

## ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

Wersja 1.0



**MIDOSTAURYNA (RYDAPT®) W LECZENIU DOROSŁYCH  
PACJENTÓW Z AGRESYWNĄ MASTOCYTOZĄ UKŁADOWĄ,  
MASTOCYTOZĄ UKŁADOWĄ Z NOWOTWOREM UKŁADU  
KRWIOTWÓRCZEGO LUB BIAŁACZKĄ MASTOCYTARNĄ**



## **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: 28 września 2018 r.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] analiza danych, metodyka analizy, opracowanie tekstu analizy, opracowanie pliku obliczeniowego analizy

[REDACTED] analiza danych, opracowanie tekstu analizy,

[REDACTED] metodyka analizy, koordynacja prac

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

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

# Spis treści

<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>7</b>
<b>1. WPROWADZENIE DO ANALIZY .....</b>	<b>10</b>
1.1. Cel analizy .....	10
1.2. Problem zdrowotny .....	10
1.3. Stan aktualny .....	12
1.3.1. Aktualna liczebność populacji docelowej .....	12
1.3.2. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej.....	12
1.3.3. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana .....	13
1.3.4. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana.....	13
1.4. Interwencja oceniana .....	15
1.5. Założenia analizy .....	16
1.6. Grupa limitowa .....	18
<b>2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE .....</b>	<b>20</b>
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy .....	20
2.2. Forma analizy.....	21
2.3. Perspektywa analizy .....	21
2.4. Horyzont czasowy analizy.....	21
2.5. Populacja docelowa .....	21
2.5.1. Aktualna liczba pacjentów z AdvSM w Polsce .....	22
2.5.2. Liczba pacjentów diagnozowanych w każdym roku analizy .....	22
2.5.3. Rozkład pacjentów na podtypy AdvSM.....	22
2.5.4. Podsumowanie .....	23
2.6. Rozpowszechnienie w populacji docelowej .....	23
2.6.1. Scenariusz istniejący.....	23
2.6.2. Scenariusz nowy .....	24
2.7. Średnia masa ciała.....	25
2.8. Dawkowanie .....	26
2.9. Koszty.....	27
2.9.1. Koszt preparatu Rydapt®.....	27
2.9.2. Koszty komparatorów.....	28

2.9.3.	Koszty diagnostyki i monitorowania .....	32
2.9.4.	Koszt podania leku.....	38
2.9.5.	Koszt leczenia działań niepożądanych.....	39
2.9.6.	Koszty leczenia chorób współistniejących SM – AHN.....	46
2.9.7.	Koszty kolejnej leczenia .....	48
2.9.8.	Koszty opieki terminalnej .....	49
2.10.	Sposób włączenia pacjentów do analizy.....	50
2.11.	Analiza wrażliwości .....	52
<b>3.</b>	<b>WYNIKI ANALIZY .....</b>	<b>53</b>
3.1.	Populacja docelowa .....	53
3.1.1.	Scenariusz istniejący.....	53
3.1.2.	Scenariusz nowy .....	53
■	████████████████████ .....	54
■	██ .....	54
■	██ .....	55
■	████████████████████ .....	55
■	██ .....	55
■	██ .....	56
■	██ .....	57
■	██ .....	57
■	██ .....	58
■	████████████████████ .....	58
<b>4.</b>	<b>ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....</b>	<b>60</b>
4.1.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	60
4.2.	Aspekty etyczne i społeczne .....	60
■	████████████████████ .....	62
<b>6.</b>	<b>WNIOSKI .....</b>	<b>64</b>
<b>7.</b>	<b>OGRANICZENIA.....</b>	<b>65</b>
<b>8.</b>	<b>DYSKUSJA .....</b>	<b>66</b>
<b>9.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>68</b>
<b>10.</b>	<b>SPIS ELEMENTÓW .....</b>	<b>70</b>
10.1.	Spis tabel .....	70
<b>11.</b>	<b>ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....</b>	<b>73</b>



## Indeks skrótów

<b>AdvSM</b>	Zaawansowana mastocytoza układowa ( <i>Advanced systemic mastocytosis</i> )
<b>AML</b>	Ostra białaczka szpikowa ( <i>Acute myeloid leukaemia</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ASM</b>	Agresywna mastocytoza układowa ( <i>Aggressive systemic mastocytosis</i> )
<b>BIA</b>	Analiza wpływu na budżet ( <i>Budget Impact Analysis</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>D816V KIT</b>	Mutacja D816V w obrębie genu <i>c-kit</i>
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>MCL</b>	Białaczka mastocytarna ( <i>Mast cell leukemia</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>[REDACTED]</b>	[REDACTED]
<b>SM</b>	Mastocytoza układowa ( <i>systemic mastocytosis</i> )
<b>SM-AHN</b>	Mastocytoza układowa z nowotworem układu krwiotwórczego ( <i>Systemic mastocytosis with an associated hematological neoplasm</i> )

## Streszczenie

### ■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych midostauryny (Rydapt®) stosowanej w populacji dorosłych pacjentów z agresywną mastocytozą układową (ASM, ang. *aggressive systemic mastocytosis*), mastocytozą układową z nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN, ang. *systemic mastocytosis with an associated hematological neoplasm*) lub białaczką mastocytarną (MCL, ang. *mast cell leukemia*).

### ■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia). Ze względu na sposób finansowania uwzględnionych w analizie kosztów brak jest współpłacenia za leki, zatem perspektywy NFZ oraz NFZ + pacjent są tożsame. Uwzględniono 2 - letni horyzont czasowy. W analizie założono, że preparat Rydapt® będzie finansowany w ramach proponowanego programu lekowego *Leczenie agresywnej mastocytozy układowej, mastocytozy układowej z współistniejącym nowotworem układu krwiotwórczego oraz białaczki mastocytarnej midostauryną*.

Populację docelową niniejszej analizy zdefiniowano jako dorosłych pacjentów z agresywną mastocytozą układową (ASM), mastocytozą układową z nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN) lub białaczką mastocytarną (MCL).

Aktualną liczebność populacji docelowej określono na podstawie opinii ekspertów. Liczbę nowych pacjentów diagnozowanych w każdym roku analizy oszacowano na podstawie badania Cohen 2014.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: leki (Rydapt®, kładrybina, interferon alfa), koszty leczenia polichemioterapią, podanie leków, monitorowanie i diagnostyka, leczenie w kolejnej linii, opieka terminalna oraz leczenie zdarzeń niepożądanych.

W scenariuszu istniejącym założono, że preparat Rydapt® nie jest refundowany ze środków publicznych. Pacjenci z populacji docelowej z podtypami ASM lub SM-AHN stosują kładrybinę lub interferon alfa, pacjenci z podtypem MCL leczeni są polichemioterapią.

W scenariuszu nowym założono, że preparat Rydapt® będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu zaawansowanej mastocytozy.

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym. W analizie podstawowej uwzględniono intensywność dawki na poziomie 100%, zaś zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego Rydapt® oraz praktyką kliniczną, intensywność dawki może zostać zmniejszona, co wpłynie na obniżenie kosztów leku.

[Redacted text]

[Redacted text]

## ■ Wyniki

### *Populacja*

[Redacted text]

### *Wydatki inkrementalne*

[Redacted text]

[Redacted text]

### *Scenariusz istniejący*

[Redacted text]

### *Scenariusz nowy*

[Redacted text]



[REDACTED]

### ■ Wnioski końcowe

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowanie ze środków publicznych preparatu Rydapt® w ramach proponowanego programu lekowego spowoduje [REDACTED] wydatków płatnika publicznego.

Finansowanie preparatu Rydapt® w populacji docelowej pozwoli na zaspokojenie niezaspokojonych dotąd potrzeb pacjentów. [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) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych midostauryny (Rydapt®) stosowanej w populacji dorosłych pacjentów z agresywną mastocytozą układową (ASM, ang. *aggressive systemic mastocytosis*), mastocytozą układową z nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN, ang. *systemic mastocytosis with an associated hematological neoplasm*) lub białaczką mastocytarną (MCL, ang. *mast cell leukemia*).

## 1.2. Problem zdrowotny

Mastocytoza jest heterogenną grupą rzadkich chorób nowotworowych (guzy złośliwe z komórek tucznych) charakteryzujących się nadmierną proliferacją i nagromadzeniem nieprawidłowych mastocytów (syn. komórek tucznych; MC – *mast cell*) w jednym lub wielu narządach, najczęściej w szpiku kostnym, skórze, wątrobie, śledzionie i węzłach chłonnych. Choroba może przebiegać w 2 zasadniczych postaciach: skórnej, z jedno- lub wieloogniskowym zajęciem skóry, oraz układowej (SM, *systemic mastocytosis*), kiedy dochodzi do naciekania co najmniej 1 narządu poza skórą. Postać układowa SM może cechować się łagodnym lub ciężkim przebiegiem klinicznym (AdvSM; *advanced mastocytosis*) [1].

**Agresywna mastocytoza układowa – ASM (*aggressive systemic mastocytosis*) [ICD-10: C96.2; ORPHA:98850]**

ASM jest ciężką i rzadką postacią SM charakteryzująca się znacznymi naciekaniami MC w różnych tkankach prowadząc do zaburzenia funkcji oraz uszkodzenia narządów, przy braku/minimalnym zajęciu szpiku kostnego. W niektórych przypadkach forma ASM może stopniowo przechodzić w postać MCL (ASM-t, *ASM in transformation to MCL*) [1].

**Mastocytoza układowa z współistniejącym nowotworem układu krwiotwórczego – SM-AHN (*systemic mastocytosis with associated hematological neoplasm*) [ICD-10: C96.2 (spotykana również klasyfikacja do D47.9); ORPHA:98849]**

SM-AHN to współistnienie SM oraz innej choroby nowotworowej układu krwiotwórczego m.in.

- ostrej białaczki mieloblastycznej,
- zespołu mielodysplastycznego/mieloproliferacyjnego,

- przewlekłej białaczki szpikowej i mielomonocytovej,
- chłoniaka nieziarniczego [1].

Zarówno zalecane postępowanie, jak i rokowania, w przypadku pacjentów z SM-AHN silnie zależą od choroby współtowarzyszącej. Choroby traktuje się niezależnie, poddając leczeniu zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej [1].

We wcześniejszej klasyfikacji jednostka określana była jako: mastocytoza układowa z klonalnym rozrostem linii komórkowych nie-mastocytarnych (SM-AHNMD; *systemic mastocytosis with associated clonal hematological non-mast cell lineage disease*) [1].

### **Białaczka mastocytarna (syn. białaczka z komórek tucznych) – MCL (*mast cell leukemia*) [ICD-10: C94.3; ORPHA:98851]**

MCL jest bardzo rzadką formą SM. Charakteryzuje się istotnym naciekiem szpiku kostnego, a także nieprawidłową liczbą MC we krwi. Zmiany skórne są nieobecne w przypadku większości pacjentów. Może przebiegać jako postać ostra (podtyp aMCL – *acute mast cell leukemia*) lub przewlekła (podtyp cMCL – *chronic mast cell leukemia*). U części pacjentów MCL rozwija się w wyniku progresji innych podtypów SM [1].

### **Epidemiologia**

Przyczyną mastocytozy jest zaburzenie mechanizmów regulujących powstawanie, rozwój i proliferację MC [1].

Komórki tuczne występują licznie w całym organizmie, głównie wzdłuż naczyń krwionośnych i chłonnych. Pełnią ważne role w procesach zapalnych, angiogenezie oraz w reakcjach immunologicznych. Powstają z wielopotencjalnych hematopoetycznych komórek macierzystych szpiku dojrzewając głównie w wątrobie, śledzionie, węzłach chłonnych oraz tkance łącznej okołonaczyniowej, nie tracąc przy tym przezblonowego receptora KIT wrażliwego na działanie czynnika pobudzającego komórki wielopotencjalne tzw. KIT liganda. Receptor KIT jest białkiem kodowanym przez protoonkogen *c-kit*, którego mutacja doprowadza do powstania receptora zdolnego do aktywacji niezależnie od obecności liganda, co w konsekwencji prowadzi do zwiększonej proliferacji klonalnych MC [1].

U chorych z SM stwierdza się bardzo częste (>80-90% przypadków) występowanie punktowej mutacji strukturalnej w kodonie 816 genu *c-kit* (mutacja KIT D816V), podczas gdy inne defekty w obrębie genu są o wiele rzadsze (< 5% badanych chorych). U części pacjentów jednak, mutacje te są nieobecne, co sugeruje, że inny/dodatkowy mechanizm może być odpowiedzialny za rozwój choroby. Patogeneza choroby nie została do końca poznana [1].

### 1.3. Stan aktualny

Obecnie w Polsce nie jest prowadzony rejestr osób z AdvSM, dlatego nie ma dokładnych danych, ile osób cierpi z powodu tej choroby. W celu określenia wielkości populacji pacjentów oraz aktualnego postępowania terapeutycznego u pacjentów z analizowaną jednostką chorobową w Polsce przeprowadzono 4 ustrukturyzowane wywiady telefoniczne, po czym na drodze wspólnych konsultacji uzgodniony został konsensus.

Zestawienie wszystkich pytań postawionych każdemu z ekspertów wraz z uzgodnionym konsensusem przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego [1]. W poniższej tabeli podsumowano informacje odnośnie aktualnej praktyki klinicznej stosowanej u pacjentów z AdvSM (Tabela 1).

**Tabela 1.**  
**Aktualna praktyka kliniczna leczenia AdvSM w Polsce**

Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4	Konsensus
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>kladrybina:</b> w I rzucie w agresywnej postaci choroby,</li> <li>• <b>interferon alfa:</b> w II linii leczenia oraz w I linii w przypadku przeciwwskazań do podania kladrybiny</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kladrybina</li> <li>• interferon alfa: powolny rozwój choroby lub ciężkiego stanu pacjenta</li> <li>• w przypadku braku odpowiedzi na kladrybinę pacjent otrzymuje chemioterapie stosowaną w ostrych białaczkach</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kladrybina</li> <li>• interferon alfa</li> </ul>	-	<p>W ASM i SM-AHN:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kladrybina</li> <li>• interferon alfa-2a</li> </ul> <p>W MCL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• polichemioterapia</li> </ul>

#### 1.3.1. Aktualna liczebność populacji docelowej



### 1.3.3. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Aktualnie w Polsce midostauryna nie jest finansowana ze środków publicznych. W świetle dostępnych danych aktualnie brak jest pacjentów leczonych preparatem Rydapt®.

### 1.3.4. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) [3] produkt leczniczy Rydapt® jest stosowany:

- w skojarzeniu ze standardową chemioterapią indukcyjną daunarubicyną 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 (ang. *acute myeloid leukaemia* - AML) z mutacją genu FLT3,
- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z agresywną mastocytozą układową, mastocytozą układową z nowotworem układu krwiotwórczego lub białaczką mastocytarną.

#### Ostra białaczka szpikowa

Do oszacowania liczby nowych przypadków ostrej białaczki szpikowej w roku 2018 wykorzystano dane zaczerpnięte ze statystyk JGP [4] raportujące liczbę hospitalizacji we wskazaniu AML w ramach JGP: S01 – *Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż.* (Tabela 4). 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.

Tabela 4.  
Hospitalizacje w ramach grupy S01 – statystyki JGP [4]

Parametr	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Liczba pacjentów	1012	815	795	773	804	803	786	894	994
Liczba hospitalizacji	1446	1045	938	886	941	927	891	1035	1188
Liczba hospitalizacji – rozpoznanie AML	942	704	670	584	651	632	651	716	845

Na podstawie powyższych danych oszacowano liczbę hospitalizacji z powodu AML w 2018 roku (Tabela 5), prognozę przeprowadzono na podstawie danych od 2012 roku.

**Tabela 5.**  
**Liczba hospitalizacji w ramach grupy S01 z rozpoznaniem AML – statystyki JGP [4]**

Parametr	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Liczba hospitalizacji – rozpoznanie AML	584	651	632	651	716	845	832 <sup>a</sup>

a) Prognoza – opracowanie własne

Odsetek osób ze stwierdzoną AML z mutacją FLT3+ wyznaczono na podstawie publikacji Libura 2016 [5]. W publikacji tej opisano wyniki badań dotyczących odsetka pacjentów, u których stwierdzono obecność mutacji genu FLT3, wśród nowo zdiagnozowanych osób z AML (Tabela 6).

**Tabela 6.**  
**Odsetek pacjentów z AML z mutacją FLT3+ - publikacja Libura 2016 [5]**

Parametr	Odsetek
Odsetek chorych na AML z mutacją FLT3+	24%

Oszacowaną wielkość populacji pacjentów ze stwierdzoną AML z mutacją FLT3+ zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 7).

**Tabela 7.**  
**Liczba pacjentów z AML z mutacją FLT3+**

Parametr	Wartość
Liczba pacjentów z AML FLT3+	202

## AdvSM

Oszacowanie liczebności pacjentów z AdvSM przedstawiono w rozdziale 2.5. Otrzymane wartości zaprezentowano poniżej (Tabela 8).

**Tabela 8.**  
**Liczba pacjentów z AdvSM**

Parametr	Wartość
Liczba pacjentów z AdvSM	■

## Podsumowanie

Oszacowaną wielkość populacji wszystkich pacjentów, u których produkt leczniczy Rydapt® może być stosowany przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 9).

**Tabela 9.**  
**Liczebność populacji, u której wnioskowana technologia może być stosowana**

Parametr	Wartość
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■

## 1.4. Interwencja oceniana

Midostauryna (produkt leczniczy Rydapt®) hamuje liczne receptory o aktywności kinaz tyrozynowych, w tym FLT3 i kinazę KIT. Midostauryna hamuje szlak sygnałowy receptora FLT3 i indukuje zatrzymanie cyklu komórkowego oraz apoptozę w komórkach białaczkowych z ekspresją zmutowanych receptorów FLT3 ITD lub TKD lub z nadmierną ekspresją receptorów typu dzikiego FLT3. Dane *in vitro* wskazują, że midostauryna hamuje receptory KIT z mutacją D816V przy ekspozycji uzyskanej u pacjentów (średnia uzyskana ekspozycja jest większa niż IC50). Dane *in vitro* wskazują, że receptory KIT typu dzikiego są w dużo mniejszym stopniu hamowane w tych stężeniach (średnia uzyskana ekspozycja mniejsza niż IC50). Midostauryna zakłóca przekazywanie sygnałów hamując receptor KIT z mutacją D816V, blokuje namnażanie się i przeżycie mastocytów oraz uwalnianie histaminy [1].

Ponadto, midostauryna hamuje kilka innych receptorów o aktywności kinaz tyrozynowych, takich jak PDGFR (receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu) lub VEGFR2 (receptor naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu 2), a także członków rodziny PKC (kinazy białkowej C) należących do kinaz serynowo-treoninowych. Midostauryna wiąże się z domeną katalityczną tych kinaz i hamuje sygnały mitogenne odpowiednich czynników wzrostu w komórkach, powodując zatrzymanie wzrostu [1].

Midostauryna (produkt leczniczy Rydapt®) jest wskazana:

- 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 noworozpoznaną AML z mutacją genu FLT3,
- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z ASM, SM-AHN lub MCL [1].

Midostaurynę (produkt leczniczy Rydapt®) należy przyjmować doustnie dwa razy na dobę w odstępach około 12-godzinnych. Kapsułki należy przyjmować z pokarmem. Leki zapobiegające wymiotom należy podawać zgodnie z lokalnie obowiązującą praktyką medyczną, w zależności od tolerancji pacjenta [1].

Zalecana dawka początkowa midostauryny (produktu leczniczego Rydapt®) w ASM, SM-AHN i MCL wynosi 100 mg doustnie dwa razy na dobę. Leczenie zaleca się kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych [1].

Midostauryna (produkt leczniczy Rydapt®, podmiot odpowiedzialny Novartis Europharm Limited) otrzymała w dniu 18 września 2017 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej [1].

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 midostauryna nie jest obecnie refundowana w Polsce [1].

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

## 1.5. Założenia analizy

Poniżej przedstawiono najważniejsze założenia niniejszej analizy. Szczegóły dotyczące przyjętych założeń oraz oszacowanych parametrów zostały zawarte w poszczególnych rozdziałach związanych z zdanym zagadnieniem.

- W niniejszej analizie założono, że aktualnie w grupie pacjentów z ASM oraz SM-AHN stosowana jest kładrybina oraz interferon alfa, natomiast w grupie pacjentów z MCL - polichemioterapia.
- Analiza została przeprowadzona w horyzoncie czasowym równym 2 lata.
- Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). Ze względu na sposób finansowania leków i świadczeń uwzględnionych w analizie obie perspektywy są tożsame.
- Aktualną liczebność populacji docelowej niniejszej analizy oszacowano na podstawie informacji uzyskanych od ekspertów. Dodatkowo założono, że w każdym roku horyzontu czasowego diagnozowanych będzie 22 nowych pacjentów (wartość oszacowana na podstawie badania Cohen 2014 [6]).
- Rozkład pacjentów na poszczególne typy AdvSM przyjęto zgodnie z analizą ekonomiczną [2].

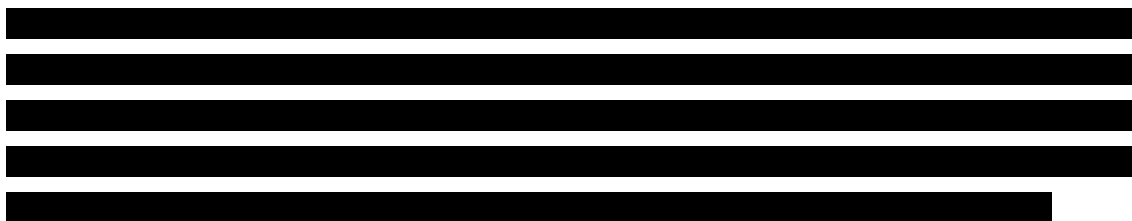
- W scenariuszu istniejącym założono, że wszyscy pacjenci zdiagnozowani we wcześniejszych latach otrzymują leczenie (wszyscy są włączeni na początku modelu). Założono, że nowi pacjenci będą diagnozowani co miesiąc w równej licznie (1/12 z 22), zatem będą włączani równomiernie w ciągu roku, zgodnie z przyjętym rozpowszechnieniem leków.



- W scenariuszu nowym przyjęto, że pacjenci obecnie już zdiagnozowani będą stopniowo przechodzili z leczenia dotychczasową interwencją na preparat Rydapt®. Pacjenci diagnozowani w horyzoncie czasowym analizy będą włączani równomiernie w ciągu roku, zgodnie z przyjętym rozpowszechnieniem leków.

- W przypadku pacjentów już zdiagnozowanych przyjęto, że w sytuacji refundacji leku Rydapt® będą oni przechodzić na Rydapt® stopniowo, a na koniec roku wszyscy z żyjących osób będą już leczeni preparatem Rydapt® (100% rozpowszechnienie na koniec roku wśród pacjentów żyjących).
- Dawkowanie kladrybiny oraz interferonu alfa przyjęto zgodnie z opiniami ankietowanych ekspertów.
- Koszt preparatu Rydapt® określono na podstawie informacji otrzymanych od Zamawiającego.
- Koszty komparatorów – kladrybiny i interferonu alfa –

- W przypadku pacjentów z podtypem MCL leczonych polichemioterapią założono, że leczeni są oni jak pacjenci z ostrą białaczką szpikową (AML ang. *acute myeloid leukaemia*). Założono, że w przypadku tych pacjentów w przebiegu terapii wyróżnia się chemioterapię indukującą trwającą 1 cykl a następnie chemioterapię konsolidującą. Założono, że obie fazy leczenia wymagają hospitalizacji, które rozliczane są w ramach grup JGP (indukcja w JGP: S01, konsolidacja w JGP: S03). Założono, że koszt hospitalizacji zawiera koszt leku, podania, monitorowania i diagnostyki, leczenia zdarzeń niepożądanych oraz opieki terminalnej.
- Koszt diagnostyki oraz monitorowania w ramach proponowanego programu lekowego oszacowano na podstawie aktualnej wyceny badań wyszczególnionych w projekcie programu lekowego.
- W analizie przyjęto, że pacjent otrzymujący kladrybinę nie odbywa dodatkowych wizyt monitorujących, a monitorowanie stanu zdrowia odbywa się w ramach 5–dniowych hospitalizacji związanych z podaniem leku.
- Z uwagi na formę leku, w analizie nie naliczono kosztów podania preparatów Rydapt® oraz interferon alfa.
- Częstość zdarzeń niepożądanych zaczerpnięto z oryginalnego modelu.
- W niniejszej analizie koszty leczenia chorób współistniejących uwzględniono tylko dla jednostek chorobowych, których terapia odbywa się w ramach programów lekowych. Koszt oszacowano na podstawie średniego kosztu leczenia jednego pacjenta w 2017 roku.



W poniższej tabeli (Tabela 10) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

**Tabela 10.**  
**Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie**

	Parametr	Źródło	Referencje
<b>Dane populacyjne</b>	Aktualna liczba pacjentów z AdvSM w Polsce	Opinia ekspertów	[1]
	Liczba nowych przypadków w ciągu roku	Cohen 2014	[6]
	Rozkład pacjentów ze względu na podtypy choroby	Analiza ekonomiczna	[2]
<b>Rozpowszechnienie</b>	Scenariusz istniejący	Opinia ekspertów	[1]
	Scenariusz nowy	Opinia ekspertów	[1]
<b>Zużycie zasobów</b>	Dawkowanie	Opinia ekspertów	[1]
	Średnia masa ciała pacjentów	GUS	[7, 8]
<b>Koszty</b>	Koszt leku Rydapt®	Dane od Zamawiającego	-
	Koszty komparatorów	IKAR pro, Statystyki JGP	[4, 9]
	Koszty diagnostyki i monitorowania	Zarządzenie 64/2018/DSOZ, Zarządzenie 56/2018/DGL, Zarządzenie 22/2018/DSOZ, Zarządzenie 127/2017/DSOZ, Zarządzenie 119/2017/DSOZ	[10–14]
	Koszty podania leku	Zarządzenie 56/2018/DGL	[11]
	Koszty leczenia działań niepożądanych	Ługowska 2012, Statystyki JGP, Zarządzenie 22/2018/DSOZ	[4, 12, 15]
	Koszty leczenia chorób współistniejących	IKAR pro	[9]
	Koszty kolejnej linii leczenia	IKAR pro, Zarządzenie 64/2018/DSOZ, Zarządzenie 56/2018/DGL, Zarządzenie 22/2018/DSOZ, Zarządzenie 127/2017/DSOZ, Zarządzenie 119/2017/DSOZ	[9–14]
	Koszty opieki terminalnej	83/2017/DSOZ	[16]

## 1.6. 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.” [17]*

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 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 kwalifikującą się do leczenia produktem leczniczym Rydapt® jako pacjentów z agresywną mastocytozą układową, mastocytozą układową z współistniejącym nowotworem układu krwiotwórczego lub białaczką mastocytarną. Na podstawie odnalezionych źródeł danych oszacowano aktualną liczebność populacji docelowej oraz liczbę nowych pacjentów zdiagnozowanych w horyzoncie czasowym analizy.
2. Na podstawie opinii ekspertów określono rozpowszechnienie w populacji docelowej preparatu Rydapt® oraz pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie.
3. Określono schematy dawkowania, koszty leków, diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego, monitorowania chemioterapii, leczenia zdarzeń niepożądanych, leczenia chorób współistniejących SM-AHN, leczenia w kolejnej linii oraz opieki terminalnej.
4. Skorzystano z wyników analizy ekonomicznej dotyczących prawdopodobieństwa pozostawania pacjenta w stanach: leczenie, kolejna linia leczenia oraz zgon w kolejnych miesiącach od momentu rozpoczęcia terapii danym preparatem dla horyzontu czasowego analizy (2 lata), oraz zmiany rozkładu pacjentów na podtypy w czasie.
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2019–2020 w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, czyli w przypadku braku finansowania preparatu Rydapt® ze środków publicznych.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2019–2020 dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Rydapt® ze środków publicznych.
7. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
8. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (od A do H). 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® 2014, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

## 2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [18], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

Ze względu na zakładany sposób finansowania preparatu Rydapt® oraz na aktualny sposób finansowania interwencji w populacji docelowej dla leków uwzględnionych w analizie nie dochodzi do współpłacenia przez płatnika publicznego i pacjentów. Z tego względu przedstawione wyniki prezentują jednocześnie wyniki z perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

## 2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że preparat Rydapt® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach proponowanego programu lekowego. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [19] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [17], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.

## 2.5. Populacja docelowa

Populację docelową niniejszej analizy zdefiniowano jako dorosłych pacjentów z agresywną mastocytozą układową (ASM), mastocytozą układową z nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN) lub białaczką mastocytarną (MCL).



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

## 2.5.4. Podsumowanie

W tabeli poniżej przedstawiono liczebność populacji docelowej w kolejnych latach analizy (Tabela 13).

Tabela 13.  
Liczba pacjentów z populacji docelowej leczona w kolejnych latach - analiza podstawowa

Parametr	I rok	II rok
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[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) Pacjenci zdiagnozowani we wcześniejszych latach, w przypadku refundacji leku Rydapt® będą stopniowo przechodzić na leczenie preparatem Rydapt®, zatem w jednym roku mogą stosować dwa różne schematy leczenia np. Kladrybinę a następnie Rydapt®

## 2.6. Rozpowszechnienie w populacji docelowej

### 2.6.1. Scenariusz istniejący

Rozpowszechnienie poszczególnych schematów leczenia w scenariuszu istniejącym określono na podstawie opinii ekspertów. [REDACTED]

Szczegółowe informacje odnośnie obecnie stosowanego leczenia w Polsce zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 14).





**Tabela 17.**  
**Rozkład pacjentów ze względu na stosowane opcje leczenia – scenariusz nowy**

Podtyp AdvSM	Opcja leczenia	I rok	II rok

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted] Odsetek ten został przyjęty na podstawie opinii ankietowanych ekspertów i uwzględnia między innymi pacjentów, którzy z przyczyn medycznych nie będą włączeni do leczenia preparatem Rydapt® (np. z powodu gorszego stanu zdrowia niż wymagany w przypadku rozpoczęcia leczenia analizowaną interwencją).

Sposób włączania pacjentów zdiagnozowanych we wcześniejszych latach został szczegółowo opisany w rozdziale 2.10.

## 2.7. Średnia masa ciała

Średnią masę ciała pacjentów z populacji docelowej (uwzględnianą w oszacowaniu dawki kladrybiny) zaczerpnięto z danych GUS. Z opinii ekspertów wynika, że pacjenci z AdvSM w Polsce mają między 50 a 60 lat, nie ma predominacji płci, dlatego w analizie wykorzystano średnią masę ciała pacjentów w przedziale wiekowym 50-59 lat, bez podziału na płeć. W analizie wrażliwości rozważono masę ciała zaczerpniętą z oryginalnego modelu. W poniższej tabeli zestawiono wartości uwzględnione w analizie (Tabela 18).

**Tabela 18.**  
**Średnia masa ciała pacjentów – wartości uwzględnione w analizie**

Scenariusz	Wartość	Źródło danych
Podstawowy	75,30 kg	GUS [7, 8]
Analiza wrażliwości (Wariant D1)	[Redacted]	Oryginalny model

## 2.8. Dawkowanie

### Rydapt®

Dawkowanie preparatu Rydapt® przyjęto zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego - midostaurynę podaje się doustnie w dawce 100 mg dwa razy na dobę.

### Kladrybina i interferon alfa

Dawkowanie kladrybiny i interferonu alfa przyjęto zgodnie z opiniami ekspertów. Uzyskane informacje przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 19).

Tabela 19.  
Dawkowanie kladrybiny i interferonu alfa

Zagadnienie	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4	Konsensus
Dawkowanie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### Podsumowanie

Poniżej podsumowano dawkowanie rozważanych w analizie opcji leczenia. Z uwagi na strukturę modelu konieczne było oszacowanie średniej liczby podań na miesiąc (Tabela 20). W poniższej tabeli nie przedstawiono podsumowania dawkowania w przypadku polichemioterapii, ze względu na sposób naliczania kosztów w przypadku pacjentów stosujących tą opcję leczenia (patrz rozdz. 2.9.2.3).

Tabela 20.  
Dawkowanie – wartości w analizie

Opcja leczenia	Dawka na podanie	Schemat dawkowania	Liczba podań na rok <sup>a</sup>	Liczba podań na miesiąc
Rydapt®	100 mg	2 razy na dobę	731	61
Kladrybina	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Interferon alfa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

a) przy założeniu, że rok ma 365,25 dni



## 2.9.2. Koszty komparatorów

W niniejszej analizie rozważono następujące komparatory:

- kladrybinę,
- interferon alfa,
- polichemioterapię.

W przypadku kladrybiny i interferonu alfa [REDACTED] koszty substancji czynnych określono na podstawie aktualnie obowiązującego obwieszczenia (*Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 r.* [20]). [REDACTED] uwzględniono realne koszty jednostkowe analizowanych leków, wyznaczone na podstawie raportowanych w komunikatach DGL kwot refundacji oraz liczby zrefundowanych opakowań (realne koszty leków wyznaczono jako iloraz kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań). Uwzględniono średnie roczne koszty przy zastosowaniu najbardziej aktualnych danych (z okresu lipiec 2017- czerwiec 2018) (na podstawie danych z serwisu IKAR pro [9]).

Koszt leczenia polichemioterapią określono na podstawie Statystyk JGP.

### 2.9.2.1. Kladrybina

Obecnie na liście leków refundowanych znajduje się jeden produkt leczniczy zawierający kladrybinę – Biodrin®. W poniższej tabeli przedstawiono cenę tego preparatu zgodnie z obowiązującym obwieszczeniem [20] (Tabela 23) oraz cenę oszacowaną na podstawie danych sprzedażowych [9] (Tabela 24).

**Tabela 23.**  
Koszt preparatu Biodrin® zgodnie z obwieszczenia MZ

Nazwa leku	Grupa limitowa	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania
<b>Biodrin</b>	1009.0 Cladr binum	10 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990713417	493,34 zł	518,01 zł	518,01 zł

**Tabela 24.**  
Koszt preparatu Biodrin® oszacowany na podstawie danych sprzedażowych

Nazwa leku	Grupa limitowa	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Kwota refundacji (07.2017-06.2018)	Liczba sprzedanych opakowań (07.2017-0.2018)	Cena za opakowanie
<b>Biodrin</b>	1009.0 Cladribinum	10 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990713417	920 182,97 zł	3 922	234,60 zł

W poniższej tabeli (Tabela 25) przedstawiono oszacowany koszt 1 mg kladrybiny [REDACTED]

**Tabela 25.**  
Uwzględniony w analizie koszt 1 mg kladrybiny

Opcja	Cena za opakowanie	Zawartość opakowania	Cena za 1 mg
[REDACTED]	234,60 zł	10 mg	23,46 zł
[REDACTED]	518,01 zł		51,80 zł

Poniżej, zgodnie z dawkowaniem omówionym w rozdz.2.8 i masą ciała pacjentów uwzględnioną w analizie (patrz rozdz. 2.7), przedstawiono średnie miesięczne koszty leczenia kladrybiną [REDACTED]

**Tabela 26.**  
Uwzględniony w analizie miesięczny koszt leczenia kladrybiną

Opcja	Cena za mg	Dawka na podanie	Średnia liczba podań w miesiącu	Koszt za miesiąc leczenia
[REDACTED]	23,46 zł	9,04 mg	3,6	768,16 zł
[REDACTED]	51,80 zł			1 696,12 zł

W analizie podstawowej zużycie leków oszacowane zostało bez uwzględnienia *wastage*, tj. bez strat leku wynikających ze zużywania niepełnych ampułek. W rzeczywistości pozostała część substancji po odliczeniu dawki może nie zostać wykorzystana. Należy jednak zaznaczyć, że podejście to jest zgodne z zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 66/2016/DGL (par. 15, pkt. 7) [21] mówiącym, że świadczeniodawca ma prawo rozliczyć tylko taką ilość substancji czynnej, która została podana lub wydana świadczeniobiorcom. Niewykorzystane części substancji czynnych nie podlegają rozliczeniu. W związku z powyższym, utracona dawka leku nie stanowi kosztu dla płatnika, a zatem nie powinna być uwzględniana w analizach przeprowadzanych z perspektywy płatnika publicznego.

W ramach analizy wrażliwości (scenariusz F1) rozważono opcję z uwzględnieniem *wastage*. Na podstawie dawki stosowanej na jedno podanie oraz wielkości opakowania zawierającego daną substancję, oszacowano ile opakowań danej substancji zostanie wykorzystane na jedno podanie w danym schemacie (obliczenia przeprowadzono przy założeniu, że każda substancja ma jedno opakowanie – przyjęto wielkość najmniejszego dostępnego opakowania z daną substancją). Ze względu na zawartość opakowania i dawkowanie *wastage* został uwzględniony tylko w przypadku kladrybiny. W przypadku pozostałych leków nie ma strat wynikających ze zużywania niepełnych ampułek.

### 2.9.2.2. Interferon alfa-2a

Obecnie na liście leków refundowanych znajduje się jeden produkt leczniczy zawierający interferon alfa-2a – Roferon-a®, dostępne są opakowania zawierające 3 mln j.m., 6 mln j.m. oraz 9 mln j.m.. Ze względu na dawkowanie interferonu przyjęte w analizie (3 mln j.m. / podanie) w oszacowaniach kosztu uwzględniono tylko opakowanie zawierające 3 mln j.m.. W poniższej tabeli przedstawiono cenę tego preparatu zgodnie z obowiązującym obwieszczeniem [20] (Tabela 27) oraz cenę oszacowaną na podstawie danych sprzedażowych [9] (Tabela 28).

**Tabela 27.**  
Koszt preparatu Roferon-a® zaczerpnięty z obwieszczenia MZ

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania
Roferon-a	3 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk. a 0,5 ml (+igła)	5909990465118	44,60 zł	46,83 zł	46,83 zł

**Tabela 28.**  
Koszt preparatu Roferon-a® oszacowany na podstawie danych sprzedażowych

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Kwota refundacji (07.2017-06.2018)	Liczba sprzedanych opakowań (07.2017-06.2018)	Cena za opakowanie
Roferon-a	3 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk. a 0,5 ml (+igła)	5909990465118	1 041 240,52 zł	22 362	46,56 zł

W poniższej tabeli (Tabela 29) przedstawiono oszacowany koszt za 1 mln j.m. interferonu alfa w

**Tabela 29.**  
Uwzględniony w analizie koszt za 1 mln j.m. interferonu alfa

Opcja	Cena za opakowanie	Zawartość opakowania	Cena za mln j.m.
	46,56 zł	3 mln j.m.	15,52 zł
	46,83 zł		15,61 zł

Poniżej przedstawiono średnie miesięczne koszty leczenia interferonem alfa zgodnie z dawkowaniem omówionym w rozdz. 2.8.

**Tabela 30.**  
Miesięczny koszt leczenia interferonem alfa

Opcja	Cena za 1 mln j. m.	Dawka na podanie	Średnia liczba podań w miesiącu	Koszt za miesiąc leczenia
	15,52 zł	3 mln j. m.	13	607,40 zł
	15,61 zł			610,88 zł

### 2.9.2.3. Polichemioterapia

#### Faza indukcji

W analizie podstawowej przyjęto, że całość kosztów ponoszonych w związku z leczeniem indukcyjnym objęta jest finansowaniem przez NFZ w ramach grupy JGP S01: *Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż.*, w której zgodnie z charakterystyką prowadzone jest wdrożenie leczenia (indukcja) oraz reindukcja leczenia. Założono, że w ramach tej grupy rozliczane jest podanie leków, monitorowanie stanu chorego, a także postępowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych chemioterapii. Przyjęto, że całość leczenia indukcyjnego (1 lub 2 cykle) rozliczane są w ramach jednej hospitalizacji.

Koszt hospitalizacji przyjęto jako średnią wartość hospitalizacji w grupie S01 na podstawie statystyk JGP [4] – Tabela 31.

**Tabela 31.**  
**Koszty hospitalizacji w fazie indukcji**

Kod grupy	Nazwa grupy	Wartość hospitalizacji
S01	Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż.	54 709,28 zł

Koszt ten jest naliczany jest w pierwszym cyklu leczenia tylko nowym pacjentom zdiagnozowanym w horyzoncie czasowym analizy.

Założono, że koszt hospitalizacji zawiera koszt leku, podania, monitorowania i diagnostyki, leczenia zdarzeń niepożądanych oraz opieki terminalnej.

#### Faza konsolidacji

W analizie podstawowej przyjęto, że całość leczenia konsolidacyjnego w trakcie jednego cyklu rozliczana jest w ramach procedury S03: *Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia.* (Tabela 32).

**Tabela 32.**  
**Koszty hospitalizacji w fazie konsolidacji – analiza podstawowa [44]**

Kod grupy	Nazwa grupy	Wartość hospitalizacji
S03	Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	4 934,20 zł

Założono, że koszt hospitalizacji zawiera koszt leku, podania, monitorowania i diagnostyki, leczenia zdarzeń niepożądanych oraz opieki terminalnej.

## Kolejna linia leczenia oraz aktualne leczenie pacjentów już zdiagnozowanych

Założono, że leczenie w kolejnej linii oraz aktualne leczenie pacjentów już zdiagnozowanych, rozliczane będzie w ramach grupy JGP S01: *Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż.*, w której zgodnie z charakterystyką prowadzona jest poza leczeniem indukującym również reindukcja leczenia.

Koszt hospitalizacji związanej z leczeniem w kolejnej linii określono na podstawie wyznaczonego średniego kosztu za osobodzień w grupie. Koszt ten określono w oparciu o średnią wartość hospitalizacji w grupie podzielony przez średnią liczbę dni hospitalizacji, zaś średnią liczbę dni hospitalizacji określono na podstawie średniej wartości hospitalizacji przy uwzględnieniu wyceny jednostkowej dla dni finansowanych grupą i dni ponad ryczałt z taryfikatora NFZ.

**Tabela 33.**  
Koszty leczenia DA – kolejna linia leczenia oraz aktualne leczenie pacjentów już zdiagnozowanych

Parametr	Wartość
Średnia wartość hospitalizacji (statystyki JGP 2016)	54 709,28 zł
Średnia liczba dni pobytu	87 dni
Koszt hospitalizacji/cykl	17 639,66 zł

Założono, że koszt hospitalizacji zawiera koszt leku, podania, monitorowania i diagnostyki, leczenia zdarzeń niepożądanych oraz opieki terminalnej.

### 2.9.3. Koszty diagnostyki i monitorowania

#### 2.9.3.1. Program lekowy

Koszty diagnostyki w przypadku leczenia preparatem Rydapt® oszacowano na podstawie badań wyszczególnionych w proponowanym programie lekowym *Midostauryna w leczeniu agresywnej mastocytozy układowej, mastocytozy układowej z współistniejącym nowotworem układu krwiotwórczego oraz białaczki mastocytarnej (ICD-10 C96.2, C94.3, D47.9)*. Badania wymagane do przeprowadzenia w ramach kwalifikacji i monitorowania leczenia zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 34).

**Tabela 34.**  
Badania wymagane przy kwalifikacji i monitorowaniu leczenia, zgodnie z proponowanym programem lekowym

Kwalifikacja	Monitorowanie
ocena stanu ogólnego (ECOG)	
badania laboratoryjne:	
morfologia krwi z rozmazem;	morfologia krwi z rozmazem;
biochemia: kreatynina, kwas moczowy, sód (Na), potas (K), wapń (Ca), bilirubina, AST, ALT, GGTP, FA, LDH, albumina	biochemia: kreatynina, kwas moczowy, sód, potas, wapń, magnez, glukoza, bilirubina, AST, ALT, GGTP, FA, LDH,



Kwalifikacja	Monitorowanie
	albumina
APTT, PT, fibrynogen;	APTT, PT, Fibrynogen
test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym);	
EKG (ECHO serca w przypadku wywiadu kardiologicznego i/lub zmian w EKG)	badanie EKG - w uzasadnionych przypadkach
Trepanobiopsja szpiku z barwieniem na tryptazę	
Biopsja aspiracyjna szpiku z immunofenotypizacją w kierunku obecności klonalnych komórek tucznych (CD2, CD25, CD177)	Ocena szpiku za pomocą trepanobiopsji i/lub biopsji aspiracyjnej szpiku +/- ocena immunofenotypowa
Badanie molekularne szpiku w kierunku obecności transkryptu (obecność mutacji D816V) w genie KIT	
Ocena stężenia tryptazy w surowicy	Ocena stężenia tryptazy w surowicy

### Koszt badań przy kwalifikacji do programu lekowego

Koszt świadczeń wykonywanych w ramach kwalifikacji pacjenta do programu lekowego oszacowano na podstawie aktualnej wyceny wymienionych badań. Do każdego z wymienionych badań przypisano numer listy na podstawie *Charakterystyki grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych* (Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ [10]). Następnie na podstawie przedstawionych w ww. zarządzeniu warunków przypisano odpowiednie świadczenia specjalistyczne do poszczególnych grup świadczeń wykonywanych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Tabela 35).

**Tabela 35.**  
Badania uwzględnione w ramach proponowanego programu lekowego

Badanie	Lista	Świadczenie	
Ocena stanu ogólnego (ECOG)	W1		
Morfologia krwi z rozmazem	W1		
Biochemia	Kreatynina	W1	
	Kwas moczowy	W1	
	Sód	W1	
	Potas	W1	
	Wapń	W1	
	Bilirubina	W1	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu oraz
	AST	W1	
	ALT	W1	
	GGTP	W1	
	FA	W1	
	LDH	W1	
	albumina	W1	
	APTT	W1	

Badanie	Lista	Świadczenie
PT	W1	
fibrynogen	W1	
test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym)	W2	
EKG (ECHO serca w przypadku wywiadu kardiologicznego i/lub zmian w EKG)	W1 (W10)	W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu

Uwzględniając dane zawarte w Zarządzeniu Nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ [10] określono wycenę punktową wymienionych powyżej świadczeń. Średnia wartość punktu oszacowana została na podstawie umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na rok 2018, ważona wielkością poszczególnych kontraktów dla świadczeń w zakresie hematologii.

**Tabela 36.**  
Wycena świadczeń wykonywanych w ramach kwalifikacji do proponowanego programu lekowego

Kod świadczenia	Opis świadczenia	Wycena punktowa	Koszt za punkt*	Koszt świadczenia
5.30.00.0000012	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	121	1,08 zł	130,98 zł
5.30.00.0000017	W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu	93		100,67 zł

\* Wycena punktu dla świadczeń w zakresie hematologii, dane za rok 2018 na podst. Informatora o umowach (stan na 2.07.2018)

Koszt badania molekularnego szpiku w kierunku obecności transkryptu (obecności mutacji D816V) w genie *KIT* oszacowano na podstawie Zarządzenia Nr 127/2017/DSOZ Prezesa NFZ [13] jako świadczenie kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych. Średnia wartość punktu oszacowana została na podstawie umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na rok 2018, ważona wielkością poszczególnych kontraktów dla świadczeń w zakresie hematologii. (Tabela 37).

**Tabela 37.**  
Koszt badania molekularnego szpiku w kierunku obecności transkryptu (obecność mutacji D816V) w genie *KIT*

Kod	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.10.00.0000041	kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych	517	1,08 zł	559,66 zł

Biopsja szpiku kostnego jest zabiegiem zaliczanym do drobnych zabiegów chirurgicznych, bezpiecznych z zastosowaniem znieczulenia miejscowego [22]. W Polsce biopsja szpiku jest finansowana jedynie w ramach hospitalizacji. W przypadku tego badania wystarczająca jest hospitalizacja trwająca nie dłużej niż 1 dzień [22, 23]. W analizie przyjęto, iż biopsja szpiku będzie wykonywana w ramach hospitalizacji w ramach grupy JGP S04: *Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni*, której koszt określono na podstawie Zarządzenia Nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ [14] (Tabela 38).

**Tabela 38.**  
**Koszt hospitalizacji związanej z biopsją szpiku kostnego**

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wycena punktowa	Koszt za punkt	Koszt świadczenia
S04	5.51.01.0016004	Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni	811	1,00 zł	811,00 zł

Przyjęto założenie, że koszt trepanobiopsji będzie taki sam jak koszt biopsji.

Koszt badania: *ocena stężenie tryptazy w surowicy* określono zgodnie z opinią eksperta klinicznego, wg której koszt tego świadczenia wynosi 200 zł.

W poniższej tabeli (Tabela 39) podsumowano koszty poszczególnych świadczeń.

**Tabela 39.**  
**Kwalifikacja do programu – wartość w analizie**

Kod świadczenia	Opis świadczenia	Wycena punktowa	Koszt za punkt	Koszt świadczenia
5.30.00.0000012	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	121	1,08 zł	130,98 zł
5.30.00.0000017	W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu	93		100,67 zł
5.10.00.0000041	Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych	517	1,08 zł	559,66 zł
5.51.01.0016004	Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni	811	1,00 zł	811,00 zł
5.51.01.0016004	Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni	811	1,00 zł	811,00 zł
	Opinia eksperta			200,00 zł
	<b>Razem</b>			<b>2 613,32 zł</b>

### **Koszt badań monitorujących leczenie w programie lekowym**

W analizie przyjęto, że badania laboratoryjne, badanie EKG oraz USG będą rozliczane w ramach ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych, zgodnie z warunkami określonymi w Zarządzeniu Nr 22/2018/DSOZ Prezesa NFZ [12]. Wszystkie te badania znajdują się na liście podstawowej W1 zawartej w ww. zarządzeniu. Rozliczenie analizowanych badań jest możliwe w ramach *Świadczenia specjalistycznego 2-go typu*.

Koszt świadczeń: *ocena szpiku za pomocą trepanobiopsji i/lub biopsji aspiracyjnej szpiku +/- ocena immunofenotypowa oraz ocena stężenia tryptazy w surowicy* oszacowano przy takich samych założeniach jak w przypadku kwalifikacji do programu lekowego.

Poniżej podsumowano koszty poszczególnych badań i świadczeń (Tabela 40).

**Tabela 40.**  
**Wycena świadczeń uwzględnionych w ramach monitorowania w programie lekowym**

Kod świadczenia	Opis świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	65	1,08zł	70,36 zł
5.51.01.0016004	Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni	811	1,00 zł	811,00 zł
	Opinie eksperta			200,00 zł

Zgodnie z zapisami projektu programu lekowego, monitorowanie leczenia odbywać się będzie według następującego harmonogramu:

1. Przed rozpoczęciem kolejnego cyklu w pierwszym roku trwania terapii, co 3 cykle w kolejnych latach:
  - a. morfologia krwi z rozmazem,
  - b. biochemia: kreatynina, kwas moczowy, sód, potas, wapń, magnez, glukoza, bilirubina, AST, ALT, GGTP, FA, LDH, albumina,
  - c. APTT, PT, fibrynogen,
  - d. badanie EKG – w uzasadnionych przypadkach.
2. Po pierwszych 3 cyklach leczenia:
  - a. ocena szpiku za pomocą trepanobiopsji lub biopsji aspiracyjnej szpiku +/- ocena immunofenotypowa - następnie w zależności od potrzeb klinicznych, jednak nie rzadziej niż co 12 miesięcy:
  - b. ocena stężenia tryptazy w surowicy co 3 miesiące.

Na podstawie opisanych w projekcie programu lekowego częstości wykonywania badań, oszacowano roczne koszty monitorowania. Średnia wartość punktu oszacowana została na podstawie umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na rok 2018, ważona wielkością poszczególnych kontraktów dla świadczeń w zakresie hematologii.

**Tabela 41.**  
**Oszacowany koszt monitorowania w proponowanym programie lekowym**

Badanie	Koszt jednorazowy	Liczba badań w roku		Koszt roczny	
		I rok	II rok i kolejne lata	I rok	II rok i kolejne lata
<b>Badania laboratoryjne, EKG</b>	70,36 zł	12	4	844,36 zł	281,45 zł
<b>Trepanobiopsja lub biopsja</b>	811,00 zł	1	1	811,00 zł	811,00 zł
<b>Tryptaza</b>	200,00 zł	4	4	800,00 zł	800,00 zł
<b>Razem</b>				2 455,36 zł	1 892,45 zł

## Podsumowanie

W poniżej tabeli (Tabela 42) podsumowano koszty diagnostyki, przy założeniu, że w pierwszym roku na koszt diagnostyki składa się koszt kwalifikacji i koszt monitorowania w I roku, natomiast w kolejnych latach jest to wyłącznie koszt monitorowania.

**Tabela 42.**  
Koszt diagnostyki w programie lekowym

Parametr	I rok	II rok i kolejne lata
Koszt badań przy kwalifikacji	2 613,32 zł	-
Koszt badań przy monitorowaniu	2 455,36 zł	1 892,45 zł
<b>Razem</b>	<b>5 068,68 zł</b>	<b>1 892,45 zł</b>

W analizie konserwatywnie wykorzystano wartość oszacowane dla I roku. W poniższej tabeli zestawiono roczne koszty diagnostyki w programie lekowym oraz oszacowano koszt tygodniowy.

**Tabela 43.**  
Koszt diagnostyki w programie lekowym – wartość w analizie

Parametr	Roczny koszt	Miesięczny koszt
Koszt diagnostyki w programie	5 068,68 zł	422,39 zł

### 2.9.3.2. Chemioterapia

W niniejszej analizie przyjęto założenie, że pacjent przyjmujący kladrybinę nie odbywa dodatkowych wizyt monitorujących, monitorowanie stanu zdrowia odbywa się w ramach 5-dniowych hospitalizacji związanych z podaniem leku (szczegółowe omówienie kosztów podania leku przedstawiono w rozdziale 2.9.3.).

W analizie założono, że monitorowanie pacjentów przyjmujących interferon alfa rozliczane jest w ramach świadczenia *Okresowa ocena skuteczności chemioterapii* (zgodnie z obowiązującym Zarządzeniem Nr 56/2018/DGL Prezesa NFZ [11]). Świadczenie to może być rozliczane nie częściej niż 1 raz na miesiąc i nie rzadziej niż 1 raz na trzy miesiące. W analizie przyjęto, że wizyty monitorujące odbywają się raz na miesiąc i w czasie tych wizyt wydawany jest pacjentowi lek. Koszty monitorowania leczenia interferonem alfa przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 44).

**Tabela 44.**  
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii

Kod produktu	Nazwa	Wycena punktowa	Cena punktu	Koszt świadczenia	Liczba wizyt w roku	Koszt roczny
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	1,00 zł	270,40 zł	12	3 244,80 zł

### 2.9.3.3. Podsumowanie

W poniżej tabeli podsumowano koszty monitorowania w zależności od otrzymywanego schematu leczenia (Tabela 45).

Koszt monitorowania leczenia w przypadku polichemioterapii rozliczany jest w ramach hospitalizacji (patrz rozdz. 2.9.2.3)

**Tabela 45.**  
Koszty monitorowanie – wartości uwzględnione w analizie

Schemat leczenia	Koszt roczny	Koszt miesięczny
Rydapt®	5 068,68 zł	422,39 zł
Kladrybina	0,00 zł	0,00 zł
Interferon alfa	3 244,80 zł	270,40 zł

### 2.9.4. Koszt podania leku

Zgodnie z opinią ankietowanych ekspertów, podanie kladrybiny odbywa się w ramach hospitalizacji 5 – dniowej. W analizie przyjęto, że podanie to będzie rozliczane w ramach świadczenia *hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie* (zgodnie z Zarządzeniem 56/2018/DGL Prezesa NFZ [11]) (Tabela 46).

**Tabela 46.**  
Wartość punktowa świadczenia *hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie*

kod świadczenia	nazwa świadczenia	wartość punktowa - obecna			
		1	2	3	4 i kolejny
5.08.05.0000171	hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie	540,80	540,80	540,80	486,72

W poniższej tabeli przedstawiono uwzględniony w analizie średni miesięczny koszt podania kladrybiny (Tabela 47).

**Tabela 47.**  
Średni miesięczny koszt podania kladrybiny – wartość uwzględniona w analizie

Wycena punktowa - 1-3 dzień	Wycena punktowa - 4-5 dzień	Cena punktu	Liczba dni podania	Koszt podania/cykl leczenia	Średni koszt na podanie	Średnia liczba podań w miesiącu	Średni koszt podania na miesiąc
540,80	486,72	1,00 zł	5	2 595,84 zł	519,17 zł	3,62	1 881,21 zł

W analizie nie uwzględniano kosztu podania preparatu Rydapt® oraz interferonu alfa, ze względu na postać tych leków (odpowiednio tabletki oraz ampułkostrzykawki, jako gotowy do użycia roztwór do

wstrzykiwań), która pozwala na samodzielne przyjmowanie ich przez pacjentów. W analizie założono, że leki wydawane są pacjentowi w ramach wizyt monitorujących.

W poniższej tabeli podsumowano koszty podania analizowanych leków (Tabela 48).

Koszt podania polichemioterapii rozliczany jest w ramach hospitalizacji (patrz rozdz. 2.9.2.3)

**Tabela 48.**  
Średni miesięczny koszt podania leków– wartości uwzględnione w analizie

Opcja leczenia	Średni miesięczny koszt podania
Rydapt®	0,00 zł
Kladrybina	1 881,21 zł
Interferon alfa	0,00 zł

### 2.9.5. Koszt leczenia działań niepożądanych

Ze względu na brak badań porównujących w analizie klinicznej [24] zdarzenia niepożądane oraz częstość ich występowania zostały zaczerpnięte z modelu oryginalnego. Uwzględniono w nim zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4, których częstość występowania wynosiła co najmniej 2%. W poniższej tabeli przedstawiono częstości zdarzeń niepożądanych na jednego pacjenta na miesiąc. W przypadku pacjentów przechodzących na kolejną linię leczenia przyjęto częstość działań niepożądanych raportowanych w modelu jako zdarzenia niepożądane związane z chorobą. Zarówno dla interwencji jak i komparatorów przyjęto taką samą wartość.

W przypadku pacjentów leczonych polichemioterapią założono, że koszty leczenia zdarzeń niepożądanych zawierają się w koszcie hospitalizacji (patrz rozdz. 2.9.2.3)

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wariant, w którym częstość wszystkich zdarzeń niepożądanych dla komparatorów wynosi (wariant G1).

Zestawienie częstości występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnione w analizie zaprezentowano poniżej (Tabela 49).

**Tabela 49.**  
Częstości występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnione w analizie

Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania/ pacjent/ miesiąc		
	Rydapt®	Kladrybina, interferon alfa	Kolejna linia leczenia
Ostra białaczka szpikowa	██████	██████	██████
Niedokrwistość	██████	██████	██████
Zwiększona fosfataza alkaliczna	██████	██████	██████

Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania/ pacjent/ miesiąc		
	Rydapt®	Kladrybina, interferon alfa	Kolejna linia leczenia
Biegunka	██████	██████	██████
Duszność	██████	██████	██████
Zmęczenie	██████	██████	██████
Neutropenia z gorączką	██████	██████	██████
Leukopenia	██████	██████	██████
Wzrost stężenia lipazy	██████	██████	██████
Nudności	██████	██████	██████
Neutropenia	██████	██████	██████
Zapalenie płuc	██████	██████	██████
Gorączka	██████	██████	██████
Posocznica	██████	██████	██████
Małopłytkowość	██████	██████	██████
Wymioty	██████	██████	██████

Poniżej oszacowano koszty leczenia każdego ze zdarzeń niepożądanych.

Ze względu na to, że koszt leczenia ostrej białaczki szpikowej uwzględniono w ramach leczenia chorób współistniejących w podtypie SM-AHN, nie został on uwzględniony w kosztach leczenia zdarzeń niepożądanych.

### Anemia

Koszt leczenia anemii oszacowano jako średnią wartość z hospitalizacji z trzech grup JGP (zaczepniętych ze statystyk JGP za 2016 rok [4]) ważoną liczbą hospitalizacji poszczególnych grup w tym roku. Oszacowany w ten sposób średni koszt leczenia anemii wyniósł 2 137,80 zł. Szczegóły dotyczące wartości wykorzystanych w obliczeniach zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 50).

**Tabela 50.**  
Koszt leczenia anemii

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	14 832	4 767,08 zł
S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	23 943	1 672,57 zł
S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	17 197	517,84 zł
<b>Koszt</b>	-	<b>2 137,80 zł</b>



## Zwiększona fosfataza alkaiczna krwi

W przypadku leczenia wystąpienia zwiększonej fosfatazy alkaicznej krwi założono, że pacjent odbywa jedną wizytę specjalistyczną 1-go typu. Wartość punktową wizyty specjalistycznej przyjęto na podstawie Zarządzenia nr 22/2018/DSOZ Prezesa NFZ [12].

**Tabela 51.**  
Koszt leczenia zwiększonej fosfatazy alkaicznej krwi

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Liczba punktów	Wartość punktu	Koszt
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33,00	1 zł	33,00 zł

## Biegunka

Koszt leczenia biegunki zaczerpnięto z publikacji Ługowska 2012 [15], w której raportowano koszty oszacowane w 2012 roku. W związku z tym zostały one skorygowane najaktualniejszą wartością wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) dotyczą zdrowia za lata 2013 – 2017 [25–29]. Poniżej przedstawiono wartości wskaźnika CPI przyjęte w obliczeniach (Tabela 52) oraz skorygowany koszt leczenia biegunki przyjęty w modelu (Tabela 53).

**Tabela 52.**  
Wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 2013 - 2017

Wskaźnik	2013	2014	2015	2016	2017
CPI	101,8	100,2	101,9	99,2	101,2

**Tabela 53.**  
Koszt leczenia biegunki

Zdarzenie niepożądane	Ługowska 2012	Wartość skorygowana przyjęta w analizie
Biegunka	2 860,00 zł	2 984,34 zł

## Duszność

Koszt leczenia duszności oszacowano jako średnią wartość z hospitalizacji z dwóch grup JGP (zaczerpniętych ze statystyk JGP za 2016 rok [4]) ważoną liczbą hospitalizacji poszczególnych grup w tym roku. Oszacowany w ten sposób średni koszt leczenia duszności wyniósł 1 974,39 zł. Szczegóły dotyczące wartości wykorzystanych w obliczeniach zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 54)

**Tabela 54.**  
Koszt leczenia duszności

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
D37E - Inne choroby układu oddechowego >65r.ż.	4 186	2 315,59 zł
D37F - Inne choroby układu oddechowego <66r.ż.	8 514	1 806,63 zł

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
<b>Koszt</b>	-	<b>1 974,39 zł</b>

## Zmęczenie

W przypadku leczenia zmęczenia założono, że pacjent odbywa jedną wizytę specjalistyczną 1-go typu. Wartość punktową wizyty specjalistycznej przyjęto na podstawie Zarządzenia nr 22/2018/DSOZ Prezesa NFZ [12].

**Tabela 55.**  
Koszt leczenia zmęczenia

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Liczba punktów	Wartość punktu	Koszt
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33,00	1 zł	33,00 zł

## Neutropenia z gorączką

Koszt leczenia neutropenii z gorączką oszacowano jako średnią wartość z hospitalizacji z dwóch grup JGP (zaczerpniętych ze statystyk JGP za 2016 rok [4]) ważoną liczbą hospitalizacji poszczególnych grup w tym roku. Oszacowany w ten sposób średni koszt leczenia neutropenii z gorączką wyniósł 1 481,54 zł. Szczegóły dotyczące wartości wykorzystanych w obliczeniach zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 56).

**Tabela 56.**  
Koszt leczenia neutropenii z gorączką

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
<b>S55E - Gorączka niejasnego pochodzenia &gt;65r.ż.</b>	460	2 101,25 zł
<b>S55F - Gorączka niejasnego pochodzenia &lt;66r.ż.</b>	2 007	1 339,50 zł
<b>Koszt</b>	-	<b>1 481,54 zł</b>

## Leukopenia

Koszt leczenia leukopenii oszacowano jako średnią wartość z hospitalizacji z trzech grup JGP (zaczerpniętych ze statystyk JGP za 2016 rok [4]) ważoną liczbą hospitalizacji poszczególnych grup w tym roku. Oszacowany w ten sposób średni koszt leczenia leukopenii wyniósł 2 137,80 zł. Szczegóły dotyczące wartości wykorzystanych w obliczeniach zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 57).

**Tabela 57.**  
Koszt leczenia leukopenii

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
<b>S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony &gt; 10 dni</b>	14 832	4 767,08 zł

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
<b>S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony &gt; 1 dnia</b>	23 943	1 672,57 zł
<b>S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony &lt; 2 dni</b>	17 197	517,84 zł
<b>Koszt</b>	-	<b>2 137,80 zł</b>

## Wzrost poziomu lipazy

W przypadku leczenia wzrostu poziomu lipazy założono, że pacjent odbywa jedną wizytę specjalistyczną 1-go typu. Wartość punktową wizyty specjalistycznej przyjęto na podstawie Zarządzenia nr 22/2018/DSOZ Prezesa NFZ [12].

**Tabela 58.**  
Koszt leczenia wzrostu poziomu lipazy

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Liczba punktów	Wartość punktu	Koszt
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33,00	1 zł	33,00 zł

## Nudności

Koszt leczenia nudności zaczerpnięto z publikacji Ługowska 2012 [15], w której raportowano koszty oszacowane w 2012 roku. W związku z tym zostały one skorygowane najaktualniejszą wartością wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) dotyczą zdrowia za lata 2013 – 2017 [25–29]. Wartość wskaźnika CPI przyjęto, jak w oszacowaniu kosztu leczenia biegunki (Tabela 52). Poniżej przedstawiono skorygowany koszt leczenia nudności przyjęty w modelu (Tabela 59).

**Tabela 59.**  
Koszt leczenia nudności

Zdarzenie niepożądane	Ługowska 2012	Wartość skorygowana przyjęta w analizie
<b>Nudności</b>	2 860,00 zł	2 984,34 zł

## Neutropenia

Koszt leczenia neutropenii zaczerpnięto z publikacji Ługowska 2012 [15], w której raportowano koszty oszacowane w 2012 roku. W związku z tym zostały one skorygowane najaktualniejszą wartością wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) dotyczą zdrowia za lata 2013 – 2017 [25–29]. Wartość wskaźnika CPI przyjęto, jak w oszacowaniu kosztu leczenia biegunki (Tabela 52). Poniżej przedstawiono skorygowany koszt leczenia nudności przyjęty w modelu (Tabela 60).

**Tabela 60.**  
**Koszt leczenia neutropenii**

Zdarzenie niepożądane	Ługowska 2012	Wartość skorygowana przyjęta w analizie
<b>Neutropenia</b>	5 771,29 zł	6 022,19 zł

### Zapalenie płuc

Koszt leczenia zapalenia płuc przyjęto jako średnią wartość z hospitalizacji dla grupy JGP: *D47 – Zapalenie płuc z pw* (zaczerpniętych ze statystyk JGP za 2016 rok [4]) ważoną liczbą hospitalizacji poszczególnych grup w tym roku. Oszacowany w ten sposób średni koszt leczenia zapalenia płuc wyniósł 2 598,19 zł. Szczegóły zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 61).

**Tabela 61.**  
**Koszt leczenia zapalenia płuc**

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
<b>D47 - Zapalenie płuc z pw</b>	9 834	2 598,19 zł

### Gorączka

Koszt leczenia gorączki oszacowano jako średnią wartość z hospitalizacji z dwóch grup JGP (zaczerpniętych ze statystyk JGP za 2016 rok [4]) ważoną liczbą hospitalizacji poszczególnych grup w tym roku. Oszacowany w ten sposób średni koszt leczenia gorączki wyniósł 1 481,54 zł. Szczegóły dotyczące wartości wykorzystanych w obliczeniach zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 62).

**Tabela 62.**  
**Koszt leczenia gorączki**

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
<b>S55E - Gorączka niejasnego pochodzenia &gt;65r.ż.</b>	460	2 101,25 zł
<b>S55F - Gorączka niejasnego pochodzenia &lt;66r.ż.</b>	2 007	1 339,50 zł
<b>Koszt</b>	-	<b>1 481,54 zł</b>

### Posocznica

Koszt leczenia posocznicy przyjęto jako średnią wartość z hospitalizacji dla grupy JGP: *S56 – Posocznica o ciężkim przebiegu* (zaczerpniętych ze statystyk JGP za 2016 rok [4]) ważoną liczbą hospitalizacji poszczególnych grup w tym roku. Oszacowany w ten sposób średni koszt leczenia posocznicy wyniósł 9 468,88 zł. Szczegóły zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 63)

**Tabela 63.**  
**Koszt leczenia posocznicy**

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
<b>S56 - Posocznica o ciężkim przebiegu</b>	16 208	9 468,88 zł

### Małopłytkowość

Koszt leczenia małopłytkowości oszacowano jako średnią wartość z hospitalizacji z trzech grup JGP (zaczepniętych ze statystyk JGP za 2016 rok [4]) ważoną liczbą hospitalizacji poszczególnych grup w tym roku. Oszacowany w ten sposób średni koszt leczenia małopłytkowości wyniósł 2 137,80 zł. Szczegóły dotyczące wartości wykorzystanych w obliczeniach zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 64).

**Tabela 64.**  
**Koszt leczenia małopłytkowości**

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
<b>S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony &gt; 10 dni</b>	14 832	4 767,08 zł
<b>S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony &gt; 1 dnia</b>	23 943	1 672,57 zł
<b>S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony &lt; 2 dni</b>	17 197	517,84 zł
<b>Koszt</b>	-	<b>2 137,80 zł</b>

### Wymioty

Koszt leczenia wymiotów zaczerpnięto z publikacji Ługowska 2012 [15], w której raportowano koszty oszacowane w 2012 roku. W związku z tym zostały one skorygowane najaktualniejszą wartością wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) dotyczą zdrowia za lata 2013 – 2017 [25–29]. Wartość wskaźnika CPI przyjęto, jak w oszacowaniu kosztu leczenia biegunki (Tabela 52). Poniżej przedstawiono skorygowany koszt leczenia wymiotów przyjęty w modelu (Tabela 65).

**Tabela 65.**  
**Koszt leczenia wymiotów**

Zdarzenie niepożądane	Ługowska 2012	Wartość skorygowana przyjęta w analizie
<b>wymioty</b>	2 860,00 zł	2 984,34 zł

### Podsumowanie

Zestawienie kosztów zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 66).



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------


## 2.9.7. Koszty kolejnej linii leczenia

Zgodnie z opinią ekspertów pacjenci z ASM oraz SM-AHN, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie preparatem Rydapt® otrzymują w kolejnej linii leczenia kladrybinę, natomiast pacjenci z MCL w kolejnej linii otrzymują polichemioterapię. W przypadku pacjentów stosujących chemioterapię, w przypadku braku odpowiedzi, w kolejnej linii leczenia otrzymują oni inną chemioterapię (zamiana kladrybiny na interferon i odwrotnie). W poniższej tabeli zestawiono schematy leczenia i opcje terapeutyczne stosowane w kolejnej linii leczenia (Tabela 69). Koszty każdego schematu stosowanego po progresji są takie same jak tego schematu stosowanego u pacjentów przed progresją. Dodatkowo pacjenci mają naliczane koszty podania leku, monitorowania oraz leczenia zdarzeń niepożądanych.

Koszt leczenia w kolejnej linii w przypadku pacjentów stosujących polichemioterapię został oszacowany w rozdziale 2.9.2.3.

**Tabela 69.**  
Kolejna linia leczenia – miesięczne koszty leków

Schemat leczenia	Kolejna linia leczenia		
Rydapt® - ASM, SM-AHN	Kladrybina		
Kladrybina	Interferon alfa		
Interferon alfa	Kladrybina		

**Tabela 70.**  
Kolejna linia leczenia – pozostałe koszty

Schemat leczenia	Kolejna linia leczenia	Koszt monitorowania	Koszt podania leków	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych
Rydapt® - ASM, SM-AHN®	Kladrybina	0,00 zł	1 881,21 zł	158,95 zł
Kladrybina	Interferon alfa	270,40 zł	0,00 zł	158,95 zł
Interferon alfa	Kladrybina	0,00 zł	1 881,21 zł	158,95 zł



**Tabela 71.**  
Kolejna linia leczenia – koszty miesięczne – wartość w analizie

Schemat leczenia			
Rydapt® - ASM, SM-AHN			
Rydapt® - MCL			
Kladrybina			
Interferon alfa			

## 2.9.8. Koszty opieki terminalnej

W analizie przyjęto, że w przypadku pacjentów, którzy zmarli w analizowanym horyzoncie czasowym naliczany jest jednorazowo koszt opieki terminalnej prowadzonej w ostatnim etapie życia chorego. Czas takiej opieki przyjęto jako 1 miesiąc (jeden cykl leczenia).

Odsetek pacjentów leczonych w ramach świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym oraz w ramach świadczenia w hospicjum domowym oszacowano na podstawie danych z umów jakie zawarł płatnik publiczny ze świadczeniodawcami na 2018 rok. Koszt poszczególnych świadczeń oszacowano na podstawie danych zawartych w informatorze o umowach NFZ [30] oraz Zarządzenia Nr 83/2017/DSOZ Prezesa NFZ [31] (Tabela 72).

**Tabela 72.**  
Koszty opieki hospicyjnej

Nazwa produktu rozliczeniowego	Kod produktu rozliczeniowego	Średnia wartość punktu ważona wielkością kontraktu	Taryfa
Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	54,73 zł	6,10
Osobodzień w hospicjum domowym	5.15.00.0000149	53,09 zł	1,00

Wartość jednostkową i sumaryczny koszt opieki terminalnej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 73).

**Tabela 73.**  
Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie

Świadczenie	Wycena osobodnia	Sumaryczna liczba kontraktu	Odsetek pacjentów	Liczba dni	Koszt
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	333,85 zł	6 259 733	57,9%	30	10 015,39 zł
Świadczenia w hospicjum domowym	53,09 zł	4 556 759	42,1%	30	1 592,76 zł
<b>Średni koszt</b>					<b>6 467,11 zł</b>

## 2.10. Sposób włączenia pacjentów do analizy

Populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci zdiagnozowani we wcześniejszych latach oraz pacjenci nowo zdiagnozowani, u których choroba zostanie rozpoznana w horyzoncie czasowym analizy (lata 2019-2020).

Założono, że pacjenci zdiagnozowani w poprzednich latach, obecnie otrzymują leczenie oparte na kladrybinie, interferonie alfa bądź polichemioterapii (w zależności od podtypu mastocytozy, zgodnie z przyjętym rozpowszechnieniem). W przypadku rozpoczęcia refundacji preparatu Rydapt® przyjęto, że pacjenci systematycznie będą przechodzić w ciągu dwóch lat z obecnego leczenia na leczenia preparatem Rydapt®. Zgodnie z opinią ekspertów, nie wszyscy pacjenci będą kwalifikowali się do leczenia midostauryną. Dodatkowo zgodnie z zapisami projektu programu lekowego pacjenci muszą spełniać określone kryteria kwalifikacji do programu lekowego m.in. stan sprawności ECOG 0-2. Biorąc pod uwagę, że pacjenci zdiagnozowani w poprzednich latach nie byli do tej poru skutecznie leczeni, zapewne część z nich będzie w gorszym stanie sprawności niż wymagany jest w przypadku kwalifikacji do programu lekowego. W związku z powyższym założono, że nie wszyscy pacjenci otrzymają leczenie oparte na preparacie Rydapt®. W analizie przyjęto, że w każdym cyklu leczenie preparatem Rydapt® będzie rozpoczynało 80% z 1/24 z pacjentów żyjących (obecnie pacjenci ci są leczeni komparatorami). W poniższej tabeli przedstawiono rozkład nowo zdiagnozowanych pacjentów w kolejnych cyklach analizy na poszczególne opcje leczenia. W oszacowaniach uwzględniono śmiertelność oraz przechodzenie pacjentów na kolejną linię.

**Tabela 74.**  
**Rozkład pacjentów na opcje leczenia w kolejnych cyklach analizy – scenariusz istniejący**

Cykl	Rydapt	Kladrybina	Interferon alfa	Polichemioterapia	Razem
0	■	■	■	■	■
1	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■
8	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■
11	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■
13	■	■	■	■	■
14	■	■	■	■	■

Cykl	Rydapt	Kladrybina	Interferon alfa	Polichemioterapia	Razem
15	■	■	■	■	■
16	■	■	■	■	■
17	■	■	■	■	■
18	■	■	■	■	■
19	■	■	■	■	■
20	■	■	■	■	■
21	■	■	■	■	■
22	■	■	■	■	■
23	■	■	■	■	■

**Tabela 75.**  
Rozkład pacjentów na opcje leczenia w kolejnych cyklach analizy – scenariusz nowy

Cykl	Rydapt	Kladrybina	Interferon alfa	Polichemioterapia	Razem
0	■	■	■	■	■
1	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■
8	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■
11	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■
13	■	■	■	■	■
14	■	■	■	■	■
15	■	■	■	■	■
16	■	■	■	■	■
17	■	■	■	■	■
18	■	■	■	■	■
19	■	■	■	■	■
20	■	■	■	■	■
21	■	■	■	■	■
22	■	■	■	■	■
23	■	■	■	■	■

W przypadku pacjentów zdiagnozowanych w horyzoncie czasowym analizy założono, że co miesiąc będzie diagnozowana taka sama liczba pacjentów zgodnie z założonym rozkładem na podtypy (1/12 z 22) i będą rozpoczynali leczenie zgodnie z przyjętym rozpowszechnieniem.

## 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:

- wariant A: aktualna liczba pacjentów z AdvSM w Polsce,
- wariant B: rozkład pacjentów na podtypy,
- wariant C: rozpowszechnienie preparatu Rydapt® w scenariuszu nowym,
- wariant D: średnia masa ciała pacjentów,
- wariant E: intensywność dawkowania preparatu Rydapt®,
- wariant F: *wastage*,
- wariant G: częstość występowania zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania kładrybiny i interferonu alfa,
- wariant H: dane z analizy ekonomicznej.

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

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (Aneks 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 wariacie podstawowym. W scenariuszu istniejącym założono, że produkt leczniczy Rydapt® nie jest refundowany w leczeniu pacjentów z AdvSM. W scenariuszu nowym analizy założono, że produkt leczniczy Rydapt® będzie refundowany w ramach programu *Leczenie agresywnej mastocytozy układowej, mastocytozy układowej z współistniejącym nowotworem układu krwiotwórczego oraz białaczki mastocytarnej midostauryną.*

#### 3.1. Populacja docelowa

##### 3.1.1. Scenariusz istniejący

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

##### 3.1.2. Scenariusz nowy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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



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

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

## 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 preparatu Rydapt® generuje jedynie dodatkowe koszty wizyt ambulatoryjnych związanych z wydaniem leku.

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 preparatu Rydapt® ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię wśród pacjentów z AdvSM.

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 preparatu Rydapt® zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie preparatu Rydapt® w populacji pacjentów z AdvSM.

**Tabela 86.**  
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu preparatu 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?	Nie zdefiniowano
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zdefiniowano

<b>Analiza aspektów etycznych i społecznych</b>	
<b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych</b>	
<b>Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii</b>	Finasowanie technologii w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego (programu lekowego – zgodnie z ustawą o refundacji z dnia 12 maja 2011 roku) pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń zgodnie z kryteriami włączenia do terapii
<b>Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych</b>	W ocenianym wskazaniu dostępne są opcjonalne metody leczenia
<b>Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia</b>	
<b>Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi</b>	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem
<b>Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka</b>	Zbliżona do alternatywnych technologii
<b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych</b>	
<b>Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej</b>	Zbliżone do obecnie stosowanych terapii
<b>Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych</b>	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewie kie i prawdopodobnie dotyczy jedynie przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych
<b>Możliwość stygmatyzacji chorych</b>	Zbliżona do alternatywnych technologii.
<b>Możliwość wywoływania lęku</b>	Zbliżona do alternatywnych technologii.
<b>Możliwość powodowania dylematów moralnych</b>	Zbliżona do alternatywnych technologii.
<b>Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych</b>	Zbliżona do alternatywnych technologii.
<b>Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku</b>	Zbliżona do alternatywnych technologii.
<b>Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku</b>	Zbliżona do alternatywnych technologii.
<b>Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii</b>	Zbliżona do alternatywnych technologii.
<b>Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii</b>	Zbliżona do alternatywnych technologii.

## 5. Podsumowanie

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 6. Wnioski

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowanie ze środków publicznych preparatu Rydapt® w ramach proponowanego programu lekowego spowoduje [REDACTED] wydatków płatnika publicznego.

Finansowanie preparatu Rydapt® w populacji docelowej pozwoli na zaspokojenie niezaspokojonych dotąd potrzeb pacjentów. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



## 7. Ograniczenia

- Przyjęto założenie, że liczebność populacji docelowej analizy będzie się zwiększać corocznie o 22 pacjentów (wartość oszacowana na podstawie duńskiego badania Cohen 2014 [6]). Podział nowych pacjentów pomiędzy podtypy AdvSM jest zgodny z rozkładem przyjętym dla pacjentów zdiagnozowanych w poprzednich latach.
- Z powodu braku innych danych rozpowszechnienie preparatu Rydapt® w scenariuszu nowym oszacowano na podstawie opinii ekspertów. W analizie założono, że w obu latach 2-letniego horyzontu czasowego rozpowszechnienie preparatu Rydapt® będzie na tym samym poziomie [REDACTED]
- Udziały pozostałych leków w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym określono na podstawie opinii ekspertów. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]
- W niniejszej analizie przyjęto założenie, że w przypadku rozpoczęcia refundacji preparatu Rydapt®, pacjenci zdiagnozowani w poprzednich latach będą systematycznie przechodzić z obecnego leczenia na leczenie preparatem Rydapt® (co cykl 80% z 1/24 z żyjących w danym cyklu).
- Prognozowane wydatki zostały oszacowane na podstawie modelowania przebiegu choroby przyjętego w analizie ekonomicznej, zatem część ograniczeń analizy ekonomicznej dotyczą również analizy wpływu na budżet.

## 8. Dyskusja

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych midostauryny (Rydapt®) stosowanej w populacji dorosłych pacjentów z agresywną mastocytozą układową, mastocytozą układową z nowotworem układu krwiotwórczego lub białaczką mastocytarną.

Mastocytoza jest heterogenną grupą rzadkich chorób nowotworowych (guzy złośliwe z komórek tucznych) charakteryzujących się nadmierną proliferacją i nagromadzeniem nieprawidłowych mastocytów w jednym lub wielu narządach, najczęściej w szpiku kostnym, skórze, wątrobie, śledzionie i węzłach chłonnych. Choroba może przebiegać w 2 zasadniczych postaciach: skórnej, z jedno- lub wieloogniskowym zajęciem skóry oraz układowe, kiedy dochodzi do naciekania co najmniej 1 narządu poza skórą. Postać układowa SM może cechować się łagodnym lub ciężkim przebiegiem klinicznym [1].

Mastocytoza jest chorobą rzadką dotykającą przede wszystkim dorosłych. W zaawansowanych postaciach choroby, zmiany skórne (żółto- lub czerwono-brązowe plamy i swędzące grudki, objawy Dariera) występują jedynie u części pacjentów. Brak tego typu objawów utrudnia wczesną diagnostykę. Zgłaszane objawy są bardzo zróżnicowane, często nieswoiste, stąd nie są kojarzone z mastocytozą. Wynikają z działania uwalnianych przez nagromadzone komórki tuczne mediatorów lub z ich naciekania do tkanek narządów. W przypadku SM-AHN obraz kliniczny silnie zależy także od choroby współtowarzyszącej. Ciężkość i nasilenie objawów zależy głównie od stopnia zaawansowania choroby i ogólnego stanu zdrowia pacjenta. AdvSM u dorosłych ma postać choroby przewlekłej. Objawy mogą pojawiać się napadowo lub postępować. Rzadko obserwuje się spontaniczne remisje [1].

W przypadku ASM, czas przeżycia jest bardzo zróżnicowany i wynosi około 41 mies. (mediana), ale u części chorych (5%) już po 12 mies. obserwuje się szybką progresję choroby lub transformację do MCL lub AML (tzw. transformacja leukemiczna) i zgon. U pacjentów, u których zdiagnozowano MCL o ostrym przebiegu, do progresji dochodzi nawet w ciągu kilku tygodni (niewydolność wielonarządowa, organomegalia) a zgon następuje w kolejnych kilku miesiącach (mediana przeżycia całkowitego: 2 mies.). W przypadku postaci przewlekłej (cMCL) rokowanie jest nieco mniej niekorzystne. W przypadku SM-AHN rokowania zależą przede wszystkim od choroby towarzyszącej Mediana przeżycia całkowitego wynosi około 24 mies. U 13% pacjentów obserwuje się zjawisko transformacji leukemicznej [1].

Odpowiedzi ekspertów potwierdzają, iż postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne zgodne jest z literaturą przedmiotu oraz wytycznymi praktyki klinicznej, przy czym ze względu na brak refundacji midostauryny pacjenci z ASM i SM-AHN leczeni są obecnie kładrybiną lub interferonem alfa, a u

chorych z MCL prowadzona jest intensywna polichemioterapia wg schematu analogicznego jak w przypadku AML (schemat daunorubicyna + cytarabina ± kładrybina). Tylko u nielicznych chorych przeprowadza się procedurę allo-HSCT [1].

[REDACTED]

Początkowy rozkład pacjentów na podtypy AdvSM przyjęto zgodnie z rozkładem w analizie ekonomicznej. Również z analizy ekonomicznej zaczerpnięto modelowanie przebiegu choroby

Ze względu na brak innych danych, rozpowszechnienie preparatu Rydapt® w scenariuszu nowym, również zostało oszacowane na podstawie przeprowadzonych wywiadów telefonicznych. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Dodatkowo należy zaznaczyć, iż zgodnie z informacjami uzyskanymi od ekspertów, część pacjentów nie ma zagwarantowanego skutecznego leczenia przyczynowego (z powodu braku refundacji preparatu Rydapt®). Po rozpoczęciu finansowania ze środków publicznych midostauryny, zostaną zaspokojone potrzeby terapeutyczne pacjentów ze stwierdzoną mastocytosą – otrzymają oni skuteczne leczenie, które pozytywnie wpłynie również na jakość ich życia.

## 9. Bibliografia

1. ██████████ P. Analiza problemu decyzyjnego. Midostauryna (Rydapt®) w leczeniu dorosłych pacjentów z agresywną mastocytozą układową, mastocytozą układową z nowotworem układu krwiotwórczego lub białaczką mastocytarną. HTA Consulting 2018.
2. ██████████. Analiza ekonomiczna. Midostauryna (Rydapt®) w leczeniu dorosłych pacjentów z agresywną mastocytozą układową, mastocytozą układową z nowotworem układu krwiotwórczego lub białaczką mastocytarną. HTA Consulting 2018.
3. Rydapt - Charakterystyka Produktu leczniczego. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004095/WC500237581.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004095/WC500237581.pdf).
4. Statystyki JGP. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/>.
5. 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.
6. Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H, Kristensen T, Møller M, Bindslev-Jensen C, Fryzek JP, Broesby-Olsen S. (2014) Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *British Journal of Haematology* 166(4):521–528.
7. Główny Urząd Statystyczny. Stan zdrowia ludności Polski w 2014 r. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2014-r,6,6.html> (25.9.2018).
8. Główny Urząd Statystyczny. Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2009-r,6,5.html> (25.9.2018).
9. IKAR pro. Dostęp: <http://ikarpro.pl/>.
10. Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-642018dsoz,6786.html> (6.9.2018).
11. Zarządzenie Nr 56/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 25 czerwca 2018r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-562018dgl,6775.html> (6.9.2018).
12. Zarządzenie Nr 22/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2018r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-222018dsoz,6739.html> (6.9.2018).
13. Zarządzenie Nr 127/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2017r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1272017dsoz,6708.html> (6.9.2018).
14. Zarządzenie Nr 119/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2017r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1192017dsoz,6695.html> (6.9.2018).
15. Ługowska Iwona ZM, Wysoki Piotr RP, Barszcz Elżbieta JM. (2012) Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *Journal of Health Policy & Outcomes Research* (2):41–47.
16. Zarządzenie Nr 83/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 września 2017r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-832017dsoz,6637.html> (6.9.2018).
17. Ustawa z dnia 12 maja 2011r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20111220696>.

18. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012r. 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 wdanym wskazaniu. Dostęp: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20120000388>.
19. Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA). AOTMiT 2016 Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytoczne-hta-2/>.
20. 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-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2018>.
21. Zarządzenie Nr 66/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-662016dgl,6508.html> (6.7.2016).
22. Lewandowski G. Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa szpiku kostnego w diagnostyce chorób układu krwiotwórczego – techniczne aspekty prawidłowo wykonanego zabiegu. Wskazania i przeciwwskazania do wykonania procedury zabiegowej. *Journal of Laboratory Diagnostics* 46(2):135–140.
23. Riley RS, Hogan TF, Pavot DR, Forysthe R, Massey D, Smith E, Wright L, Ben-Ezra JM. (2004) A pathologist's perspective on bone marrow aspiration and biopsy: I. performing a bone marrow examination. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 18(2):70–90.
24. ██████████ Analiza kliniczna. Midostauryna (Rydapt®) w leczeniu dorosłych pacjentów z agresywną mastocytozą układową, mastocytozą układową z nowotworem układu krwiotwórczego lub białaczką mastocytarną. HTA Consulting 2018.
25. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych - styczeń-grudzień 2013r. Dostęp: [stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5464/2/20/4/chu\\_inflacja\\_cpi\\_01-12\\_2013.zip](http://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5464/2/20/4/chu_inflacja_cpi_01-12_2013.zip) (19.9.2018).
26. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2014 r. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2014-r-,2,33.html> (19.9.2018).
27. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2015 roku. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2015-roku,2,49.html> (19.9.2018).
28. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2016 roku. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2016-roku,2,62.html> (19.9.2018).
29. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2017 roku. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2017-roku,2,74.html> (19.9.2018).
30. NFZ - Informator o zawartych umowach. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/> (2.10.2017).
31. Zarządzenia Nr 83/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 września 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-832017dsoz,6637.html> (2.10.2017).
32. PubMed. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (25.9.2018).









## 11. Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania Ministerstwa Zdrowia

**Tabela 87.**  
**Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet**

Wymaganie	Rozdział
<b>§ 2.</b>	
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Dane w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku.
<b>§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:</b>	
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Rozdz. 1.3.4
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 2.5
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz.1.3.3
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
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.1.3.2
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
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
oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3.4
minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. 4
zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 2
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

Wymaganie	Rozdział
dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik do analizy
<b>§ 6.2</b>	
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 3, 2.4
<b>§ 6.3</b>	
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
<b>§ 6.4</b>	
<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>
<b>§ 6.5</b>	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Rozdz. 1.6
<b>§ 6.6</b>	
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
<b>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</b>	
dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczny identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 9
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	





		2019		2020	
		Wydatki	Przychody	Wydatki	Przychody
■					
■					
■					

[Redacted Section Header]

[Redacted Section Header]

		2019		2020	
		Wydatki	Przychody	Wydatki	Przychody
■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					


### A.1.3. Podsumowanie

[Redacted content]

## A.2. Populacja docelowa

### A.2.1. Źródła danych

#### A.2.1.1 Przeszukanie epidemiologiczne

W celu odnalezienia danych na podstawie których możliwe było wyznaczenie liczby pacjentów w Polsce z ASM, MCL oraz SM –ANH dokonano systematycznego przeszukania bazy PubMed (w tym Medline [32]). Wykorzystaną strategię wyszukiwania zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 91).

Tabela 91.  
Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie PubMed (w tym Medline)

Lp.	PICO	Kwerenda	Wynik	
#1.		systemic	446620	
#2.	Mastocytoza  (Układowa) mastocytoza zaawansowana	mastocytosis OR mastocitosis OR mastocytoses OR mastocitoses OR (((mast cell) OR mast-cell) AND ((activation syndrome) OR (activation disease) OR disease OR diseases))	19291	
#3.		#1 AND #2	3040	
#4.		"Mastocytosis, Systemic"[Mesh]	895	
#5.		#3 OR #4	3147	
#6.		Agresywna mastocytoza	ASM	2969

Lp.	PICO	Kwerenda	Wynik
#7.	układowa	#2 AND #6	84
#8.	Mastocytoza układowa z nowotworem układu krwiotwórczego	SM-AHN OR SM-AHNMD	65
#9.		AHNMD[Title/Abstract] OR AHN[Title/Abstract]	419
#10.		#8 OR #9	419
#11.		leukemia OR leukem* OR leucaemia OR leucaem* OR leukaemia OR leukaem* OR leukaemica	315762
#12.		(mast AND (cell OR cells)) OR MC	129597
#13.		#11 AND #12	3623
#14.	Białaczka mastocytarna	MCL	9146
#15.		#11 AND #14	3200
#16.		"Leukemia, Mast-Cell"[Mesh]	189
#17.		#13 OR #15 OR #16	6718
#18.	Populacja	#5 OR #7 OR #10 OR #17	9747
#19.	Metodyka	epidemiol* or epidemiology or cross-section or cross-sectional or "cross sectional" or register or longitudinal or population-based or prospective or retrospective or registry or registries or observational or longitudinal or database or prevalence or morbidity or abundance or incidence or burden	4739470
#20		#18 AND #19	1337
#21		Filters: published in the last 5 years	<b>555</b>

W wyniku przeszukania odnaleziono 555 publikacji, z czego 510 zostało odrzuconych na podstawie tytułów i abstraktów. Do analizy pełnych tekstów włączono 45 publikacji. Odnaleziono jedną publikację – badanie Cohen 2014 [6], które włączono do dalszej analizy.

Publikacja Cohen 2014 [6] to badanie kohortowe pacjentów z SM w wieku 15 lat i starszych przeprowadzone w Danii. Badanie zostało przeprowadzone między 1 stycznia 1997 r., a 31 grudnia 2010 r.. Łącznie 548 pacjentów w wieku 15 lat i starszych z potencjalnym SM zostało zidentyfikowanych za pośrednictwem Duńskiego Krajowego Rejestru Pacjentów, Krajowego Rejestru Patologii i Krajowego Rejestru Nowotworowego w latach 1997-2010. Spośród 548 pacjentów zdiagnozowanych w okresie badania, w 2010 rok wciąż żyło 438 w tym 18 z AdvSM (4 z ASM, 14 z SM – AHN oraz 0 z MCL). Na podstawie powyższych informacji, przy wykorzystaniu liczebności populacji Danii i Polski w wieku 15 lat i starszych oszacowano potencjalną liczbę chorych w Polsce. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 92).

**Tabela 92.**  
**Oszacowana liczba chorych z AdvSM w Polsce na podstawie publikacji Cohen 2014 [6].**

Badanie	Liczba chorych z AdvSM w 2010 roku w Danii*	Populacja Danii 15+	Populacja Polski 15+	Liczba chorych w Polsce
<b>Cohen 214 [6]</b>	20	4 565 541	32 609 339	143

\* uwzględniająca podtyp nieznan

**Tabela 93.**  
Oszacowana zapadalność na AdvSM w Polsce na podstawie publikacji Cohen 2014 [6]

Podtyp mastocytozy	Liczba przypadków	Potencjalna liczba przypadków*	Populacja Danii w wieku 15 lat i starszych	Skorygowany współczynnik zapadalności	Populacja Polski w wieku 15 lat i starszych	Skorygowana zapadalność w Polsce
ASM	8	9		0,013		5
SM-AHN	24	27	4 397 709	0,040	32 609 339	14
MCL	5	6		0,010		3
Razem						22

\* uwzględniająca podtyp nieznaną

**Tabela 94.**  
Rozkład pacjentów na podtypy choroby na podstawie publikacji Cohen 2014 [6]

Wariant	Liczba pacjentów	Odsetek
ASM	8	22%
SM-AHN	24	65%
MCL	5	14%

### A.3. Rozkład kohorty

Wydatki w niniejszej analizie oszacowano na podstawie wyników analizy ekonomicznej [2] dotyczących rozkładu kohorty w kolejnych miesiącach od momentu rozpoczęcia terapii danym schematem dla horyzontu dwuletniego. Poniżej w tabeli przedstawiamy rozkład kohorty uwzględniony w wariantcie podstawowym niniejszej analizy, wygenerowane w analizie ekonomicznej przy głównych ustawieniach (Tabela 95). Dodatkowo w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (wariant H) uwzględniono alternatywny rozkład kohorty w wyróżnionych stanach w kolejnych cyklach modelu zgodnie z wariantem maksymalnym/minimalnym z analizy ekonomicznej, rozumianym jako wariant tej analizy, przy którym uzyskano maksymalną/minimalną różnicę w wydatkach całkowitych między interwencją a komparatorem. Tabele z tym rozkładem dostępne są w pliku obliczeniowym.

**Tabela 95.**  
Rozkład kohorty – analiza podstawowa

Rok	Miesiąc	Interwencja			Komparatory		
		Primary treatment	Second line	OS	Primary treatment	Second line	OS
1	0	█	█	█	█	█	█
1	1	█	█	█	█	█	█
1	2	█	█	█	█	█	█
1	3	█	█	█	█	█	█
1	4	█	█	█	█	█	█
1	5	█	█	█	█	█	█



Rok	Miesiąc	Interwencja			Komparatory		
		Primary treatment	Second line	OS	Primary treatment	Second line	OS
1	6	■	■	■	■	■	■
1	7	■	■	■	■	■	■
1	8	■	■	■	■	■	■
1	9	■	■	■	■	■	■
1	10	■	■	■	■	■	■
1	11	■	■	■	■	■	■
2	12	■	■	■	■	■	■
2	13	■	■	■	■	■	■
2	14	■	■	■	■	■	■
2	15	■	■	■	■	■	■
2	16	■	■	■	■	■	■
2	17	■	■	■	■	■	■
2	18	■	■	■	■	■	■
2	19	■	■	■	■	■	■
2	20	■	■	■	■	■	■
2	21	■	■	■	■	■	■
2	22	■	■	■	■	■	■
2	23	■	■	■	■	■	■

Poniżej przedstawiono rozkład kohorty na podtypy przy uwzględnieniu początkowego rozkładu na podstawie oryginalnego modelu. Wartości w przypadku przyjęcia początkowego rozkładu na podstawie publikacji Cohen 2014 [6] przedstawiono w modelu BIA.

**Tabela 96.**  
Rozkład kohorty na podtypy AdvSM – analiza podstawowa

Rok	Miesiąc	Interwencja			Komparatory		
		ASM	SM-AHN	MCL	ASM	SM-AHN	MCL
1	0	■	■	■	■	■	■
1	1	■	■	■	■	■	■
1	2	■	■	■	■	■	■
1	3	■	■	■	■	■	■
1	4	■	■	■	■	■	■
1	5	■	■	■	■	■	■
1	6	■	■	■	■	■	■
1	7	■	■	■	■	■	■
1	8	■	■	■	■	■	■

Rok	Miesiąc	Interwencja			Komparatory		
		ASM	SM-AHN	MCL	ASM	SM-AHN	MCL
1	9	■	■	■	■	■	■
1	10	■	■	■	■	■	■
1	11	■	■	■	■	■	■
2	12	■	■	■	■	■	■
2	13	■	■	■	■	■	■
2	14	■	■	■	■	■	■
2	15	■	■	■	■	■	■
2	16	■	■	■	■	■	■
2	17	■	■	■	■	■	■
2	18	■	■	■	■	■	■
2	19	■	■	■	■	■	■
2	20	■	■	■	■	■	■
2	21	■	■	■	■	■	■
2	22	■	■	■	■	■	■
2	23	■	■	■	■	■	■