczenia podtrzymującego:
  - wariant D0: 12 cykli zgodnie z ChPL,
  - wariant D1: 18 cykli zgodnie z badaniem RATIFY,
- perspektywa analizy:
  - wariant E0: perspektywa płatnika publicznego,
  - wariant E1: łączna perspektywa płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki,
- rozliczanie świadczeń podczas terapii:
  - wariant F0: faza indukcji rozliczana zgodnie z wartością średnią hospitalizacji S01, faza konsolidacji zgodnie z wartości średniej hospitalizacji S03, leczenie podtrzymujące na podstawie kosztów ponoszonych u pacjentów z remisją choroby,
  - wariant F1: wartość hospitalizacji S01 rozliczona na podstawie taryfikatora NFZ,
  - wariant F2: wartość hospitalizacji w fazie konsolidacji na podstawie kosztu osobodnia hospitalizacji w katalogu chemioterapii,
  - wariant F3: koszty świadczeń u pacjentów stosujących schemat DA/DAC jak w analizie podstawowej, koszty świadczeń u pacjentów stosujących MIDO na podstawie wyceny świadczeń w programach lekowych,
- odsetki pacjentów przyjmujących HSCT:
  - wariant G0: indywidualne krzywe dla MIDO + DA oraz komparatora,
  - wariant G1: jednakowa częstość wykonywania HSCT na podstawie danych dla MIDO + DA,
  - wariant G2: jednakowa częstość wykonywania HSCT na podstawie danych dla DA.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, we wszystkich wariantach analizy obliczano prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy parametry, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością podlegały 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 (aneks, rozdz. A.1). Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

3. WYNIKI ANALIZY

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy w wariancie podstawowym analizy. W scenariuszu istniejącym założono utrzymanie obecnego statusu refundacyjnego, to znaczy brak finansowania ze środków publicznych MIDO we wnioskowanym wskazaniu. W scenariuszu nowym założono, że MIDO będzie refundowana w ramach programu lekowego od 1 stycznia 2019 roku.

3.1. Populacja docelowa

3.1.1. Scenariusz istniejący

[redacted]

Tabela 27. [redacted]

[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			

3.1.2. Scenariusz nowy

[redacted]

[redacted]

Tabela 28. [redacted]

[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			

3.2. Scenariusz istniejący

[redacted]

Tabela 29. [redacted]

[redacted]	[redacted]		
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			

[redacted]	[redacted]		
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

3.3. Scenariusz nowy

[redacted]

Tabela 30.

[redacted]

[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 31.

[redacted]

[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]		
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

3.4. Wydatki inkrementalne

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu MIDO ze środków publicznych nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 32. [redacted]

[redacted]	[redacted]		
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]		
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 33.

[redacted]

[redacted]	[redacted]		
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

3.5. Podsumowanie

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

Tabela 34.

Tabela 35.

4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Preparat Rydapt® podawany jest pacjentom w formie doustnej. Podawanie leku Rydapt® nie wiąże się więc z dodatkowymi kosztami dotyczącymi wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne). Podawanie leku Rydapt® generuje dodatkowe koszty na etapie leczenia podtrzymującego (wizyty ambulatoryjne związane z wydaniem leku), na etapie indukcji i konsolidacji pacjent jest hospitalizowany, jak w przypadku standardowych terapii ostrej białaczki szpikowej.

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmienią się w przypadku finansowania leku Rydapt® ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię choroby ostrej białaczki szpikowej.

Podjęcie decyzji o finansowaniu preparatu Rydapt® ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzano oddzielnej analizy w tym zakresie.

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu leku Rydapt® zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej.

Tabela 36.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu leku Rydapt® ze środków publicznych

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	W analizie ekonomicznej nie wyróżniano podgrup pacjentów
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Brak zidentyfikowanych grup

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finasowanie technologii w ramach programu lekowego pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń zgodnie z kryteriami włączenia do terapii.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	W ocenianym wskazaniu dostępne są opcjonalne metody leczenia.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Zbliżone do obecnie stosowanych terapii.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.

5. PODSUMOWANIE

[redacted]

6. WNIOSKI

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych preparatu Rydapt® w ramach programu lekowego spowoduje [redacted]

[redacted].

7. OGRANICZENIA

- Ocenę liczebności populacji docelowej poprzedzono analizą danych epidemiologicznych. Odnalezione informacje o chorobowości i zapadalności dla AML były niepełne i w ograniczonym stopniu aktualne. W większości dostępnych opracowań nie wyróżniano wskazania AML – raportowane dane dotyczą przede wszystkim białaczek ogółem lub białaczki szpikowej (bez wyróżniania postaci ostrej).
- W związku z powyższymi ograniczeniami opracowań epidemiologicznych, w celu oszacowania liczebności populacji docelowej na lata 2019–2021 wykorzystano dane ze statystyk JGP raportujące liczby hospitalizacji we wskazaniu AML w ramach grupy *S01 – Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż.,* w której zgodnie z charakterystyką prowadzone jest wdrożenie leczenia (indukcja) oraz reindukcja leczenia. W obliczeniach konserwatywnie założono, że liczba hospitalizacji ze wskazaniem AML odpowiada liczbie pacjentów z tym wskazaniem. W rzeczywistości u części chorych raportowano więcej niż jedną hospitalizację w ciągu roku (w całej grupie S01 – niezależnie od wskazania współczynnik rehospitalizacji wyniósł 1,16).
- Rozpowszechnienie midostauryny w populacji docelowej określone zostało w oparciu o informacje uzyskane od ekspertów [2], które mogą być subiektywne. [redacted]

[redacted]Udziały pozostałych leków w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym określono na podstawie ocen ekspertów. [redacted]

8. DYSKUSJA

Ostra białaczka szpikowa jest chorobą o bardzo dynamicznym przebiegu. W przypadku istotnej części pacjentów w momencie diagnozy możliwości leczenia są już bardzo ograniczone – zwłaszcza, że choroba często diagnozowana jest w populacji osób w podeszłym wieku, których kondycja może uniemożliwiać wdrożenie intensywnej chemioterapii mającej na celu przygotowanie do HSCT. [redacted]

[redacted]

Dopełnieniem analizy danych NFZ dotyczących liczebności populacji leczonej intensywnym schematem indukcji było wykorzystanie danych z badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów zajmujących się leczeniem AML [2]. [redacted]

[redacted]

Oszacowana liczebność populacji docelowej jest najprawdopodobniej realnie zawyżona – ze względu na postać leku Rydapt® (tabletki), część pacjentów początkowo kwalifikujących się do leczenia będzie miała trudności z przyjęciem leku z powodu problemów z przełykaniem występujących wśród pacjentów przyjmujących chemioterapię. Dodatkowo należy zaznaczyć, że w Polsce badania obecności mutacji FLT3 są trudno dostępne, co dodatkowo może obniżyć liczebność populacji docelowej.

[redacted]

[redacted]

Podsumowując wyniki analizy wpływu na budżet podkreślić należy, że preparat Rydapt® jest opcją terapeutyczną wykazującą akceptowalny profil bezpieczeństwa (analogiczny do profili bezpieczeństwa

komparatorów) z istotnie lepszymi efektami klinicznymi nad refundowanym obecnie schematem DA. Korzyści, jakie niesie za sobą refundacja nowego preparatu, są znaczące, a nowy lek daje lekarzom i pacjentom możliwość dodatkowego wyboru leczenia. [redacted]

9. BIBLIOGRAFIA

1. [redacted] (2018) Analiza problemu decyzyjnego. Midostauryna (Rydapt®) w terapii nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej z obecnością mutacji genu FLT3.
2. Ankieta mająca na celu określenie wielkości populacji z ostrą białaczką szpikową (AML) w Polsce kwalifikujących się do leczenia preparatem Rydapt (midostaurna).
3. [redacted] (2018) Analiza kliniczna. Midostauryna (Rydapt®) w terapii nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej z obecnością mutacji genu FLT3.
4. [redacted] Midostauryna (Rydapt®) w terapii nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej. HTA Consulting (2018).
5. Charakterysytka Produktu Leczniczego - Rydapt®. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004095/WC500237581.pdf (12.3.2018).
6. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 r. Dostęp: https://www.gov.pl/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2018 (2.7.2018).
7. Projekt Programu Lekowego. Midostauryna w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD-10 C 92.0).
8. Statystyka JGP. Dostęp: https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Start.aspx.
9. Libura M, Giebel S, Piatkowska-Jakubas B, Pawelczyk M, Florek I, Matiakowska K, Jazwiec B, Borg K, Solarska I, Zawada M, Czekalska S, Libura J, Jakobczyk M, Karabin K, Paluszewska M, i in. (2016) Cladribine added to daunorubicin-cytarabine induction prolongs survival of FLT3-ITD+ normal karyotype AML patients. *Blood* 127(3):360–362.
10. Hołowiecki J, Grosicki S, Giebel S, Robak T, Kyrcz-Krzemien S, Kuliczkowski K, Skotnicki AB, Hellmann A, Sulek K, Dmoszynska A, Kloczko J, Jedrzejczak WW, Zdziarska B, Warzocha K, Zawilska K, i in. (2012) Cladribine, but not fludarabine, added to daunorubicin and cytarabine during induction prolongs survival of patients with acute myeloid leukemia: a multicenter, randomized phase III study. *J. Clin. Oncol.* 30(20):2441–2448.
11. Wierzbowska A, Warzocha KZ, Dziadziuszko R, Balcerska A, Via Medica. Ostra białaczka szpikowa *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok: praca zbiorowa. T. 2* Gdańsk 2013.
12. Lech-Marańda E, Seweryn M, Giebel S, Holowiecki J, Piatkowska-Jakubas B, Wegrzyn J, Skotnicki A, Kielbinski M, Kuliczkowski K, Paluszewska M, Jedrzejczak WW, Dutka M, Hellmann A, Flont M, Zdziarska B, i in. (2010) Infectious complications in patients with acute myeloid leukemia treated according to the protocol with daunorubicin and cytarabine with or without addition of cladribine. A multicenter study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG). *International Journal of Infectious Diseases* 14(2):e132–e140.
13. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, Thiede C, Prior TW, Döhner K, Marcucci G, Lo-Coco F, Klisovic RB, Wei A, Sierra J, Sanz MA, i in. (2017) Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *New England Journal of Medicine* 377(5):454–464.
14. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. 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. Dostęp: http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20120000388/O/D20120388.pdf (10.1.2018).
15. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (10.1.2018).
16. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20111220696&type=3 (6.3.2018).
17. (2014) Evoltra (klofarabina) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C.92.0). Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Raport Nr: AOTM- OT-431-30/2014. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/179/RPT/179_RPT_OT_431_30_klofarabina_C92.0_2014.09.19.pdf.
18. Home - PubMed - NCBI. Dostęp: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ (7.3.2018).

19. Główna Biblioteka Lekarska, Biblioteka Medyczna. Dostęp: http://www.gbl.waw.pl/ (7.3.2018).
20. Budziszewska B, Więckowska B, Lech-Marańda E, Mikołajczyk T, Dagiel J, Jędrzejczak W. (2017) Zachorowalność i chorobowość na nowotwory układu krwiotwórczego w Polsce (2009–2015) określone na podstawie analizy danych Narodowego Funduszu Zdrowia wykorzystanych w projekcie „Mapy potrzeb zdrowotnych — baza analiz systemowych i wdrożeniowych". *Hematologia* 8(2):89–104.
21. Seferyńska I. (2015) Autoreferat.
22. Seferyńska I, Warzocha K. (2014) Raport z rejestru zachorowań na ostre białaczki u osób dorosłych w Polsce w latach 2004–2010 prowadzonego przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w imieniu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG). *Hematologia* 5(2):162–172.
23. Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). Dostęp: http://onkologia.org.pl/ (7.3.2018).
24. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Mitoxantron-Ebewe (mitoxantronum) we wskazaniach: rak piersi z przerzutami, chłoniak nieziarniczy (typu non-Hodgkin), ostra białaczka nielimfocytowa u dorosłych, wtórna postępująca (SPMS) lub nawracająco-ustępująca (RRMS) postać stwardnienia rozsianego. Analiza weryfikacyjna. NR: AOTMiT -OT -4352-1/2015. Dostęp: http://docplayer.pl/5978349-Agencja-oceny-technologii-medycznych-i-taryfikacji-wydzial-oceny-technologii-medycznych.html (7.3.2018).
25. (2017) Wniosek o objęcie refundacją leku VIDAZA (azacytydyna) we wskazaniu: Ostra białaczka szpikowa (AML) z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO. Analiza weryfikacyjna. NR: OT.4352.2.2017. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/102/AWA/102_AWA_OT_4352_2_Vidaza_AML_2017.10.27.pdf (7.3.2018).
26. Mohammadi M, Cao Y, Glimelius I, Bottai M, Eloranta S, Smedby KE. (2015) The impact of comorbid disease history on all-cause and cancer-specific mortality in myeloid leukemia and myeloma - a Swedish population-based study. *BMC Cancer* 15:850.
27. Rosenberg PS, Wilson KL, Anderson WF. (2012) Are Incidence rates of adult leukemia in the United States significantly associated with birth cohort? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 21(12):2159–2166.
28. Novak I, Jakšić O, Kuliš T, Batinjan K, Znaor A. (2012) Incidence and mortality trends of leukemia and lymphoma in Croatia, 1988-2009. *Croat Med J* 53(2):115–123.
29. Bhayat F, Das-Gupta E, Smith C, McKeever T, Hubbard R. (2009) The incidence of and mortality from leukaemias in the UK: a general population-based study. *BMC Cancer* 9:252.
30. Koczkodaj D, Zmorzyński S, Michalak-Wojnowska M, Wąsik-Szczepanek E, Filip AA. (2016) Examination of the FLT3 and NPM1 mutational status in patients with acute myeloid leukemia from southeastern Poland. *Arch Med Sci* 12(1):120–128.
31. Libura M, Pawełczyk M, Florek I, Matiakowska K, Jaźwiec B, Borg K, Solarska I, Zawada M, Czekalska S, Libura J, Salamanczuk Z, Jakóbczyk M, Mucha B, Duszeńko E, Soszyńska K, i in. (2015) CEBPA copy number variations in normal karyotype acute myeloid leukemia: Possible role of breakpoint-associated microhomology and chromatin status in CEBPA mutagenesis. *Blood Cells Mol. Dis.* 55(4):284–292.
32. Helbig G, Wozniczka K, Wieclawek A, Soja A, Bartkowska-Chrobok A, Kyrcz-Krzemien S. (2014) Clinical relevance of mutant NPM1 and CEBPA in patients with acute myeloid leukaemia - preliminary report. *Contemp Oncol (Pozn)* 18(4):241–245.
33. Matiakowska K, Morgut-Klimkowska M, Bartoszewska-Kubiak A, Soszyńska K, Mucha B, Skonieczka K, Różycki P, Całbecka M, Czyżewska M, Gadomska G, Haus O. (2013) FLT3-ITD mutation and its correlations with clinical and hematological features in adult patients with acute myeloid leukemia – preliminary report. *Postępy Nauk Medycznych* XXVI(3):.
34. Zmorzyński S, Koczkodaj D, Michalak M, Wąsik-Szczepanek E, Filip A. (2012) Badanie wewnątrztandemowej duplikacji genu FLT3 u chorych z ostrą białaczką szpikową. *Acta Haematologica Polonica* 43(2, Part B):229–233.
35. Mały E, Przyborska M, Nowak T, Nowak J, Januszkiewicz D. (2010) FLT3 internal tandem duplication and FLT3-D835 mutation in 80 AML patients categorized into cytogenetic risk groups. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 64:466–470.
36. Działalność Narodowego Funduszu Zdrowia. Dostęp: http://www.nfz.gov.pl/bip/dzialalnosc-nfz/ (7.3.2018).
37. Sprycel (dazatynib) tabletki powlekane we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0) Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Raport Nr: AOTM-OT-431-31/2013. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/231/RPT/231_RPT_OT_431_31_Sprycel_AML_2013.10.18.pdf (7.3.2018).

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu ostra białaczka szpikowa (ICD-10 C92.0) [2–4] 12
Tabela 2. Częstość stosowania schematów leczenia indukującego u pacjentów z nowo rozpoznaną AML FLT3+ - ankieta główna 15
Tabela 3. Częstość stosowania schematów leczenia indukującego u pacjentów z nowo rozpoznaną AML FLT3+ - praktyka leczenia w Polsce – ankieta uzupełniająca 15
Tabela 4. Częstość stosowania schematów leczenia konsolidującego u pacjentów z nowo rozpoznaną AML FLT3+ – ankieta główna 15
Tabela 5. Przeszczepienia komórek macierzystych we wskazaniu AML oraz ogółem w latach 2014–2016 (POLTRANSPLANT) 16
Tabela 6. Liczebność populacji docelowej w 2018 roku 17
Tabela 7. Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2018 roku 17
Tabela 8. Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie 20
Tabela 9. Liczebność populacji docelowej w latach 2019–2021 – analiza podstawowa 26
Tabela 10. Liczebność populacji docelowej w latach 2019–2021 – analiza wrażliwości 26
Tabela 11. Rozpowszechnienie poszczególnych schematów – scenariusz istniejący – analiza podstawowa 27
Tabela 12. Rozpowszechnienie poszczególnych schematów – scenariusz istniejący – analiza wrażliwości 28
Tabela 13. Zastępowanie poszczególnych schematów przez MIDO - ankieta uzupełniająca 29
Tabela 14. Rozpowszechnienie poszczególnych schematów w kolejnych latach analizy (2019 – 2021) – scenariusz nowy 29
Tabela 15. Procentowy rozkład zużycia dawek dobowych MIDO w poszczególnych fazach leczenia (na podst. indywidualnych danych pacjentów z badania RATIFY) 30
Tabela 16. Dawkowanie midostauryny (analiza podstawowa) 31
Tabela 17. Dawkowanie midostauryny (analiza wrażliwości, wariant C1) 31
Tabela 18. Dawkowanie substancji czynnych stosowanych w ramach chemioterapii 32
Tabela 19. Odsetki pacjentów rozpoczynających i kontynuujących leczenie indukujące, konsolidujące i podtrzymujące dla schematów DA/HD AraC i MIDO + DA/MIDO + HD AraC/MIDO 33
Tabela 20. Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie – scenariusz nowy 34
Tabela 21. Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie – scenariusz istniejący 35
Tabela 22. Koszty jednostkowe na opakowanie 36
Tabela 23. Koszty MIDO / cykl leczenia 37
Tabela 24. Zestawienie oszacowań kosztów leczenia (bez uwzględnienia kosztów leków) na poszczególnych etapach leczenia 37
Tabela 25. Koszty uwzględnione w analizie – pozostałe kategorie kosztowe 38
Tabela 26. Koszty substancji czynnych stosowanych w ramach chemioterapii (analiza wrażliwości, wariant F2 i F3 w ramieniu MIDO + DA, wariant F2 w ramieniu DA/DAC) 38
Tabela 27. Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2019-2021 – scenariusz istniejący 41
Tabela 28. Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2019-2021 – scenariusz nowy 42
Tabela 29. Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz aktualny [mln zł] 42
Tabela 30. [redacted] 44
Tabela 31. [redacted] 44
Tabela 32. [redacted] 45
Tabela 33. [redacted] 46
Tabela 34. Podsumowanie wyników analizy – populacja docelowa 47

Tabela 35. Podsumowanie wyników analizy – wydatki płatnika [mln zł] 47
Tabela 36. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu leku Rydapt® ze środków publicznych 48
Tabela 37. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet 61
Tabela 38. Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości 63
Tabela 39. Całkowite wydatki płatnika – analiza wrażliwości, scenariusz nowy, przy uwzględnieniu RSS 64
Tabela 40. Inkrementalne wydatki płatnika – analiza wrażliwości, przy uwzględnieniu RSS 65
Tabela 41. Całkowite wydatki płatnika – analiza wrażliwości, scenariusz nowy, przy braku uwzględnienia RSS 66
Tabela 42. Inkrementalne wydatki płatnika – analiza wrażliwości, przy braku uwzględnienia RSS 66
Tabela 43. Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych - PubMed 68
Tabela 44. Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – Główna Biblioteka Lekarska 68
Tabela 45. Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych - PubMed 69
Tabela 46. Chorobowość i zapadalność na AML w Polsce w 2014 roku 69
Tabela 47. Zachorowania na AL w Polsce w latach 2004–2010 70
Tabela 48. Zapadalność wśród osób w wieku od 15. roku życia na białaczki szpikowe w latach 1999–2015 (KRN) 70
Tabela 49. Liczba chorych na AML – dane z analiz AOTMiT wg danych NFZ 72
Tabela 50. Białaczki szpikowe – rejestry zagraniczne 72
Tabela 51. Występowanie mutacji FLT3 wśród chorych na AML w Polsce 73
Tabela 52. Liczba osób z ostrą białaczką szpikową poddanych chemioterapii – sprawozdania NFZ 74
Tabela 53. Hospitalizacje w ramach grupy S01 – statystyki JGP 75
Tabela 54. Liczba hospitalizacji w ramach grupy S01 z rozpoznaniem AML – statystyki JGP 75
Tabela 55. Refundacja substancji czynnych stosowanych w rozpoznaniu C92.0 – dane z analizy AOTMiT wg danych NFZ 75
Tabela 56. Odpowiedzi ekspertów dotyczące schematów leczenia stosowanych u osób chorych na AML w fazie indukcji 77
Tabela 57. Populacja docelowa 78

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

Tabela 37.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymaganie	Rozdział
§ 2.	
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.	Dane w zakresie cen leków oraz sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
2. 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,	
3. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (…)	Rozdz. 2.5, 3.1
4. 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
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (…), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (…)	Rozdz. 3.2
6. 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
7. oszacowanie dodatkowych wydatków (…), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (…)	Rozdz. 3.4
8. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (…)	Rozdz. A.1
9. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (…) oraz prognoz (…)	Rozdz. 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. 2
11. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich ka kulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (…) oraz prognozy (…)	Załącznik do analizy

Wymaganie		Rozdział
§ 6.2		
Oszacowania (…) oraz prognozy (…) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.		Rozdz. 2.4, 3
§ 6.3		
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (…). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.		Rozdz. 2.5
§ 6.4		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (…), oszacowania (…) oraz prognozy (…) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 1.8, 3
§ 6.5		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.		Rozdz. 1.7
§ 6.6		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy		Nie dotyczy
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:		
1. dane b bliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;		Rozdz. 9
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.		Dane uzyskane na podstawie opinii ekspertów przedstawiono w rozdz. 1.3, 2.5, 2.6, A.2.2.6

ANEKS A.

A.1. Analiza wrażliwości

A.1.1. Warianty analizy wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika i pacjentów, jeśli zmianie będą podlegać 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 38.

					Uzasadnienie
					Rozdz. 2.5
					Rozdz. 2.6
					Rozdz. 2.8
					Rozdz. 2.9
					Rozdz. 2.3
					Rozdz. 2.10.2

[redacted]	[redacted]	[redacted]	Uzasadnienie
[redacted]	[redacted]	[redacted]	Analiza ekonomiczna [4]
	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

[redacted]

Tabela 39. [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]		
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]		
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 40. [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]		
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Tabela 41.
[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]		
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 42.
[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]		
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]		
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

A.2. Populacja docelowa

A.2.1. Źródła danych

Ocena skali zapadalności na ostrą białaczkę szpikową z mutacją genu FLT3 u osób dorosłych w Polsce przeprowadzona została w oparciu o systematyczne przeszukanie baz informacji medycznej. Przeszukane zostały bazy PubMed (w tym MEDLINE) [18] oraz baza Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL) [19]. Wykorzystane strategie wyszukiwania przedstawiono poniżej (Tabela 43, Tabela 44). Dodatkowo dokonano niesystematycznego przeszukania sieci Internet.

Tabela 43.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych - PubMed

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	myeloid OR myelosis OR myelogenous OR non-lymphoblastic OR nonlymphoblastic OR nonlymphocytic OR myeloblastic OR myelocytic OR mielo* OR mieloid OR myelo*	246 284
#2	acute OR acuta OR acute*	1 154 324
#3	leukemia OR leukem* OR leucaemia OR leucaem* OR leukaemia OR leukaem* OR leukaemica	310 727
#4	AML OR MLA OR leukemia, myeloid, acute[MeSH Terms] OR "Acute myeloblastic leukemia" OR "Acute myelocytic leukemia" OR "Acute nonlymphoblastic leukemia" OR "Acute myelogenous leukemia" OR "Acute Myeloid Leukemia" OR ANLL	77 867
#5	#1 AND #2 AND #3	79 355
#6	#4 OR #5	84 420
#7	(epidemiol* OR epidemiology OR cross-section OR cross-sectional OR "cross sectional" OR register OR longitudinal OR population-based OR population OR prospective OR retrospective OR registry OR registries OR observational OR longitudinal OR database OR prevalence OR morbidity OR abundance OR incidence OR burden)	5 305 294
#8	(Polish OR Poland)	315 062
#9	#6 AND #7 AND #8	220
Data przeszukania: 12 grudnia 2017		

Tabela 44.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – Główna Biblioteka Lekarska

Numer zapytania	Treść zapytania	Liczba rekordów
#1	BIAŁACZKA SZPIKOWA - WSZYSTKIE MODYFIKATORY AND 2000-2017	197
Data przeszukania: 8 grudnia 2017		

Przeprowadzono również dodatkowe przeszukanie w bazie PubMed w celu odnalezienia brakujących informacji – odsetka pacjentów z AML wśród osób z białaczką szpikową (Tabela 45).

Tabela 45.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych - PubMed

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	((((((((((((epidemiol*[Title]) OR epidemiology[Title]) OR cross-section[Title]) OR cross-sectional[Title]) OR population-based[Title]) OR registry[Title]) OR register[Title]) OR registries[Title]) OR incidence[Title])))))) AND (((((((leukemia[Title] OR leukaemia[Title] OR leukemias[Title] OR leukaemias[Title]))))))) AND (((((chronic[Title/Abstract] or CML[Title/Abstract]) AND (acute[Title/Abstract] OR acuta[Title/Abstract] OR acute*[Title/Abstract] OR [Title/Abstract])))))))	128
Data przeszukania: 15 grudnia 2017		

A.2.2. Analiza danych

W wykonanym przeglądzie literatury poszukiwano następujących parametrów niezbędnych do oszacowania populacji docelowej:

- liczby zachorowań na białaczki szpikowe wśród osób dorosłych w Polsce;
- odsetka pacjentów z ostrą białaczką szpikową wśród pacjentów z białaczką szpikową;
- odsetka pacjentów z mutacją FLT3+ wśród pacjentów z ostrą białaczką szpikową;
- odsetka pacjentów z możliwością kwalifikacji do schematu MIDO + DA.

A.2.2.1 Liczba zachorowań na białaczki szpikowe wśród osób dorosłych w Polsce

W wyniku przeprowadzonego przeszukania systematycznego nie odnaleziono publikacji pozwalających na ocenę skali zapadalności na ostre białaczki szpikowe w Polsce.

[redacted]

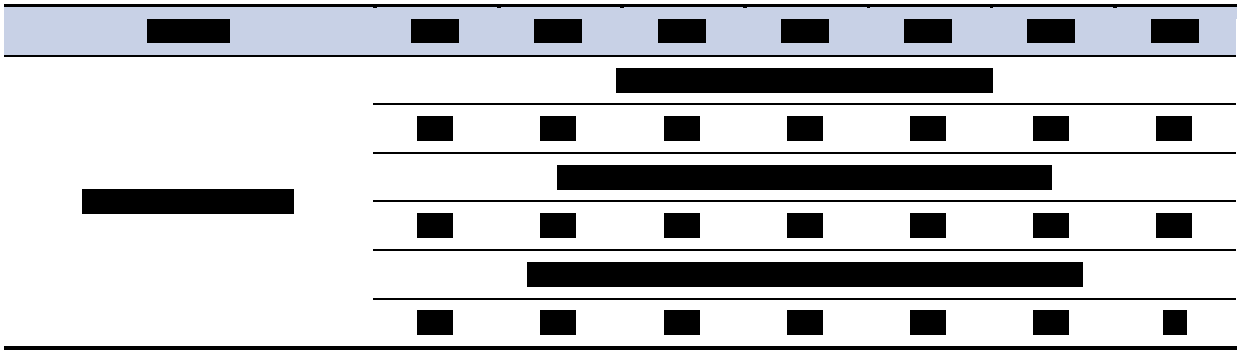
Tabela 46.
[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Tabela 47.

[redacted]



[redacted]

Kolejnym źródłem zapadalności na białaczki szpikowe w odnalezionych w przeszukaniu badaniach był Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) [23] (Tabela 48).

Tabela 48.
Zapadalność wśród osób w wieku od 15. roku życia na białaczki szpikowe w latach 1999–2015 (KRN)

Rok	Liczba zachorowań – kobiety	Liczba zachorowań – mężczyźni	Całkowita liczba zachorowań
1999	401	437	**838**
2000	406	460	**866**
2001	439	425	**864**
2002	408	453	**861**
2003	524	555	**1079**
2004	496	581	**1077**
2005	496	535	**1031**

Rok	Liczba zachorowań – kobiety	Liczba zachorowań – mężczyźni	Całkowita liczba zachorowań
2006	505	503	**1008**
2007	490	507	**997**
2008	475	510	**985**
2009	463	512	**975**
2010	500	517	**1017**
2011	543	550	**1093**
2012	543	607	**1150**
2013	556	609	**1165**
2014	581	655	**1236**
2015	504	569	**1073**

Powyższe dane wykorzystano do oszacowania wartości zapadalności na białaczki szpikowe w latach 2019–2021. Wartości wyznaczono za pomocą regresji liniowej (Rysunek 1).

Rysunek 1.
Zapadalność wśród osób w wieku od 15. roku życia na białaczki szpikowe – dane rzeczywiste KRN i prognoza na lata 2015*–2021

*Nie uwzględniono najnowszych danych z Rejestru (rok 2015) ze względu na brak spójności z danymi z pozostałych lat

A.2.2.2 Chorobowość rejestrowana – ostra białaczka szpikowa

W odszukanych analizach AOTMiT raportowano liczbę chorych z rozpoznaniem ostra białaczka szpikowa (C92.0) wg danych NFZ (Tabela 49).

Tabela 49.

[redacted]

Analizowany schemat terapii pacjentów z ostrą białaczką szpikową dotyczy wyłącznie nowo zdiagnozowanych pacjentów, w związku z czym w analizie nie wykorzystano danych dotyczących chorobowości.

A.2.2.3 Odsetek pacjentów z ostrą białaczką szpikową wśród pacjentów z białaczką szpikową

Nie odnaleziono wartości odsetka pacjentów z ostrą białaczką szpikową wśród pacjentów z białaczką szpikową w Polsce. W celu odnalezienia tego parametru dla innych krajów przeprowadzono dodatkowe przeszukanie w bazie PubMed (Tabela 45).

Odnaleziono 4 publikacje raportujące rejestry białaczek w tym białaczek szpikowych z podziałem na ostre i przewlekłe – Mohammadi 2015 [26], Rosenberg 2012 [27], Novak 2012 [28], Bhayat 2009 [29]. Mohammad 2015 opisuje dane z Szwedzkiego Rejestru Nowotworów z lat 2002–2009 wśród osób powyżej 18. roku życia. Rosenberg 2012 przedstawia dane z USA zebrane przez National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) od 1992 do 2009 roku wśród osób dorosłych w przedziale wiekowym 25–84 lat. Novak 2012 raportuje dane z Chorwackiego Krajowego Rejestru Nowotworów z lat 1988–2009. Bhayat 2009 przedstawia dane zebrane w ramach projektu 'The Health Improvement Network' (THIN) w UK z lat 1987–2006. Publikacje są wzajemnie spójne – odsetek AML wśród białaczek szpikowych mieści się w zakresie 66–72%. Na podstawie powyższych publikacji oszacowano średni odsetek pacjentów z ostrą białaczką szpikową wśród pacjentów z białaczką szpikową, tj. 68% (średnia ważona liczbą pacjentów w poszczególnych opracowaniach) (Tabela 50).

Tabela 50.

[redacted]

[redacted]

A.2.2.4 Odsetek pacjentów z mutacją FLT3+ wśród pacjentów z ostrą białaczką szpikową

W bazie PubMed odnaleziono cztery publikacje (Koczkodaj 2016 [30], Libura 2016 [9], Libura 2015 [31], Helbig 2014 [32]), opisujące wyniki badań obecności mutacji genu FLT3 wśród nowo zdiagnozowanych chorych na AML. Pierwsza przedstawia wyniki wśród pacjentów Kliniki Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie w latach 2008–2012. Libura 2016 i Helbig 2014 prezentują dane z badań przeprowadzonych przez PALG dotyczących wpływu kladrybiny dodanej do schematu daunorubicyna – cytarabina na przeżycie pacjentów z AML FLT3-ITD+. Libura 2015 przedstawia wyniki analizy mutacji CEBPA przeprowadzonej po raz pierwszy na populacji polskiej (badania PALG) i rutynowo wykonanych badań mutacji FLT3-ITD i NPM1 wśród pacjentów z AML.

Dodatkowo niesystematycznie odnaleziono publikacje: Matiakowska 2013 [33], Zmorzyński 2012 [34] oraz Mały 2010 [35]. Pierwsza z wymienionych prac raportuje wyniki badań molekularnych u chorych na AML, hospitalizowanych w latach 2008–2010 w oddziałach hematologii Szpitala Miejskiego w Toruniu i Szpitala Uniwersyteckiego w Bydgoszczy. Opracowanie Zmorzyński 2012 przedstawia wyniki badań molekularnych metodą FISH dotyczących mutacji FLT3-ITD przeprowadzonych wśród chorych z rozpoznaniem AML leczonych w Klinice Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. W publikacji Mały 2010 opisano badanie próbek szpiku kostnego zebranych w katedrze Diagnostyki Medycznej w Poznaniu w latach 2006–2009, pobranych od grupy dorosłych pacjentów z AML na obecność mutacji genu FLT3: ITD oraz D835. Wartości odsetków mutacji FLT3 wśród chorych na AML otrzymane na podstawie powyższych badań przedstawiono poniżej (Tabela 51).

Tabela 51. [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Zestawione wartości opisują liczebność populacji poddanej chemioterapii dowolnego typu – również leczenia, które nie miało na celu uzyskanie remisji choroby, np. leczenia paliatywnego, w związku z czym danych o liczbie osób ogółem poddanych chemioterapii nie uwzględniono w dalszych obliczeniach.

[redacted]

Tabela 53. [redacted]

[redacted]								
[redacted]								
[redacted]								
[redacted]								

[redacted]

Tabela 54. [redacted]

[redacted]										
[redacted]										

Dane z analiz AOTMiT

W analizie Sprycel 2013 [37] przedstawiono liczbę pacjentów oraz wydatki na leki stosowane we wskazaniu ostra białaczka szpikowa wg danych NFZ. W tabeli poniżej (Tabela 55) zestawiono substancje za pomocą, których pacjenci z ostrą białaczką szpikową byli najczęściej leczeni w ramach chemioterapii standardowej.

Tabela 55. [redacted]

[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Nie przeprowadzano szczegółowej analizy danych dotyczących stosowania poszczególnych leków oraz nie przeprowadzano prognozy w oparciu o te dane. Wyraźne są ograniczenia zebranych w tabeli wartości. W przypadku wielu substancji dokonano sumowania rekordów o dokładnie tych samych nazwach (np. cytarabina raportowana w oryginalnej tabeli kilkukrotnie), co potencjalnie prowadzi do wielokrotnego naliczania tych samych pacjentów, trudno też wytłumaczyć spadki zużycia dla wszystkich raportowanych substancji, sięgające w wybranych sytuacjach kilkudziesięciu procent. Wszystkie te elementy sprawiają, że trudno uznać zebrane dane za wiarygodne źródło informacji o liczbie pacjentów z AML leczonych w ramach opieki NFZ.

A.2.2.6 Odsetek pacjentów z możliwością kwalifikacji do schematu MIDO + DA wśród pacjentów poddawanych leczeniu indukcyjnemu

W ramach przeprowadzonego przeszukania baz informacji medycznych nie odnaleziono danych umożliwiających określenie rozpowszechnienia poszczególnych schematów leczenia AML w Polsce. W związku z powyższym przeprowadzono badanie ankietowe [2] wśród ośmiu klinicystów zajmujących się leczeniem białaczki. Pytania dotyczyły m.in. schematów stosowanych u osób chorych na AML na poszczególnych etapach leczenia.

[redacted]

[redacted]

Tabela 56. [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

A.2.3. Synteza danych

Populację docelową w analizie stanowią dorośli z nowo rozpoznaną ostrą białaczka szpikową z mutacją genu FLT3.

Oszacowanie populacji docelowej wymaga określenia liczby pacjentów z nowo rozpoznaną białaczką szpikową lub ostrą białaczką szpikową w Polsce oraz parametrów zawężających populację, takich jak odsetek pacjentów z ostrą białaczką szpikową, odsetek pacjentów z mutacją FLT3+, odsetek pacjentów z możliwością kwalifikacji do schematów MIDO + DA.

[redacted]

[redacted]

Tabela 57. [redacted]

[redacted]

A.3. Badanie ankietowe

W celu określenia wielkości populacji pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML) w Polsce kwalifikujących się do leczenia preparatem Rydapt® (midostauryna) przeprowadzono badanie ankietowe [2] wśród ośmiu klinicystów zajmujących się leczeniem białaczki. Dodatkowo w celu sprecyzowania odpowiedzi przeprowadzono ankietę uzupełniającą, w której wzięło udział pięciu uprzednio ankietowanych ekspertów.

Eksperci kliniczni, wśród których przeprowadzono badanie, to lekarze praktycy, którzy na co dzień spotykają się z pacjentami z AML [redacted]

[redacted]

[redacted]