

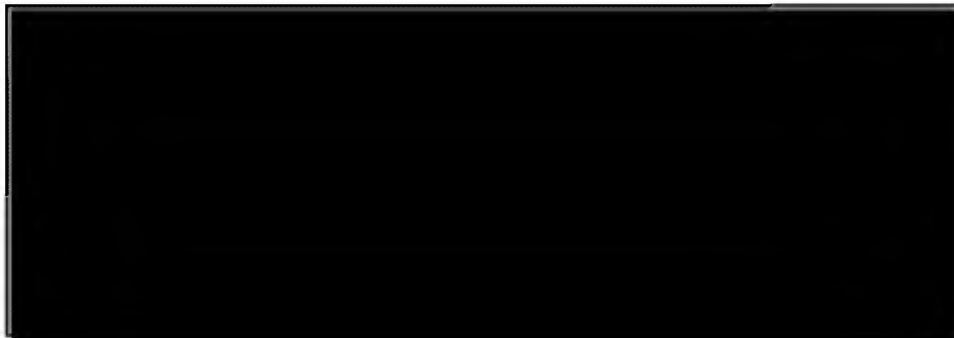
Ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej



Kraków, październik 2012





Ekspertyzę opracowano na zlecenie firmy

Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

ul. Bonifraterska 17

00-203 Warszawa

Adres korespondencyjny

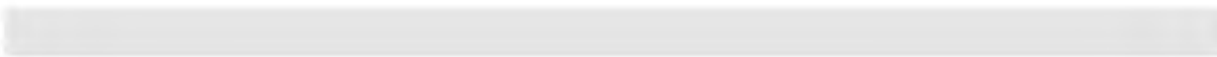
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Wkład pracy

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

Konflikt interesów

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





Spis treści

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania	4
Kluczowe informacje z analizy wpływu na system ochrony zdrowia	6
Streszczenie	8
1. Cel analizy wpływu na budżet	13
2. Problem decyzyjny	14
3. Metody przeprowadzenia analizy wpływu na budżet.....	16
3.1. Wnioskowana technologia	16
3.2. Wnioskowany sposób finansowania ze środków publicznych.....	17
3.3. Perspektywa analizy.....	19
3.4. Horyzont czasowy analizy	20
3.5. Scenariusze porównywane	20
3.6. Charakterystyka i liczebność populacji.....	23
3.7. Analiza wpływu na skutki zdrowotne	27
3.8. Koszty uwzględnione w opracowaniu	28
3.9. Model decyzyjny	49
4. Wyniki analizy wpływu na budżet	54
4.1. Scenariusz najbardziej prawdopodobny	54
4.2. Scenariusz minimalny/maksymalny	60
4.3. Wyniki analizy zużytych zasobów	62
4.4. Wyniki analizy wpływu na skutki zdrowotne	66
5. Analiza wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	68
6. Aspekty etyczne i społeczne	69
7. Dyskusja	72
8. Wnioski końcowe	78
9. Bibliografia	81
10. Aneks	86
10.1. Badanie kwestionariuszowe	86
10.2. Opis problemu zdrowotnego	100
10.3. Charakterystyka produktu leczniczego Evoltra® [23].....	111
10.4. Substancje czynne uwzględnione w opracowaniu – dane kosztowe oraz sprzedażowe.....	115
Spis tabel	121

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania

Akronim	Pełna nazwa
AL	ang. <i>Acute Leukemia</i> ; ostra białaczka
ALL	ang. <i>Acute Lymphoblastic Leukemia</i> ; ostra białaczka limfoblastyczna
ANC	ang. <i>Absolute Neutrophil Count</i> ; bezwzględna liczba neutrofilii
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; analiza wpływu na budżet
BSC	ang. <i>Best Supportive Care</i> ; najlepsze leczenie wspomagające
CNS	ang. <i>Central Nervous System</i> ; centralny/ośrodkowy układ nerwowy
CR	ang. <i>Complete Remission</i> ; całkowita remisja
CRp	ang. <i>Complete Remission without platelet recovery</i> ; całkowita remisja bez przywrócenia poziomu płytek krwi
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja Leków
FDA	ang. <i>US Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja Żywności i Leków
FUO	ang. <i>fever of unknown origin</i> ; gorączka nieznanego pochodzenia
HSCT	ang. <i>Hematopoietic stem-cell transplantation</i> ; przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych (hematopoetycznych)
ICCC	ang. <i>International Classification of Childhood Cancer</i> ; Międzynarodowa Klasyfikacja Nowotworów Dziecięcych

Akronim	Pełna nazwa
NCI CTC	ang. <i>National Cancer Institute Common Toxicity Criteria</i> ; kryteria toksyczności opublikowane przez amerykański Narodowy Instytut Raka
NIH	ang. <i>National Institute of Health</i> ; Narodowy Instytut Zdrowia
NoR	ang. <i>No objectively verifiable response</i> ; brak obiektywnie weryfikowalnej odpowiedzi
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PR	ang. <i>Partial Remission</i> ; częściowa remisja
T-ALL	ang. <i>T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia</i> ; ostra białaczka limfoblastyczną T-komórkową
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

Kluczowe informacje z analizy wpływu na system ochrony zdrowia

- ❖ Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce finansowania w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii leku sierocego klofarabina (produkt leczniczy Evoltra®) stosowanego w leczeniu choroby rzadkiej jaką jest białaczka limfoblastyczna u dzieci i młodzieży, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.
- ❖ Interwencją wnioskowaną jest zastosowanie klofarabiny (Evoltra®, Genzyme Europe B.V.) w terapii skojarzonej (tzw. schemat Locatelli: klofarabina + cyklofosfamid + etopozyd) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych. **Chemioterapia według schematu Locatelli jest najczęściej stosowanym w Polsce schematem terapeutycznym z użyciem klofarabiny. Schemat Locatelli jest zalecany przez Polskie (PUO 2011) i światowe (NCI 2012) wytyczne praktyki klinicznej, które zalecają stosowanie klofarabiny w terapii skojarzonej (w tzw. schemacie Locatelli: klofarabina + cyklofosfamid + etopozyd) w przypadku braku reakcji na leczenie wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży.** W ramach wariantu dodatkowego analizy przedstawiono wyniki uwzględniające zastosowania leku Evoltra® w monoterapii - zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym - jest to jednak schemat niestosowany w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.
- ❖ Dla utrzymania dostępu do nowoczesnej chemioterapii stosowanej w leczeniu choroby rzadkiej u dzieci i młodzieży wnioskowana jest zmiana dotychczasowego sposobu finansowania klofarabiny poprzez umieszczenie jej w Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii. Wnioskowany sposób refundacji jest rekomendowany przez Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 16 stycznia 2012 r. [61].
- ❖ W ślad za definicją chorób rzadkich zalecaną w Unii Europejskiej schorzenie uznaje się w Polsce za chorobę rzadką, jeśli dotyka ona nie więcej niż 5 na 10 000 osób. Rzadkie choroby są poważnym problemem zdrowotnym dla społeczeństwa i mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych.
- ❖ Oceniany produkt leczniczy Evoltra® w dniu 2 lutego 2002 roku został oznaczony jako lek sierocy (ang. *orphan medical product*), stosowany w populacji dzieci i młodzieży w leczeniu ostrych białaczek limfoblastycznych (postać nawrotowa, oporna lub po zastosowaniu co najmniej dwóch wcześniejszych cykli terapii). Mając zatem na uwadze charakter schorzenia i niewielką liczbę chorych dotkniętych chorobą, produkt leczniczy Evoltra można zaklasyfikować jako lek sierocy, mający priorytetowe znaczenie w decyzjach refundacyjnych.
- ❖ Ze względu na niską ilość dowodów naukowych, która jest typowa dla leków stosowanych w chorobach rzadkich, niniejsza analiza została przeprowadzona w oparciu o najlepsze dostępne dowody naukowe.
- ❖ Istniejącą praktykę kliniczną, liczebność populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia klofarabiną w skali kraju, wpływ zmiany sposobu refundacji wnioskowanej technologii lekowej oraz zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarskiej lekarzy prowadzących terapię pacjentów z wnioskowanej populacji określono na podstawie wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 5 ekspertów klinicznych [32], [33], [36], [37], [65]. Dane kosztowe do analizy zebrano na przełomie lipca i sierpnia 2012 roku. Horyzont czasowy analizy obejmuje okres od 1 listopada 2012



roku do końca 2014 roku [redacted]
[redacted]

- ❖ Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przy założeniu stosowania klofarabiny w schemacie Locatelli (w skojarzeniu z cyklofosfamidem i etopozydem) wykazała, że realizacja nowego scenariusza zakładającego finansowanie ze środków publicznych stosowania preparatu Evoltra® (w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie zwiększa wydatki z budżetu płatnika publicznego o [redacted]
[redacted].

- Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przy założeniu stosowania klofarabiny w monoterapii (zgodnie z ChPL) wykazała, że realizacja nowego scenariusza zakładającego finansowanie ze środków publicznych stosowania preparatu Evoltra® (w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą wymaga dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego w horyzoncie analizy ustalonych na poziomie [redacted]
[redacted]
[redacted].

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

Streszczenie

Cel

Celem analizy wpływu na budżet była ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjentów podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku sierocego klofarabina (Evoltra®) w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii w leczeniu choroby rzadkiej, jaką jest białaczka limfoblastyczna u dzieci i młodzieży (w wieku 21 lat lub mniej) z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich.

Ocenianą interwencją jest zastosowanie klofarabiny w terapii skojarzonej (tzw. schemat Locatelli: klofarabina + cyklofosamid + etopozyd) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych. Chemioterapia według schematu Locatelli jest najczęściej stosowanym w Polsce schematem terapeutycznym z użyciem klofarabiny.

Schemat Locatelli jest zalecany przez Polskie (PUO 2011) i światowe (NCI 2012) wytyczne praktyki klinicznej, które zalecają stosowanie klofarabiny w terapii skojarzonej (w tzw. schemacie Locatelli: klofarabina + cyklofosamid + etopozyd) w przypadku braku reakcji na leczenie wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży.

W ramach wariantu dodatkowego analizy przedstawiono wyniki uwzględniające zastosowania leku Evoltra® w monoterapii - zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym - jest to jednak schemat niestosowany w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Zgodnie z rekomendacją nr 2/2012 z dnia 16 stycznia 2012 r. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje podjęcie finansowania klofarabiny w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii, z zastrzeżeniem stosowania klofarabiny u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych [61].

Dokonano również analizy konsekwencji organizacyjnych dla systemu ochrony zdrowia oraz możliwych implikacji etycznych i społecznych.

Metody

W ramach analizy porównano nakłady finansowe płatnika publicznego i pacjentów w przypadku kontynuacji aktualnego sposobu finansowania ze środków publicznych leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej, u kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą, po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli (scenariusz istniejący) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji, gdy zostanie podjęta decyzja o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanej technologii lekowej w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii (nowy scenariusz).

Scenariusz istniejący obejmuje

[REDACTED]

Przedstawiony scenariusz porównano z nowym scenariuszem uwzględniającym finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Evoltra® w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii.

Istniejącą praktykę, tj. odsetek pacjentów, u których stosowane są wskazane w opracowaniu opcje terapeutyczne a także wpływ zmiany sposobu finansowania wnioskowanej technologii lekowej na stopień jej wykorzystania wśród pacjentów z analizowanej populacji określono na podstawie wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 5 ekspertów klinicznych z dziedziny onkologii [32], [33], [36], [37], [65].

W praktyce klinicznej w Polsce klofarabina podawana jest według schematu dawkowania, jak w badaniu Locatelli [54] tj. w dawce 40 mg/m² w skojarzeniu z cyklofosfamidem i etopozydem. Uwzględniony schemat dawkowania jest pozytywnie opiniowany przez Oddziały Narodowego Funduszu Zdrowia i tym samym finansowany ze środków publicznych w terapeutycznym programie zdrowotnym świadczeń chemioterapii niestandardowej. Ponieważ klofarabina może być również stosowana w monoterapii, w wyższej dawce (52 mg/m²), w ramach wariantu dodatkowego analizy przedstawiono wyniki uwzględniające zastosowania leku Evoltra® w monoterapii.

Dawkowanie klofarabiny wg schematu Locatelli jest zgodne z charakterystyką produktu leczniczego Evoltra®, która dopuszcza obniżenie dawki nawet do 39 mg na m² p. c. (tj. 75% dawki 52 mg na m² p. c.) w celu zmniejszenia toksyczności leku [23].

Ocenę wpływu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych (w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii) produktu leczniczego Evoltra® przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego badań klinicznych przeprowadzonego przez [REDACTED].

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z uwzględnieniem wyników modelowania szczegółowo opisanego w analizie ekonomicznej [60]. [REDACTED]

Dane kosztowe do analizy zebrano z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjenta.

Horyzont czasowy analizy ustalono na okres od 1 dnia listopada 2012 do końca 2014 roku. Uwzględniony w opracowaniu punkt początkowy to założony termin rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych stosowania produktu Evoltra® na wnioskowanych zasadach.

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę tylko te dane kosztowe, które były istotne z perspektywy płatnika publicznego czy pacjenta oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonego sposobu postępowania z pacjentami. Zidentyfikowano koszty różniące należące do kosztów bezpośrednich medycznych. Nie zidentyfikowano różniących kosztów bezpośrednich niemedycznych związanych z terapią analizowanego schorzenia. Nie zidentyfikowano kosztów pośrednich, różniących porównywane schematy leczenia.

W identyfikacji zasobów zużywanych w trakcie leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży posłużono się badaniami ankietowymi wśród 5 ekspertów klinicznych z dziedziny onkologii [32], [33], [36], [37], [65].

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

[REDACTED]

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

[REDACTED]

W opracowaniu uwzględniono proponowaną przez Podmiot odpowiedzialny, firmę Genzyme Europe B.V. cenę zbytu netto produktu leczniczego Evoltra® [REDACTED]

[REDACTED]

Analiza została wykonana zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych [11] oraz wymaganiami określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [63].

Wyniki

Wyniki analizy wpływu na budżet przeprowadzonej przy założeniu stosowania klofarabiny w schemacie Locatelli (wraz z cyklofosfamidem i etopozydem) wykazały, że realizacja nowego scenariusza zakładającego finansowanie ze środków publicznych preparatu Evoltra® (w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą wymaga dodatkowych nakładów finansowych z perspektywy płatnika publicznego wynoszących:

[REDACTED]

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przy założeniu stosowania klofarabiny w monoterapii wykazała, że realizacja nowego scenariusza zakładającego finansowanie ze środków publicznych preparatu Evoltra® (w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą wymaga dodatkowych nakładów finansowych z perspektywy płatnika publicznego wynoszących:

[REDACTED]

Wnioski

Podjęcie decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii produktu sierociego Evoltra® będzie oznaczało dodatkowe nakłady finansowe z punktu widzenia zarówno płatnika publicznego, jak i pacjenta. Dodatkowe nakłady finansowe płatnika publicznego wynikają z szerszego stosowania klofarabiny w scenariuszu nowym

Dodatkowe koszty dla płatnika publicznego maleją w kolejnych latach analizy (mimo stałej liczby pacjentów), co wynika z zmniejszającej się urzędowej marży hurtowej (z 7% do 5%) produktu leczniczego Evoltra® w latach 2012 – 2014 (horyzont analizy) na skutek wprowadzenia ustawy o refundacji leków z dnia 12 maja 2011 r. [53]. Wyniki przedstawione dla 2012 roku dotyczą 2 ostatnich miesięcy 2012 r. – z tego powodu wydatki z budżetu określone dla tego okresu są najmniejsze.

Rozszerzenie dostępności dla pacjentów do skutecznej terapii farmakologicznej w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) będzie stanowić znaczny postęp terapeutyczny.

Szersze zastosowanie produktu leczniczego Evoltra® pozwoli znacznie poprawić wynik leczenia w analizowanej populacji chorych dzieci o czym świadczą wyniki przeprowadzonej oceny skutków zdrowotnych w ujęciu populacyjnym.

Za podjęciem decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Evoltra® ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu w warunkach polskich przemawiają następujące aspekty:

- klofarabina – lek sierocy - jest jedynym dostępnym i stosowanym w warunkach praktyki klinicznej w Polsce preparatem zarejestrowanym do stosowania w leczeniu choroby rzadkiej - ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu)
- w ramach analizy efektywności klinicznej wykazano, że klofarabina zwiększa szanse na uzyskanie remisji wystarczającej do przeprowadzenia przeszczepu szpiku kostnego u części pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z nawrotem lub oporną na inne leki [40],

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

- stosowanie produktu leczniczego Evoltra® poprzez poprawę parametrów odpowiedzi na leczenie wpływa na poprawę jakości życia pacjentów z analizowanej populacji oraz generuje wymierne korzyści zdrowotne wyrażone poprzez dodatkowe zyskane lata życia oraz zyskane lata życia w pełnym zdrowiu [60],
- niewielka, dobrze zdefiniowana, populacja dzieci i młodzieży mających wskazania do stosowania produktu leczniczego Evoltra® w ramach terapii III linii ostrej białaczki limfoblastycznej z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą
- odnalezione, aktualnie opublikowane rekomendacje finansowe zagranicznych agencji HTA są pozytywne [55], [56], [57]; francuska agencja HAS, szkocka SMC i walijska AWMMSG rekomendują stosowanie klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u pacjentów pediatrycznych (≤ 21 lat), z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą, po zastosowaniu wcześniejszych linii terapii, u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych pod opieką lekarza specjalizującego się w zakresie hematologii onkologii,
- lek Evoltra® w 2012 roku uzyskał pozytywne stanowisko Rady Konsultacyjnej oraz rekomendację Prezesa AOTM odnośnie finansowania w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii. Rada Konsultacyjna przy AOTM w stanowisku nr 3/2012 [62] oraz Prezes AOTM w rekomendacji nr 2/2012 z dnia 16 stycznia 2012 r. [61] zalecają usunięcie świadczenia gwarantowanego „Podanie klofarabiny we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi” z „programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” i finansowanie klofarabiny w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii jedynie u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.

1. Cel analizy wpływu na budżet

Celem analizy jest ocena, w horyzoncie od listopada 2012 do końca grudnia 2014 roku, konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjenta w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych dzieci i młodzieży z nawrotem lub opomą na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu) w odniesieniu do aktualnej praktyki klinicznej, w której leczenie klofarabiną jest finansowane ze środków publicznych u części pacjentów w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego świadczeń chemioterapii niestandardowej (kod programu: 03.0000.087.02).

Interwencją wnioskowaną jest zastosowanie klofarabiny w terapii skojarzonej - tzw. schemat Locatelli (klofarabina + cyklofosfamid + etopozyd). Chemioterapia według schematu Locatelli jest najczęściej stosowanym w Polsce schematem terapeutycznym z użyciem klofarabiny. Schemat Locatelli jest zalecany przez Polskie (PUO 2011) i światowe (NCI 2012) wytyczne praktyki klinicznej, które zalecają stosowanie klofarabiny w terapii skojarzonej (w tzw. schemacie Locatelli: klofarabina + cyklofosfamid + etopozyd) w przypadku braku reakcji na leczenie wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży.

W ramach wariantu dodatkowego analizy przedstawiono wyniki uwzględniające zastosowania leku Evoltra® w monoterapii - zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym - jest to jednak schemat niestosowany w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Oceniany produkt leczniczy Evoltra® w dniu 2 lutego 2002 roku został oznaczony jako lek sierocy (ang. *orphan medical product*), stosowany w populacji dzieci i młodzieży w leczeniu ostrych białaczek limfoblastycznych (postać nawrotowa, oporna lub po zastosowaniu co najmniej dwóch wcześniejszych cykli terapii). Mając zatem na uwadze charakter schorzenia i niewielką liczbę chorych dotkniętych chorobą, produkt leczniczy Evoltra® można zaklasyfikować jako lek sierocy, mający priorytetowe znaczenie w decyzjach refundacyjnych.

W ramach opracowania dokonano również analizy konsekwencji organizacyjnych dla systemu ochrony zdrowia oraz możliwych implikacji etycznych i społecznych.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

2. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny niniejszej analizy dotyczy finansowania ze środków publicznych w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii produktu sierociego Evoltra® (klofarabina) stosowanego w leczeniu choroby rzadkiej - III rzut ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą.

Klofarabina otrzymała status leku sierociego (wydany przez EMA) [30]. Decyzja ta oznacza, że wskazaniem do jej stosowania objęta jest bardzo wąska grupa chorych (wg definicji mniej niż 5 przypadków na 10 tys.). Dodatkowo nie istnieje technologia medyczna, która byłaby alternatywą wśród chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną kwalifikujących się do leczenia klofarabiną (ang. *Acute Lymphoblastic Leukemia*, ALL); klofarabina wskazana jest do stosowania w populacji chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną niezależnie od jej rodzaju (białaczka T-komórkowa; ang. *T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia*; T-ALL oraz B-komórkowa; ang. *B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia*, B-ALL)

W ślad za definicją chorób rzadkich zalecaną w Unii Europejskiej schorzenie uznaje się w Polsce za chorobę rzadką, jeśli dotyka ona nie więcej niż 5 na 10 000 osób. Rzadkie choroby są poważnym problemem zdrowotnym dla społeczeństwa i mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych.

Głównym celem terapeutycznym w przebiegu ostrej białaczki limfoblastycznej jest uzyskanie odpowiedzi na leczenie (remisja choroby), a następnie przeprowadzenie przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych (hematopoetycznych) (HSCT), który może zapewnić długotrwałe wyleczenie i skutkiem tego, dłuższe przeżycie; klofarabina może stanowić więc istotny przełom terapeutyczny w leczeniu dzieci i młodzieży z ostrą białaczką limfoblastyczną z nawrotem lub oporną na leczenie.

Biorąc pod uwagę specyfikę problemu, istnieje potrzeba zwiększenia dostępności skutecznego leczenia zwiększającego szanse uzyskania odpowiedzi na leczenie wystarczające do przeprowadzenia przeszczepu mogącego zapewnić długotrwałe przeżycie, obejmująca przede wszystkim szersze zastosowanie wnioskowanej technologii lekowej.

Obecnie stosowanie klofarabiny (jedynym dostępnym w Polsce preparatem klofarabiny jest Evoltra[®]; EAN 5909990710997) w analizowanym wskazaniu jest finansowane ze środków publicznych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego świadczeń chemioterapii niestandardowej (kod: 03.0000.087.02).

Dla utrzymania dostępu do nowoczesnej chemioterapii stosowanej w leczeniu choroby rzadkiej u dzieci i młodzieży wnioskowana jest zmiana dotychczasowego sposobu finansowania klofarabiny poprzez umieszczenie jej w Katalogu Leków refundowanych stosowanych w chemioterapii. Wnioskowany sposób refundacji jest rekomendowany przez Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

3. Metody przeprowadzenia analizy wpływu na budżet

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez [REDACTED]

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z uwzględnieniem wyników modelowania szczegółowo opisanego w analizie ekonomicznej [60] i opartego o wyniki badań klinicznych zidentyfikowanych w ramach ww. przeglądu systematycznego.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Istniejącą praktykę, liczebność populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia klofarabiną w skali kraju, wpływ zmiany sposobu refundacji wnioskowanej technologii lekowej oraz zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarskiej lekarzy prowadzących terapię pacjentów z wnioskowanej populacji określono na podstawie wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 5 ekspertów klinicznych [32], [33], [36], [37], [65]

Ze względu na niską ilość dowodów naukowych, która jest typowa dla leków stosowanych w chorobach rzadkich, niniejsza analiza została przeprowadzona w oparciu o najlepsze dostępne dowody naukowe. W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne.

Przy wyborze metod biostatystycznych i epidemiologicznych wykorzystanych w niniejszym opracowaniu uwzględniono referencyjne publikacje naukowe oraz opracowania książkowe [7], [25], [26], [27], [38].

3.1. Wnioskowana technologia

Wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu sierociego Evoltra® (klofarabina) [23] w terapii ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży (w wieku 21 lat lub mniej) z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w



przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych).

Oceniany produkt leczniczy Evoltra[®] w dniu 2 lutego 2002 roku został oznaczony jako lek sierocy (ang. *orphan medical product*), stosowany w populacji dzieci i młodzieży w leczeniu ostrych białaczek limfoblastycznych (postać nawrotowa, oporna lub po zastosowaniu co najmniej dwóch wcześniejszych cykli terapii). Mając zatem na uwadze charakter schorzenia i niewielką liczbę chorych dotkniętych chorobą, produkt leczniczy Evoltra[®] można zaklasyfikować jako lek sierocy, mający priorytetowe znaczenie w decyzjach refundacyjnych.

Analiza uwzględnia stosowanie klofarabiny w dawce 40 mg na m² p.c. w schemacie wg. Locatelli tj. w skojarzeniu z chemioterapią (cyklofosfamid + etopozyd).

Chemioterapia według schematu Locatelli jest najczęściej stosowanym w Polsce schematem terapeutycznym z użyciem klofarabiny. Schemat Locatelli jest zalecany przez Polskie (PUO 2011) i światowe (NCI 2012) wytyczne praktyki klinicznej, które zalecają stosowanie klofarabiny w terapii skojarzonej (w tzw. schemacie Locatelli: klofarabina + cyklofosfamid + etopozyd) w przypadku braku reakcji na leczenie wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży.

Ze względu na możliwość wykorzystania klofarabiny w monoterapii w ramach dodatkowego wariantu analizy uwzględniono ten schemat leczenia.

Dawkowanie klofarabiny wg schematu Locatelli pomimo iż niższe od dawki podstawowej wskazanej w Charakterystyce Produktu Leczniczego Evoltra[®] jest z nią zgodne – dopuszcza się możliwość obniżenia dawki klofarabiny nawet do 39 mg na m² p. c. (tj. 75% dawki 52 mg na m² p. c.) w celu zmniejszenia toksyczności leku [23].

Szczegółowe dane kliniczne i właściwości farmakologiczne produktu leczniczego Evoltra[®] zamieszczono w rozdziale 10.3. Charakterystyka produktu leczniczego Evoltra[®] [23].

3.2. Wnioskowany sposób finansowania ze środków publicznych

Podmiot odpowiedzialny za produkt leczniczy Evoltra[®], firma Genzyme Europe B.V., wnioskuje o objęcie klofarabiny stosowanej w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży po dwóch lub więcej nieskutecznych cyklach leczenia (terapia III rzutu) finansowaniem ze środków publicznych w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych w Rekomendacji nr 2/2012 z dnia 16 stycznia 2012 r. rekomenduje podjęcie finansowania klofarabiny w analizowanym wskazaniu w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii [61].

Finansowanie stosowania produktu leczniczego Evoltra® ze środków publicznych w terapii ostrej białaczki limfoblastycznej, z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii jest więc najbardziej zasadną strategią refundacyjną. Farmakoterapia produktem leczniczym Evoltra® nie będzie finansowana w leczeniu pacjentów niespełniających wskazań rejestracyjnych dla tego produktu, a tylko u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych (zgodnie z Rekomendacją Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 2/2012 z dnia 16 stycznia 2012 r.) [61].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z art. 14 ust 1 pkt 1 Ustawy o refundacji [53] produkt Evoltra®, po podjęciu decyzji o zmianie sposobu jego finansowania z terapeutycznego programu zdrowotnego na świadczenia gwarantowane z zakresu chemioterapii, pozostanie bezpłatny dla pacjenta, ponieważ ma udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego [40].

Do wspólnej grupy limitowej kwalifikują się leki posiadające tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz mające takie same wskazania lub przeznaczenia, w których są refundowane oraz podobną skuteczność [53]. W chwili obecnej żaden produkt zawierający klofarabinę (jedynym produktem zawierającym klofarabinę na rynku polskim jest Evoltra®) lub mający podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania nie jest finansowany ze środków publicznych.



W związku z powyższym, w przypadku podjęcia decyzji o zmianie sposobu finansowania produktu Evoltra® na Katalog leków refundowanych stosowanych w chemioterapii utworzona zostanie nowa grupa limitowa.

[Redacted text block]

Ze względu na specyfikę analizowanego problemu zdrowotnego wpływającego zarówno na procedurę rejestracji wnioskowanej technologii lekowej jak i na projekt badań klinicznych w ramach których oceniano jej efektywność (badania niższej wiarygodności bez grupy kontrolnej) przedstawiona argumentacja nie może zostać poparta innymi dowodami naukowymi niż porównanie pośrednie bez adiustacji względem wspólnego komparatora (brak randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną). W przypadku rozważanego problemu zdrowotnego przedstawione wyjaśnienia są jedynymi dostępnymi i wystarczającymi dowodami potwierdzającymi zasadność utworzenia osobnej grupy limitowej dla leku Evoltra® stosowanego we wnioskowanym wskazaniu.

Na podstawie przedstawionych informacji ustalono, że realizacja scenariusza nowego zakładającego finansowanie wnioskowanej technologii lekowej ze środków publicznych jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenie szpitalne – chemioterapia związana będzie z:

- wpisaniem klofarabiny, produktu leczniczego Evoltra® (EAN 5909990710997) do Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii oraz
- utworzeniem osobnej grupy limitowej dla ww. leku, z limitem finansowania wyznaczanym na poziomie własnej ceny hurtowej brutto.

3.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z Wytycznymi dla przeprowadzania ocen technologii medycznych opublikowanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych [11], niniejsza analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego i osobno z perspektywy pacjenta.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

3.4. Horyzont czasowy analizy

W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w czasie kilku lat następujących po podjęciu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych nowej technologii, zazwyczaj do ustalenia się równowagi na rynku lub co najmniej w ciągu pierwszych 2 lat od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [11].

W ramach analizy wpływu na budżet dotyczącej produktu leczniczego Evoltra® przeprowadzono symulację wysokości nakładów finansowych z budżetu płatnika publicznego i pacjentów oraz ocenę konsekwencji finansowych w odniesieniu do porównywanych ze sobą możliwych scenariuszy (nowy scenariusz vs scenariusz istniejący) dla w przybliżeniu 3 lat obserwacji, począwszy od listopada 2012 roku.

Przyjęty w niniejszej analizie wpływ na budżet horyzont jest zgodny z Wytycznymi oceny technologii medycznych [11].

Przyjęty horyzont analizy jest wystarczający do uzyskania fazy stabilnego rozwoju analizowanego rynku sprzedaży i tym samym pełnego przedstawienia konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjentów w przypadku podjęcia rozważanej decyzji.

Zważywszy na fakt, że większość pacjentów spełniających wymagania do leczenia klofarabiną otrzymuje ją obecnie w terapeutycznym programie świadczeń chemioterapii niestandardowej należy się spodziewać, iż wzrost wykorzystania wnioskowanej technologii wynikający ze zmiany sposobu jej finansowania nastąpi bardzo szybko, już w pierwszym roku trwania decyzji.

3.5. Scenariusze porównywane

W ramach analizy porównano nakłady finansowe płatnika publicznego z tytułu finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi w przypadku finansowania ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w terapeutycznym programie zdrowotnym „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” (kod programu: 03.0000.087.02) (scenariusz istniejący) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji, gdy zostanie podjęta decyzja o finansowaniu ze środków publicznych ocenianej

interwencji w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii (nowy scenariusz).

Istniejącą praktykę kliniczną określono na podstawie wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 5 ekspertów [32], [33], [36], [37], [65].

Klofarabina jest jedyną substancją zarejestrowaną do stosowania w analizowanej populacji chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną u dzieci i młodzieży z nawrotem lub opomą na leczenie chorobą bez względu na jej typ (białaczka T-ALL oraz B-ALL) [23].

Przedstawiony scenariusz porównano z nowym scenariuszem uwzględniającym finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Evoltra® w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii.

Odsetek wykorzystania poszczególnych schematów leczenia w ramach porównywanych scenariuszy przedstawiono w tabeli poniżej.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

Tabela 1. Stopień wykorzystania poszczególnych opcji terapeutycznych w ramach porównywanych scenariuszy.

Schemat terapeutyczny	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy
Klofarabina (Evoltra®) – TPZ świadczeń chemioterapii niestandardowej	■	■
Klofarabina (Evoltra®) – Katalog leków refundowanych stosowanych w chemioterapii	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

Zgodnie z wynikami badania kwestionariuszowego w ramach niniejszej analizy uwzględniono opcje terapeutyczne stosowane wśród co najmniej 99% pacjentów z analizowanej populacji. Identyfikacja schematów leczenia stosowanych u pozostałych pacjentów (około 1% wnioskowanej populacji) nie była możliwa ze względu na wysoką personifikację leczenia wśród tych pacjentów (por. rozdział 10.1.2. Wyniki ankiety wykorzystane w opracowaniu).

W ramach analizy testowano zakres niepewności wyników z uwzględnieniem scenariuszy skrajnych (por. rozdział 3.6. Charakterystyka i liczebność populacji); w ramach scenariusza maksymalnego założono, że wszyscy pacjenci w stanie klinicznym wskazanym we wniosku będą stosować klofarabinę w przypadku jej finansowania ze środków publicznych jako świadczenia gwarantowanego z zakresu chemioterapii (w ramach Katalogu leków stosowanych w chemioterapii).

Niniejsza analiza wpływu na budżet uwzględnia sytuację obowiązującą w październiku 2012 roku którą ekstrapolowano na horyzont czasowy do końca 2014 roku.

W związku z informacjami przedstawionymi w Zarządzeniu Nr 28/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne terapeutyczny program zdrowotny świadczeń chemioterapii niestandardowej realizowany będzie do końca 2013 roku. Nie jest jasne na jakich zasadach świadczenia chemioterapii niestandardowej będą finansowane w 2014 roku. W opracowaniu założono, że jakkolwiek zmiana w



strukturze świadczeń chemioterapii niestandardowej w 2014 roku nie przełoży się na wysokość kosztu ich realizacji (por. rozdział 3.8. Koszty uwzględnione w opracowaniu.).

3.6. Charakterystyka i liczebność populacji

Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania produktu leczniczego Evoltra® oraz przy uwzględnieniu wniosku refundacyjnego populacją docelową dla ocenianej interwencji są dzieci i młodzież (w wieku 21 lat lub mniej) z ostrą białaczką limfoblastyczną, z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych (populacja zgodna z zarejestrowanym wskazaniem oraz pozytywnym stanowiskiem Rady Konsultacyjnej przy AOTM i rekomendacją Prezesa AOTM z 2012 roku) [23], [61], [62].

Populację niniejszej analizy stanowią pacjenci, u których oceniana opcja terapeutyczna jest najbardziej uzasadniona klinicznie i w przypadku których rozszerzenie dostępu do ocenianej technologii medycznej w najwyższym stopniu poprawi wyniki leczenia.

W analizie uwzględniono „populację otwartą”, co oznacza, że poszczególni chorzy są włączani do populacji albo wyłączeni, zależnie od tego, czy aktualnie spełniają zdefiniowane kryteria włączenia. Jedynym kryterium wyjścia z obserwacji uwzględnionym w niniejszej analizie wpływu na budżet jest śmierć pacjenta.

Liczebność analizowanej populacji oraz charakter ich leczenia określono na podstawie badania ankietowego, przeprowadzonego w celu zebrania informacji na potrzeby niniejszego opracowania wśród 5 ekspertów klinicznych. Eksperti oszacowali populację pacjentów kwalifikujących się do leczenia kłofarabiną na [REDACTED]

Szacuje się, że liczba analizowanych osób jest niewielka – ze względu na częstotliwość występowania schorzenia – choroba rzadka; z tego względu Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) przyznała produktowi leczniczemu Evoltra® status leku sierociego [30].

[REDACTED]

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

Wg Raportu Centrum Onkologii w Polsce na białaczkę limfoblastyczną (C91, wg kodu ICD-10) zapada rocznie około 217 pacjentów w przedziale wiekowym 0-19 lat (dokładnie: 192, 235 i 223 odpowiednio dla lat 2007-2009 [39]). Jednocześnie brak w Raporcie danych szczegółowych dotyczących ostrej białaczki limfoblastycznej (C91.0 wg kodu ICD-10).

Jak podają opracowania grup europejskich i amerykańskich, ostrą białaczkę limfoblastyczną udaje się wyleczyć za pomocą obecnie stosowanych terapii u około 80% chorych [10], [14], [20]. Oznaczałoby to, że około 20% chorych stanowi potencjalny wyznacznik grupy docelowej dla zastosowania produktu leczniczego Evoltra®. Uwzględniając liczbę dzieci i młodzieży zapadających na białaczkę limfoblastyczną (między 192 a 235 osób, średnio 217) i odsetek niewyleczonych (około 20%), roczna liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia klofarabiną wahać się może w granicach 38–47 w skali roku (od 20% z 192 do 20% z 235).

Należy pamiętać, że skalkulowana powyżej, na podstawie Raportu Centrum Onkologii, liczebność populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia klofarabiną (38-47 osób rocznie) opiera się na danych odnośnie zachorowalności uzyskanych z [39], które dotyczą białaczki limfoblastycznej (C91, wg kodu ICD-10), a nie ostrej białaczki limfoblastycznej (C91.0 wg kodu ICD-10), będącej tylko jedną z jej odmian. Daje to podstawę przypuszczać, że szacunki te są zawyżone.

W związku z powyższym, w niniejszym opracowaniu zdecydowano się przyjąć liczebność populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia klofarabiną na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród 5 ekspertów klinicznych [32], [33], [36], [37], [65], [REDACTED]

Przyjęto, że wielkość populacji wskazanej we wniosku refundacyjnym dla produktu leczniczego Evoltra® nie będzie się istotnie zmieniać w poszczególnych latach horyzontu czasowego analizy, tj. założono, [REDACTED]

[REDACTED]. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.



Tabela 2. Liczba pacjentów rozpoczynających stosowanie poszczególnych opcji terapeutycznych każdego roku – scenariusz najbardziej prawdopodobny.

Schemat terapeutyczny	Scenariusz istniejący [^]	Scenariusz nowy [^]
Klofarabina (Evoltra®) – TPZ świadczeń chemioterapii niestandardowej	■	■
Klofarabina (Evoltra®) – Katalog leków refundowanych stosowanych w chemioterapii	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

[^] wartości prezentowane w tabeli wykorzystywane są w postaci niezaokrąglonej stąd możliwe rozbieżności; przy określeniu wydatków z budżetu płatnika publicznego lub pacjentów nie zaokrąglano liczby pacjentów

Rozpatrywano trzy scenariusze zakresu wpływu rozważanej decyzji na budżet płatnika publicznego:

- scenariusz najbardziej prawdopodobny, uwzględniający realistyczne wartości parametrów dotyczących epidemiologii schorzenia (średnią wielkość populacji; por. tabela powyżej),
- scenariusz minimalny, uwzględniający wartości dolnych granic zakresu niepewności parametrów dotyczących epidemiologii schorzenia (wielkość populacji określoną przez dolną granicę 95% przedziału ufności),
- scenariusz maksymalny, uwzględniający wartości górnych granic zakresu niepewności parametrów dotyczących epidemiologii schorzenia (wielkość populacji określoną przez górną granicę 95% przedziału ufności oraz maksymalny stopień wykorzystania wnioskowanej technologii lekowej).

W ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego przyjęto liczebność populacji włączonej do analizy na poziomie równym dolnej lub górnej granicy przedziału ufności określonego na podstawie wyników badania kwestionariuszowego. Liczebność populacji w scenariuszu minimalnym i maksymalnym wyniosła odpowiednio: ■■■■■. W poniższej tabeli przedstawiono liczbę pacjentów leczonych poszczególnymi opcjami terapeutycznymi w scenariuszu minimalnym i maksymalnym (scenariusz nowy i istniejący).

[REDACTED]

[REDACTED]

3.7. Analiza wpływu na skutki zdrowotne

W związku z koniecznością przedstawienia całkowitych nakładów finansowych płatnika publicznego lub pacjentów na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet uwzględniono efekty kliniczne stosowania porównywanych interwencji i związane z nimi koszty (m.in. związane z odpowiedzialnością na leczenie przeprowadzenie przeszczepu komórek krwiotwórczych czy związane z okresem remisji po zastosowaniu poszczególnych opcji leczenia koszty leczenia progresji pacjentów z analizowanej populacji).

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez [REDACTED].

Analizę efektywności klinicznej przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych określanych jako Medycyna Oparta na Dowodach Naukowych (ang. *Evidence-Based Medicine*; EBM [7]) oraz na podstawie wytycznych opublikowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych określających sposób przeprowadzenia klinicznej oceny technologii medycznych [11].

Analizowano następujące istotne klinicznie punkty końcowe:

- czas przeżycia,
- całkowitą remisję (ang. *Complete Remission*, CR),
- częściową remisję (ang. *Partial Remission*, PR),
- całkowitą remisję bez uzyskania prawidłowej liczby płytek krwi (ang. *Complete Remission with no platelet response*, CRp),
- prawdopodobieństwo przeprowadzenia przeszczepu komórek krwiotwórczych,
- czas przeżycia od przeprowadzenia przeszczepu komórek krwiotwórczych,
- działania niepożądane (ang. *Adverse Events*).

Przy ocenie efektów zdrowotnych zastosowania porównywanych opcji terapeutycznych wykorzystano:

- wyniki badania klinicznego Locatelli et al. [54] przy ocenie efektów leczenia kłofarabiną w skojarzeniu z chemioterapią,
 - wyniki metaanalizy badań klinicznych CLO-212 [1]-[6] i BIOV-111 [43] przy ocenie efektów leczenia kłofarabiną w monoterapii,
- [REDACTED]
- [REDACTED]
-

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

Szczegóły dotyczące wyników przedstawionych badań oraz metody ich uwzględnienia w analizie zostały szczegółowo opisane w ramach przeprowadzonej przez [REDAKTOR] analizie ekonomicznej [60], w rozdziale 3.8. Koszty uwzględnione w opracowaniu oraz rozdziale 3.9. Model decyzyjny.

3.8. Koszty uwzględnione w opracowaniu

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę tylko te dane kosztowe, które były istotne z perspektywy płatnika publicznego i/lub pacjenta oraz które można zaliczyć do kosztów bezpośrednich medycznych. Zidentyfikowano koszty różniące (tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależy od wyboru określonej opcji terapeutycznej) należące do kosztów bezpośrednich medycznych. W ramach niniejszej analizy uwzględniono koszty medyczne bezpośrednio związane z ocenianą technologią medyczną.

Nie zidentyfikowano różniących kosztów bezpośrednich niemedyceńskich związanych z terapią analizowanej populacji. Za przyjętym w analizie podejściem przemawia fakt, że koszty bezpośrednio niemedyceńskie nie stanowią obciążenia dla płatnika publicznego (NFZ) i tym samym nie powinny mieć wpływu na rekomendacje odnośnie ocenianej farmakoterapii.

Nie zidentyfikowano kosztów pośrednich, różniących porównywane farmakoterapie.

Dane kosztowe zaktualizowano w październiku 2012 r. w oparciu o zużycie zasobów w trakcie terapii analizowanego schorzenia określone w badaniu kwestionariuszowym przeprowadzonym wśród ekspertów klinicznych z 4 ośrodków medycznych w Polsce.

Tabela 4. Ośrodki kliniczne oraz eksperci biorący udział w badaniu kwestionariuszowym.

Oznaczenie ośrodka klinicznego	Nazwa ośrodka
Ośrodek 1	[REDACTED]
Ośrodek 2	[REDACTED]
Ośrodek 3	[REDACTED]
Ośrodek 4	[REDACTED]

Ankiety i wyniki badania ankietowego wykorzystane w opracowaniu przedstawiono w rozdziale 10.1. Badanie kwestionariuszowe.

Przy ocenie kosztów z perspektywy płatnika posłużono się informacjami przedstawionymi w następujących obowiązujących dokumentach:

- Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii – załącznik do zarządzenia nr 41/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 lipca 2012 r. [42] z późn. zm.,
- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r. [69],
- Katalog świadczeń podstawowych – leczenie szpitalne – chemioterapia, załącznik 1e do Zarządzenia Nr 26/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. [44] z późn. zm.,
- Katalog świadczeń wspomagających – leczenie szpitalne – chemioterapia, załącznik nr 1j do Zarządzenia Nr 26/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. [45] z późn. zm.,
- Katalog grup - załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 11/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2012 r. [46] z późn. zm.,
- Katalog świadczeń odrębnych – załącznik nr 1b do Zarządzenia nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r. [47] z późn. zm.,

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

- Katalog świadczeń do sumowania – załącznik nr 2 do Zarządzenia nr 11/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2012 r. [48] z późn. zm.,
- Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych - załącznik nr 5a do Zarządzenia nr 81/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 listopada 2011 r. [49] z późn. zm.,
- Informator o umowach na rok 2012 zawartych przez Narodowy Fundusz Zdrowia ze świadczeniodawcami tytułem finansowania leczenia szpitalnego i ambulatoryjnego [50].

W ramach niniejszego opracowania ze względu na taką samą wycenę punktową świadczeń z Katalogu świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne – chemioterapia [44] oraz świadczeń z Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - terapeutyczne programy zdrowotne [74] nie przeprowadzono dywersyfikacji kosztu podania leku lub kosztu monitorowania stanu zdrowia (kategorii kosztu uwzględniającego świadczenia z ww. zakresów) pacjenta poddawanego leczeniu z uwzględnieniem świadczeń z zakresu chemioterapii oraz świadczeń z zakresu terapeutyczne programy zdrowotne. Wypadkowy koszt dla wskazanych zakresów będzie taki sam, różnice polegają wyłącznie na kodzie przypisywanych świadczeń medycznych.

W ramach niniejszej analizy przy ocenie całkowitych kosztów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji posłużono się następującym schematem postępowania:

- identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych na podstawie przeprowadzonego badania kwestionariuszowego wśród ekspertów z 4 ośrodków medycznych,
- identyfikacja rodzaju zasobów zużywanych w trakcie opieki nad pacjentem przeprowadzona w ramach badania kwestionariuszowego wśród ekspertów z 4 ośrodków medycznych,
- przypisanie zużywanym zasobom kosztu ze wskazanej perspektywy na podstawie źródeł przedstawionych powyżej,
- określenie wskazanego przez poszczególnych ekspertów kosztu danego zakresu świadczeń medycznych,
- uśrednienie odpowiedzi od ekspertów klinicznych wraz z estymacją przedziałową (określenie 95% przedziału ufności dla wartości średniej).

3.8.1. Zasoby uwzględnione w opracowaniu

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie terapii trzeciego rzutu pacjenta z ostrą białaczką limfoblastyczną. Zasoby uwzględnione w analizie związane są z kosztami z perspektywy pacjenta i/albo płatnika publicznego.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

[REDACTED]

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

Kalkulację wartości poszczególnych kategorii kosztowych z perspektywy płatnika publicznego przedstawiono w rozdziałach 3.8.2. – 3.8.6., gdzie przedstawiono średnie wartości określone na podstawie wyników badania kwestionariuszowego. Szczegółowe informacje na temat zidentyfikowanych zasobów medycznych oraz kosztu określonego dla odpowiedzi każdego z ekspertów przedstawiono w rozdziale 10.1.2. Wyniki ankiety wykorzystane w opracowaniu.

3.8.2. Koszty klofarabiny (Evoltra®), [REDACTED]

Proponowana przez Podmiot odpowiedzialny, firmę Genzyme Europe B.V., cena producenta netto preparatu Evoltra® (1 fiołka po 20 ml = 20 mg klofarabiny) [REDACTED] Określenie ceny hurtowej brutto preparatu Evoltra® przedstawiono w tabeli poniżej.

Horyzont analizy wpływu na budżet obejmuje w przybliżeniu okres 3 lat, tj. okres od listopada 2012 do końca 2014 roku. Niniejsza analiza uwzględnia zmiany w cenie produktu leczniczego Evoltra® na przestrzeni horyzontu czasowego, związane z ustawą o refundacji leków z dnia 12 maja 2011 r. [53].

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

Tabela 5. Kalkulacja ceny hurtowej brutto produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina; 1 fiolka po 20 mg).

Składowa ceny	Rok		
	2012	2013	2014 i lata następne
Cena zbytu netto *	[REDACTED]		
Podatek VAT **	8%		
Urzędowa cena zbytu ^ (cena producenta brutto)	[REDACTED]		
Marża hurtowa liczona od urzędowej ceny zbytu ^^	7%	6%	5%
Cena hurtowa brutto ^^^	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
Wysokość limitu finansowania #	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalny koszt preparatu Evoltra® dla płatnika publicznego (opakowanie produktu Evoltra® zawiera jedną fiolkę zawierającą 20 mg klofarabiny)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* cena proponowana przez podmiot odpowiedzialny;; ** podatek VAT na podstawie [18], [52]; ^ cena producenta netto powiększona o podatek VAT [18], [52]; ^^ uwzględniono maksymalną marżę hurtową; na podstawie Ustawy o refundacji [53] przyjęto: 7% w 2012 roku, 6% w 2011 roku oraz 5% w 2013 roku (licząc od ceny producenta brutto); ^^^ urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową; # finansowanie w odrębnej grupie limitowej.

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu klofarabiny ze środków publicznych w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii (bądź kontynuacji finansowania w „Programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”), płatnik publiczny ponosić będzie koszt produktu leczniczego Evoltra® do wysokości limitu finansowania, który w przypadku wnioskowanej osobnej grupy limitowej równy jest cenie hurtowej brutto (por. rozdział 3.2. Wnioskowany sposób finansowania ze środków publicznych).

Tym samym limit finansowania (maksymalny koszt dla płatnika publicznego) produktu Evoltra® (opakowanie zawierające 20 mg klofarabiny) wyniesie: [REDACTED]

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

Tabela 7. Koszty jednostkowe chemioterapii (terapia skojarzona tzw. schemat wg Locatelli) oraz leków przeciwwymiotnych.

Substancja czynna	Koszt 1 mg dla płatnika publicznego w 2012 r.	Koszt 1 mg dla płatnika publicznego w 2013 r.	Koszt 1 mg dla płatnika publicznego w 2014 r.
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████

Zarówno w scenariuszu istniejącym (finansowanie klofarabiny ze środków publicznych w „Programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”), jak i w scenariuszu nowym (finansowanie klofarabiny w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii) założono zużycie uwzględnionych substancji czynnych w miligramach, ponieważ zgodnie Zarządzeniem Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia „rozliczeniu podlegają podane/wydane świadczeniobiorcy substancje czynne, w ilościach stanowiących wielokrotność bądź ułamek poszczególnych pozycji określonych w katalogu substancji” [64]. Oznacza to, że płatnik publiczny ponosi koszt rzeczywiście zużytych miligramów (niewykorzystane miligramy z fiolki nie stanowią kosztu dla płatnika publicznego). W ramach porównywanych scenariuszy założono, że płatnik publiczny ponosi koszt rzeczywiście zużytego produktu leczniczego, bez ponoszenia kosztu za utylikowaną pozostałość fiolki.

Łączne koszty klofarabiny, chemioterapii cyklofosfamidem oraz etopozydem, środków przeciwwymiotnych oraz koszty podawania farmakoterapii wraz z przyjętymi założeniami w obu rozważanych w opracowaniu opcjach podawania przedstawiono poniżej.



Tabela 8. Koszty preparatu klofarabiny (Evoltra®), chemioterapii, środków przeciwwymiotnych oraz podawania farmakoterapii z perspektywy płatnika publicznego w 2012 r.

Parametr	klofarabina w skojarzeniu z chemioterapią (cyklofosfamid + etopozyd)		monoterapia klofarabiną	
	Wartość	Komentarz/podstawa	Wartość	Komentarz/podstawa
Średnia liczba cykli podawania klofarabiny / klofarabiny + chemioterapii	■	■	■	■
Przeciętna powierzchnia ciała w m ²	■	■	■	■
Dawka klofarabiny w mg na m ² powierzchni ciała	40	[23][54]	51,14 (14/132*40+115/132*52+3/132*70)	Obliczono na podstawie badania [1][2][3][4][5][6]; 115 na 132 pacjentów przyjmowało dawkę 52 mg/m ² , 3 na 132 przyjmowało dawkę 70 mg/m ² , a reszta, czyli 14/132, przyjmowała dawki, z których największa wynosiła 40 mg/m ² .
Liczba dni podawania klofarabiny/ klofarabiny + chemioterapii w jednym cyklu	5	[23][54]	5	Obliczono na podstawie badania [1][2][3][4][5][6].
Liczba mg klofarabiny w 1 ampulce Evoltry®	20	[23]	20	[23][54]

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

Parametr	klofarabina w skojarzeniu z chemioterapią (cyklofosfamid + etopozyd)		monoterapia klofarabiną	
	Wartość	Komentarz/podstawa	Wartość	Komentarz/podstawa
Liczba ampułek Evoltry® na leczenie 1 pacjenta	█	█	█	█
Koszt produktu leczniczego Evoltra® (cena hurtowa 1 ampułki w 2012 r., 2013 r., 2014 r.)	█ █	█	█ █	█
Koszt farmakoterapii klofarabiną w 2012 r., 2013 r., 2014 r.	█ █ █	█	█ █ █	█
█ █	█	█		
█ █	█	█		
█ █ █	█ █	█ █		

3.8. Koszty uwzględnione w opracowaniu



Parametr	klofarabina w skojarzeniu z chemioterapią (cyklofosfamid + etopozyd)		monoterapia klofarabina	
	Wartość	Komentarz/podstawa	Wartość	Komentarz/podstawa
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



Parametr	klofarabina w skojarzeniu z chemioterapią (cyklofosfamid + etopozyd)		monoterapia klofarabiną	
	Wartość	Komentarz/podstawa	Wartość	Komentarz/podstawa
<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>

[REDACTED]

[REDACTED]

W obliczeniach kosztu 1 mg substancji czynnych w roku 2013 i 2014 uwzględniono informację o marży hurtowej równej odpowiednio 6% i 5% [53].

Tabela 9. Koszty jednostkowe [REDACTED].

Substancja czynna	Koszt 1 mg dla płatnika publicznego w 2012 r.	Koszt 1 mg dla płatnika publicznego w 2013 r.	Koszt 1 mg dla płatnika publicznego w 2014 r.
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



Tabela 10. Koszty preparatu [redacted] z perspektywy płatnika publicznego w 2012 r.

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



Parametr	[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

3.8.3. Koszty przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT) oraz powikłań z nim związanych

Koszt transplantacji macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT) jest uzależniony od tego, czy przeszczep zostanie wykonany od dawcy rodzinnego

czy od dawcy niespokrewnionego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block consisting of four horizontal black bars]

[Redacted text block consisting of two horizontal black bars]

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



Tabela 11. Koszty przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT) oraz powikłań z nim związanych z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta.

Elementy kalkulacji kosztu HSCT i powikłań po nim	[Redacted]	Z punktu widzenia płatnika publicznego		Z punktu widzenia pacjenta	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

3.8. Koszty uwzględnione w opracowaniu



Elementy kalkulacji kosztu HSCT i powikłań po nim	[Redacted]	Z punktu widzenia płatnika publicznego		Z punktu widzenia pacjenta	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

3.8.4. Koszty leczenia działań niepożądanych trzeciego rzutu leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej

Pacjent poddawany trzeciemu rzutowi terapii ostrej białaczki limfoblastycznej jest narażony na działania niepożądane.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Koszt działań niepożądanych przypisano wszystkim pacjentom, u których rozpoczęto dane leczenie, przy założeniu odpowiednich odsetków ich wystąpienia.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

3.8.5. Koszty monitorowania stanu pacjenta

[REDACTED]

Tabela 13. Koszt monitorowania stanu pacjenta w odpowiedzi po stosowaniu leczenia na 1 cykl z perspektywy płatnika publicznego.

Kategoria kosztów	[REDACTED]
Koszt monitorowania stanu pacjenta po stosowaniu leczenia na 1 cykl	[REDACTED]

Szczegóły kalkulacji przedstawionego kosztu jednostkowego przedstawiono w rozdziale 10.1.2. Wyniki ankiety wykorzystane w opracowaniu.

3.8.6. Koszty [REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 14. Roczne koszty [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego.

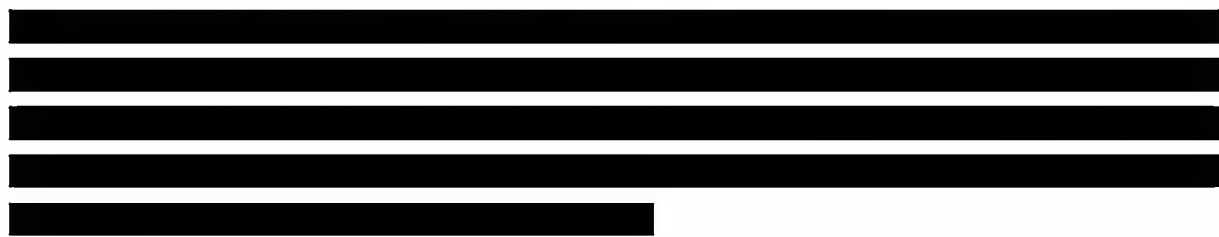
Kategoria kosztów	Średnia wartość
Roczne koszty [REDACTED]	[REDACTED]



Szczegóły kalkulacji przedstawionego kosztu jednostkowego przedstawiono w rozdziale 10.1.2. Wyniki ankiety wykorzystane w opracowaniu.

3.9. Model decyzyjny

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z uwzględnieniem wyników modelowania szczegółowo opisanego w analizie ekonomicznej [60].



Szczegóły dotyczące modelowania wraz z schematem drzewa decyzyjnego oraz przyjętymi na potrzeby analizy parametrami przedstawiono w raporcie analizy ekonomicznej dla produktu Evoltra® [60].

Na podstawie modelu opisanego w raporcie analizy ekonomicznej [60] dla każdej opcji leczenia wygenerowano niezdyskontowane wskaźniki zużycia zasobów lub okresowe wyniki parametrów ciągłych w przeliczeniu na jednego pacjenta rozpoczynającego leczenie w połowie pierwszego roku (roku rozpoczęcia leczenia z wykorzystaniem jednej z porównywanych opcji). Tak uzyskane wartości zostały uwzględnione w ramach niniejszej analizy; wygenerowane wskaźniki zużycia zasobów pomnożono przez liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie każdego roku oraz wartość uwzględnionych zasobów ze wskazanej perspektywy przedstawioną w rozdziale 3.8. Koszty uwzględnione w opracowaniu).

W opracowaniu uwzględniono potencjalny udział w kosztach i wynikach zdrowotnych pacjentów rozpoczynających leczenie w latach poprzednich, tj. w ostatnim roku horyzontu czasowego analizy (2014 rok) będą uwzględnione odpowiednie koszty i efekty zdrowotne (jeżeli występują) wśród pacjentów rozpoczynających leczenie w latach 2012 – 2014. Analogicznie w roku 2013 uwzględniającym koszty i ewentualne efekty zdrowotne wśród pacjentów rozpoczynających leczenie w pierwszym okresie horyzontu czasowego analizy (listopad – grudzień 2012 roku)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki modelowania (wskaźniki zużycia zasobów i pozostałe wyniki) uwzględnione w analizie wpływu na budżet.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



Tabela 15. Wyniki modelowania uwzględnione w analizie wpływu na budżet.

Punt końcowy	Interwencja	Wartość w 1 roku	Wartość w 2 roku	Wartość w 3 roku	Komentarz
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Punt końcowy	Interwencja	Wartość w 1 roku	Wartość w 2 roku	Wartość w 3 roku	Komentarz
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



Punt końcowy	Interwencja	Wartość w 1 roku	Wartość w 2 roku	Wartość w 3 roku	Komentarz

3.9. Model decyzyjny



Punt końcowy	Interwencja	Wartość w 1 roku	Wartość w 2 roku	Wartość w 3 roku	Komentarz
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

4. Wyniki analizy wpływu na budżet

Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego i pacjentów zostały zaprezentowane w postaci całkowitych kosztów realizacji obu analizowanych scenariuszy (istniejącego i nowego), a także kosztu inkrementalnego, najpierw dla wszystkich kategorii kosztów, a następnie dla zsumowanych kosztów.

4.1. Scenariusz najbardziej prawdopodobny

Wyniki analizy wpływu na budżet przy uwzględnieniu stosowania leku Evoltra® w terapii skojarzonej z cyklofosfamidem i etopozydem oraz przy uwzględnieniu scenariusza najbardziej prawdopodobnego wielkości populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 16. Koszty całkowite realizacji scenariusza istniejącego oraz nowego z perspektywy płatnika publicznego w podziale na kategorie kosztów – scenariusz najbardziej prawdopodobny, klofarabina stosowana w terapii skojarzonej – schemat Locatelli.

Koszt:	Rok	Perspektywa płatnika publicznego [zł]		
		Wartość		Różnica
		Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	
[REDAKTOWANE]	2012	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	2013	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	2014	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	2012	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	2013	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	2014	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	2012	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	2013	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	2014	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	2012	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	2013	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	2014	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	2012	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

4.1. Scenariusz najbardziej prawdopodobny

Koszt:	Rok	Perspektywa płatnika publicznego [zł]		
		Wartość		Różnica
		Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	
[REDACTED]	2013	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2014	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	2012	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2013	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2014	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	2012	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2013	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2014	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	2012	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2013	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2014	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	2012	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2013	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2014	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	2012	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2013	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2014	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 18. Koszty całkowite realizacji scenariusza istniejącego oraz nowego z perspektywy płatnika publicznego w podziale na kategorie kosztów – scenariusz najbardziej prawdopodobny, klofarabina stosowana w monoterapii.

Koszt:	Rok	Perspektywa płatnika publicznego		
		Wartość		Różnica
		Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	
[REDACTED]	2012	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2013	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2014	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	2012	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2013	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2014	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	2012	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2013	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2014	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	2012	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2013	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2014	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	2012	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2013	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2014	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	2012	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2013	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2014	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	2012	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2013	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2014	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	2012	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

Koszt:	Rok	Perspektywa płatnika publicznego		
		Wartość		Różnica
		Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	
[REDACTED]	2013	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2014	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	2012	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2013	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2014	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	2012	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2013	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2014	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego i pacjenta - scenariusz najbardziej prawdopodobny, klofarabina stosowana w monoterapii.

Rok	Perspektywa płatnika publicznego			Perspektywa pacjenta*		
	Koszt całkowity		Koszt inkrementalny	Koszt całkowity		Koszt inkrementalny
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy		Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Wyniki analizy wpływu na budżet przeprowadzonej przy założeniu stosowania klofarabiny w monoterapii (wariant dodatkowy) i przy uwzględnieniu scenariusza najbardziej prawdopodobnego wielkości analizowanej populacji świadczą, że realizacja nowego scenariusza zakładającego finansowanie ze środków publicznych preparatu Evoltra® (w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub opomą na leczenie chorobą wymaga dodatkowych nakładów finansowanych z perspektywy płatnika publicznego wynoszących:

[Redacted text block]

oraz wiąże się z dodatkowymi nakładami finansowymi z perspektywy pacjenta wynoszącymi:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.3. Wyniki analizy zużytych zasobów



Kategoria	Rok	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Wartość inkrementalna
	3	████	████	████
████	1	██	█	██
	2	██	██	██
	3	██	██	██
████	1	████	████	████
	2	████	████	████
	3	████	████	████
████	1	██	█	██
	2	████	██	████
	3	████	██	████
████	1	████	████	████
	2	████	████	████
	3	████	████	████
████ ████	1	█	█	█
	2	█	█	█
	3	█	█	█
████	1	█	█	█
	2	██	██	██
	3	██	██	██
████ ████	1	█	█	█
	2	█	█	█
	3	█	█	█

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

Tabela 23. Wyniki analizy zużytych zasobów – klofarabina stosowana w monoterapii.

Kategoria	Rok	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Wartość inkrementalna
[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.3. Wyniki analizy zużytych zasobów



Kategoria	Rok	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Wartość inkrementalna
	3	■	■	■
■ ■	1	■	■	■
	2	■	■	■
	3	■	■	■
■	1	■	■	■
	2	■	■	■
	3	■	■	■
■ ■	1	■	■	■
	2	■	■	■
	3	■	■	■

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

4.4. Wyniki analizy wpływu na skutki zdrowotne

Wyniki analizy wpływu rozważanej decyzji na skutki zdrowotne dla klofarabiny stosowanej w terapii skojarzonej z chemioterapią (schemat Locatelli) przedstawiono w tabeli poniżej. Obliczono niezdyktowane zyskane lata życia oraz zyskane lata życia w pełnym zdrowiu w horyzoncie analizy wpływu na budżet.

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na wyniki zdrowotne – klofarabina podawana w terapii skojarzonej – schemat Locatelli.

Kategoria	Rok	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Wartość inkrementalna
Lata życia w horyzoncie analizy	1	■	■	■
	2	■	■	■
	3	■	■	■
Lata życia skorygowane o jakość (QALY) w horyzoncie analizy	1	■	■	■
	2	■	■	■
	3	■	■	■

Realizacja scenariusza nowego, zakładającego finansowanie klofarabiny stosowanej w terapii skojarzonej z chemioterapią (schemat Locatelli – najczęściej stosowany w Polsce schemat terapeutyczny z użyciem klofarabiny) ze środków publicznych w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii w leczeniu III rzutu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą wpłynie na skutki zdrowotne, poprzez wymiemy wzrost lat życia oraz lat życia w pełnym zdrowiu w horyzoncie analizy wpływu na budżet.

Wyniki analizy wpływu rozważanej decyzji na skutki zdrowotne dla klofarabiny stosowanej w monoterapii przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na wyniki zdrowotne – klofarabina podawana w monoterapii.

Kategoria	Rok	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Wartość inkrementalna
Lata życia w horyzoncie analizy	1	■	■	■
	2	■	■	■
	3	■	■	■
Lata życia skorygowane o jakość (QALY) w horyzoncie analizy	1	■	■	■
	2	■	■	■
	3	■	■	■

Realizacja scenariusza nowego, zakładającego finansowanie klofarabiny stosowanej w monoterapii ze środków publicznych w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii w leczeniu III rzutu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub opomą na leczenie chorobą wpłynie na skutki zdrowotne, poprzez wymierny wzrost liczby lat życia oraz lat życia w pełnym zdrowiu w horyzoncie analizy wpływu na budżet.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

5. Analiza wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Decyzja o finansowaniu produktu sierociego Evoltra® ze środków publicznych w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii zwiększy dostępność analizowanej interwencji dla dzieci i młodzieży poddanych terapii III rzutu ostrej białaczki limfoblastycznej z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą (obecnie finansowanie w „Programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”).

Finansowanie klofarabiny ze środków publicznych przynosi wymierne korzyści kliniczne poprzez dodatkowe lata życia oraz lata życia w pełnym zdrowiu w porównaniu do finansowania klofarabiny ze środków publicznych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. **Obecny sposób finansowania klofarabiny ogranicza pacjentom dostęp do skutecznego leczenia.**

Stosowanie produktu leczniczego Evoltra® w analizowanym wskazaniu nie nakłada szczególnych wymagań na pacjenta czy świadczeniodawcę.

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzęt, personel i inne) w przypadku podawania klofarabiny, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych są analogiczne, jak w przypadku innych rodzajów chemioterapii. Stosowanie analizowanego schematu nie wymaga zapewnienia żadnych dodatkowych środków ostrożności. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie chemioterapię klofarabiną będą w stanie dalej prowadzić terapię produktem leczniczym Evoltra®.

Decyzja o finansowaniu produktu leczniczego Evoltra® nie będzie wiązała się z dodatkowymi nakładami finansowymi ze strony Narodowego Funduszu Zdrowia z tytułu finansowania dodatkowych wymagań związanych z tą technologią medyczną (jak transport pacjenta do wysoko wyspecjalizowanego ośrodka medycznego, na wizyty czy badania związane z podawaniem ocenianego produktu leczniczego, finansowania zakupu dodatkowego sprzętu specjalistycznego, szkoleń pracowników służby zdrowia itp.).

Pozytywna decyzja odnośnie finansowania produktu leczniczego Evoltra® ze środków publicznych w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii nie będzie wpływać na wydatki publiczne w sektorach innych niż ochrona zdrowia.



6. Aspekty etyczne i społeczne

Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia wskazują na to, że realizacja nowego scenariusza (finansowanie produktu leczniczego Evoltra® w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii) będzie wymagała dodatkowych nakładów finansowych z perspektywy płatnika publicznego.

Po szerokim przeanalizowaniu problemu zdecydowano, że decyzja o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Evoltra® nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi, jedynie stwarza konieczność dokonania zmian w przepisach poprzez wprowadzenie klofarabiny do Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii (odpowiednie Obwieszczenie Ministra Zdrowia oraz Zarządzenie Prezesa NFZ) dla analizowanego wskazania. Nie znaleziono również aspektów ingerujących w prawo pacjenta czy w szeroko rozumiane prawa człowieka.

Oceniana technologia spełnia kryteria świadczenia gwarantowanego zawarte w Ustawie z dnia 25 czerwca 2009 r. o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach [59] - wpływa na poprawę zdrowia obywateli poprzez poprawę jakości życia oraz wydłuża życie i życie skorygowane o jakość pacjentów z analizowanej populacji [60].

Dostęp do ocenianej technologii medycznej będzie równy wśród pacjentów, u których jest ona wskazana (dzieci i młodzieży z ostrą białaczką limfoblastyczną z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu)).

Pozytywna decyzja o finansowaniu ocenianej technologii nie wpłynie na koszty lub wyniki dotyczące osób innych niż stosujące tę technologię.

Mając na uwadze specyfikę analizowanego stanu chorobowego, należy się spodziewać dużej korzyści klinicznej w małej grupie pacjentów (██████████).

Stosowanie leku sierocego – klofarabiny, jest opcją terapeutyczną dla osób z chorobą rzadką o największych potrzebach zdrowotnych (dzieci i młodzieży z ostrą białaczką limfoblastyczną z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą), dla których brak obecnie metod leczenia za pomocą innych substancji aktywnych.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

Rozważana w niniejszym opracowaniu decyzja nie będzie powodować problemów społecznych.

Pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii medycznej:

- poprawi poziom satysfakcji chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z otrzymanej opieki medycznej,
- nie grozi niezaakceptowaniem postępowania przez pacjenta,
- nie będzie wywoływać lęku,
- nie spowoduje, ani nie zmieni stygmatyzacji,
- nie będzie generować dylematów moralnych oraz problemów dotyczących płci czy rodzinnych.

Stosowanie produktu leczniczego Evoltra® nie wymaga szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody; nie wymaga również zapewnienia pacjentowi poufności postępowania.

W ramach oceny aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu stosowania produktu leczniczego Evoltra® w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii nie zidentyfikowano przeciwników decyzji.

Podsumowując, finansowanie leku sierocego – klofarabina, spowoduje znaczny postęp terapeutyczny, ponieważ aktualnie w Polsce kwalifikujące się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych dzieci i młodzież z ostrą białaczką limfoblastyczną, z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą, po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu) mają utrudniony dostęp do skutecznej terapii farmakologicznej.

Podsumowanie wpływu finansowania produktu leczniczego Evoltra® w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii na aspekty społeczne, etyczne oraz organizacyjne zostało zawarte w poniższej tabeli.



Tabela 26. Analiza SWOT.

Parametr	Wartość
Rozważana decyzja	finansowanie ze środków publicznych stosowania produktu sierociego Evoltra® w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii w terapii dzieci i młodzieży chorych na ostrą białaczką limfoblastyczną, z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą w porównaniu do aktualnie stosowanej praktyki, w której produkt leczniczy Evoltra® jest finansowany ze środków publicznych w „Programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
Mocne strony	<ul style="list-style-type: none"> • opcja terapeutyczna dla osób o największych potrzebach zdrowotnych (choroba rzadka), dla których obecnie dostępne metody leczenia są mało skuteczne, • poprawa poziomu satysfakcji chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z otrzymanej opieki medycznej, • duże korzyści kliniczne (wydłużenie przeżycia całkowitego oraz przeżycia w dobrym zdrowiu) w małej grupie pacjentów (██████████) • skrócenie czasu do otrzymania terapii przez chorych co powinno poprawić wyniki leczenia • zwiększenie dostępu chorych do terapii i większa pewność zastosowania skutecznego leczenia
Słabe strony	<ul style="list-style-type: none"> • finansowanie produktu leczniczego Evoltra® w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii będzie wiązało się z dodatkowymi nakładami z budżetu płatnika publicznego, niemniej jednak są to stosunkowo niewielkie nakłady w stosunku do uzyskiwanych korzyści zdrowotnych, jakie przynosi zastosowanie leku sierociego u dzieci i młodzieży z chorobą rzadką.
Szanse	<ul style="list-style-type: none"> • brak sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi, • brak konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach, • wzrost poziomu satysfakcji analizowanych pacjentów (chorzy na ostrą białaczkę limfoblastyczną) z otrzymanej opieki medycznej, • podjęcie decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Evoltra® nie będzie generować dylematów moralnych wśród lekarzy prowadzących terapię, • podjęcie decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Evoltra® nie będzie generować problemów dotyczących płci oraz rodzinnych, ani innych problemów społecznych, • podjęcie decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Evoltra® nie zmieni, ani nie spowoduje stygmatyzacji, • obecnie wszystkie substancje czynne stosowane w leczeniu I i II rzutu ostrej białaczki limfoblastycznej (ICD-10: C91.0) finansowane są ze środków publicznych w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii [43].
Zagrożenia	<ul style="list-style-type: none"> • nie zidentyfikowano

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

7. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu oceniono wpływ na budżet płatnika publicznego i pacjentów decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii produktu sierocego Evoltra® stosowanego w leczeniu rzadkiego schorzenia u dzieci i młodzieży z ostrą białaczką limfoblastyczną, z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą, po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych).

Ostra białaczka limfoblastyczna jest chorobą rzadką – w przypadku leków stosowanych w terapii rzadko występujących chorób (określanych jako leki sieroce) stosuje się uproszczoną procedurę rejestracji; klofarabinę zarejestrowano w specjalnym trybie zarówno w Stanach Zjednoczonych, jak i na terenie Unii Europejskiej w oparciu o wyniki badania fazy II włączonego do analizy [1], [2], [3], [4], [5], [6], [22]. Procedura „dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach” [23] oznacza, że skuteczność działania leku nie musi być potwierdzona na podstawie znaczących klinicznie punktów końcowych.

Produkt leczniczy Evoltra® w dniu 2 lutego 2002 roku został oznaczony jako lek sierocy (ang. *orphan medical product*), stosowany w populacji dzieci i młodzieży w leczeniu ostrych białaczek limfoblastycznych (postać nawrotowa, oporna lub po zastosowaniu co najmniej dwóch wcześniejszych cykli terapii). Mając zatem na uwadze charakter schorzenia i niewielką liczbę chorych dotkniętych chorobą, produkt leczniczy Evoltra® można zaklasyfikować jako lek sierocy, mający priorytetowe znaczenie w decyzjach refundacyjnych.

Badanie kliniczne [54] wykazało, że farmakoterapia klofarabiną w terapii skojarzonej z chemioterapią (cyklofosfamidem i etopozydem) tzw. schemat wg. Locatelli, który jest najczęściej stosowanym w Polsce schematem terapeutycznym z użyciem klofarabiny zalecanym przez Polskie (PUO 2011) i światowe (NCI 2012) wytyczne praktyki klinicznej, wpływa na poprawę wyników leczenia pacjentów z ostrą (nawracającą lub oporną na leczenie) białaczką limfoblastyczną.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

Terapia klofarabiną daje szansę na wyleczenie pacjentom z opomą lub nawracającą ostrą białaczką limfoblastyczną po niepowodzeniu dwóch wcześniejszych schematów chemioterapii. Dlatego zaleca się stosowanie tego produktu leczniczego jako leku, który u pacjentów z odpowiednio długim czasem trwania remisji pozwoli przystąpić do następnego etapu terapii, czyli przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych HSCT.

Należy podkreślić, że obecnie nie istnieje żadna refundowana w Polsce (w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii lub terapeutycznego programu zdrowotnego) metoda leczenia dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną z nawrotem lub opomą na zastosowane wcześniej co najmniej dwa cykle standardowego leczenia, u których chorobę zdiagnozowano w wieku do 21 lat. ■

[Redacted text block]

Uznano, że istnieje pilna potrzeba zwiększenia dostępności skutecznego leczenia zwiększającego szanse uzyskania odpowiedzi na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej w analizowanej populacji chorych, obejmującego przede wszystkim zastosowanie nowoczesnej farmakoterapii.

Klofarabina posiada pozytywną rekomendację Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych do finansowania ze środków publicznych. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych w rekomendacji nr 2/2012 z dnia 16 stycznia 2012 r. rekomenduje zmianę sposobu finansowania klofarabiny ze środków publicznych w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli

Estymowane wydatki w 2012 roku obejmują okres ostatnich dwóch miesięcy 2012 r., dlatego są one najniższe.

Liczbę nowych przypadków choroby wymagającej zastosowania produktu leczniczego Evoltra® oraz liczbę pacjentów poddanych poszczególnym rodzajom terapii w kolejnych latach analizy ustalono na podstawie opinii 4 ekspertów z dziedziny onkologii [32], [33], [36], [37]. Jest to potencjalnie najlepsze źródło w sytuacji, gdy eksperci w swojej codziennej praktyce klinicznej mają kontakt z dziećmi chorymi na ostrą białaczkę limfoblastyczną.

Dane kosztowe oparto o opinię ekspertów klinicznych w dziedzinie onkologii. Zarówno w scenariuszu istniejącym (finansowanie klofarabiny ze środków publicznych w „Programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”), jak i w scenariuszu nowym (finansowanie klofarabiny w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii) założono zużycie uwzględnionych substancji czynnych w miligramach, ponieważ zgodnie Zarządzeniem Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia „rozliczeniu podlegają podane/wydane świadczeniobiorcy substancje czynne, w ilościach stanowiących wielokrotność bądź ułamek poszczególnych pozycji określonych w katalogu substancji” [64]. Oznacza to, że płatnik publiczny ponosi koszt zużytych miligramów (niewykorzystane miligramy z fiołki nie stanowią kosztu dla płatnika publicznego). W ramach porównywanych scenariuszy założono, że płatnik publiczny ponosi koszt rzeczywiście zużytej substancji, bez ponoszenia kosztu utylizacji, co jest zgodne ze stanowiskiem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z Rekomendacji nr 2/2012 z dnia 16 stycznia 2012 r. dotyczącej podjęcia finansowania klofarabiny w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii [61].

Należy podkreślić, że w analizie nie poczyniono założeń, które mogłyby faworyzować jakiegokolwiek grupy pacjentów.

Warto zwrócić uwagę na stosowanie klofarabiny w niższej dawce (40 mg na m² p. c.) w ramach terapii skojarzonej wg schematu Locatelli. Stosowanie klofarabiny w tym schemacie pozwala pacjentom uzyskać lepsze odpowiedzi na leczenie niż podawanie klofarabiny w monoterapii (stosowanie klofarabiny w monoterapii również jest skutecznie), przy dobrym i w pełni akceptowalnym profilu bezpieczeństwa (u 40% pacjentów leczonych schematem wg. Locatelli nie wystąpiły żadne działania

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

niepożądane) [1], [2], [3], [4], [5], [6], [54]. Analiza ekonomiczna wykazała kosztową-efektywność oraz kosztową-użyteczność schematu wg. Locatelli w porównaniu do wszystkich uwzględnionych w opracowaniu komparatorów [60]. Schemat wg. Locatelli jest schematem podawania klofarabiny w praktyce klinicznej, finansowanym ze środków publicznych w „Programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Przeniesienie finansowania schematu wg. Locatelli w analizowanym wskazaniu do Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii z obecnego sposobu finansowania („Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”) zapewni płatnikowi publicznemu ciągle wysoką kontrolę nad warunkami podawania tego leku i kwalifikacjami osób biorących udział w procesie terapeutycznym leczenia III rzutu pacjentów z ostrą (nawracającą lub oporną na leczenie) białaczką limfoblastyczną przy równoczesnym rozszerzeniu dostępu do wnioskowanej technologii lekowej (brak oczekiwania na decyzje dotyczącą leczenia u każdego pacjenta).

W celu walidacji wyników niniejszej analizy wpływu na budżet przeszukano bazy światowych agencji HTA: PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*; Australia), CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; Kanada), NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*; Wielka Brytania), HAS (*Haute Autorite de Sante*; Francja), IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*; Niemcy), SMC (*Scottish Medicines Consortium*, Szkocja); AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*, Walia) oraz SBU (*Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*; Szwecja) – przeszukanie przedstawiono na etapie analizy ekonomicznej (ostatnia aktualizacja 08 października 2012 roku) [60].

Klofarabina otrzymała trzy pozytywne rekomendacje w zagranicznych instytucjach zajmujących się oceną technologii medycznych. SMC, AWMSG oraz HAS rekomendują finansowanie klofarabiny ze środków publicznych [55], [56], [57].

SMC zaleca finansowanie ze środków publicznych terapii klofarabiną pod warunkiem ścisłego przestrzegania wskazań rejestracyjnych, w grupie pacjentów, którzy oczekują na przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych oraz są leczeni wyłącznie przez specjalistów hematoonkologów. Dodatkowo, w opinii SMC, leczenie paliatywne z wykorzystaniem klofarabiny nie jest kosztowo efektywne [56]. W analizie wpływu na budżet oszacowano wielkość populacji na 5 osób w ciągu 5 lat. Oceniono, że zastosowanie klofarabiny u jednego pacjenta wiąże się z kosztami dla płatnika publicznego wynoszącymi 43 200 GBP; leczenie 5 pacjentów kosztować będzie 216 000 GBP. Szacunki uwzględniają tylko koszty farmakoterapii klofarabiną [56].

AWMSG rekomenduje finansowanie klofarabiny w populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym, z zastrzeżeniem, że leczeniu powinni zostać poddani pacjenci, u których głównym celem jest dążenie do wykonania przeszczepu. Zaleca się, aby leczenie przebiegało pod ścisłą kontrolą hematologów. Nie rekomenduje się natomiast leczenia paliatywnego z wykorzystaniem klofarabiny jako technologii nieefektywnej kosztowo [57]. Populację osób kwalifikujących się do leczenia klofarabiną obliczono na poziomie 10 pacjentów w ciągu 5 lat. Koszt stosowania klofarabiny u jednego pacjenta oceniono na 43 200 GBP. Roczne koszty dla płatnika publicznego (terapia 2 pacjentów) wyniosły 86 400 GBP. Uwzględniono tylko koszt farmakoterapii klofarabiną przy założeniu, że pacjent otrzyma 1,8 cykli podawania klofarabiny w dawce 52 mg na m² p.c. przez 5 dni (p.c. = 1,2 m²) [57].

Francuska HAS zaleca umieszczenie leku Evoltra® na liście leków zatwierdzonych do stosowania w ostrej białaczce limfoblastycznej w szpitalach [55]. HAS szacuje, że liczba osób rocznie kwalifikujących się do leczenia klofarabiną wyniesie około 50 przypadków.

Nie odnaleziono innych publikacji dotyczących analizy wpływu na system ochrony zdrowia stosowania klofarabiny w terapii trzeciego rzutu ostrej białaczki limfoblastycznej, z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą, w tym publikacji które oceniałyby wpływ na system ochrony zdrowia schematu Locatelli.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

8. Wnioski końcowe

W ramach niniejszej analizy wykazano, że podjęcie decyzji o finansowaniu ze środków publicznych (w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii) stosowania produktu sierocego Evoltra® w leczeniu choroby rzadkiej – ostrej białaczki limfoblastycznej kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu) w warunkach polskich wiązać się będzie z dodatkowymi nakładami finansowymi z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia) i pacjenta. Dodatkowe koszty dla budżetu NFZ związane z upowszechnieniem stosowania klofarabiny wiążą się z zapewnieniem dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności dla dzieci i młodzieży z rzadkim schorzeniem.

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona dla klofarabiny stosowanej w schemacie Locatelli (w skojarzeniu z cyklofosfamidem i etopozydem - najczęściej stosowany w Polsce schemat terapeutyczny z użyciem klofarabiny) wykazała, że realizacja nowego scenariusza zakładającego finansowanie ze środków publicznych stosowania preparatu Evoltra® (w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie zwiększa wydatki z budżetu płatnika publicznego o

W wariantcie dodatkowym analizy, zakładającym stosowanie klofarabiny w monoterapii wykazano, że realizacja nowego scenariusza zakładającego finansowanie ze środków publicznych stosowania preparatu Evoltra® (w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą wymaga dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego w horyzoncie analizy ustalonych na poziomie

Nie zidentyfikowano aspektów przemawiających przeciw podjęciu decyzji o zmianie sposobu finansowania ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu, z obecnego sposobu finansowania - „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” do finansowania w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii. Dodatkowo należy podkreślić że obecnie wszystkie substancje czynne stosowane w leczeniu I i II rzutu ostrej białaczki limfoblastycznej (ICD-10: C91.0) finansowane są ze środków publicznych w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii [42].

Za podjęciem decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Evoltra® ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu w warunkach polskich przemawiają następujące aspekty:

- kłofarabina jest jedynym dostępnym i stosowanym w warunkach praktyki klinicznej w Polsce preparatem zarejestrowanym do stosowania w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub opomą na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu) w sytuacji braku alternatywnego leczenia farmakologicznego [redacted].
[redacted]. Oceniany produkt leczniczy Evoltra® w dniu 2 lutego 2002 roku został oznaczony jako lek sierocy. Mając zatem na uwadze charakter schorzenia i niewielką liczbę chorych dotkniętych chorobą, produkt leczniczy Evoltra® można zaklasyfikować jako lek sierocy, mający priorytetowe znaczenie w decyzjach refundacyjnych;
- niewielka, określona precyzyjnymi kryteriami, populacja mająca wskazanie do stosowania produktu leczniczego Evoltra® w ramach terapii III ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą ([redacted]),
- kłofarabina zwiększa szanse na uzyskanie remisji wystarczającej do przeprowadzenia przeszczepu szpiku kostnego u części pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z nawrotem lub opomą na inne leki [1], [2], [3], [4], [5], [6], [54],
- stosowanie produktu leczniczego Evoltra® poprzez poprawę parametrów odpowiedzi na leczenie może wpłynąć na poprawę jakości życia oraz przedłużyć życie i życie skorygowane o jakość pacjentów z analizowanej populacji [60],
- zagraniczne agencje HTA: *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, *Haute Autorité de Santé (HAS)* oraz *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)* pozytywnie rekomendują finansowanie ocenianej interwencji ze środków publicznych [55], [56], [57],
- Rada Konsultacyjna oraz Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomendują podjęcie finansowania kłofarabiny w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

w rozważanym wskazaniu, z zastrzeżeniem stosowania klofarabiny u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych [61], [62].

9. Bibliografia

- [1] Jeha S, Gaynon PS, Razzouk BI, Franklin J, Kadota R, Shen V, Luchtman-Jones L, Rytting M, Bomgaars LR, Rheingold S, Ritchey K, Albano E, Arceci RJ, Goldman S, Griffin T, Altman A, Gordon B, Steinherz L., Weitman S, Steinherz P: Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2006; 24:1917-23.
- [2] Jeha S, Gaynon P, Razzouk B, Steinherz P: Clofarabine in paediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia (ALL). Presented at the 38th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) in Geneva, Switzerland. September 2006; [Abstract no. PD.092].
- [3] Handgretinger R, Razzouk B, Steinherz P, Chan KW, Jeha S: Outcome of stem cell treatment in paediatric relapsed/refractory acute lymphoblastic leukaemia (ALL) patients treated with clofarabine. Presented at the 38th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) in Geneva, Switzerland. September 2006; [Abstract no. PF.011].
- [4] Steinherz P, Razzouk B, Gaynon P, Jeha S: Response duration with single agent clofarabine in children with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukaemia (ALL). Presented at the 38th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) in Geneva, Switzerland. September 2006; [Abstract no. PD.018].
- [5] Jeha S, Razzouk B, Gaynon P, Kadota R, Rheingold S, Luchtman-Jones L, Arceci A, Fernandez M, Weitman S, Steinherz P: Phase II trials of clofarabine in paediatric acute leukemia. Presented at ASCO Annual Meeting, May 2005; [Abstract no. 6588].
- [6] Jeha S, Razzouk B, Gaynon P et al.: Clofarabine in children with refractory/relapsed acute leukemia: results of 2 phase II open label studies. *Blood.* 2008; 108 (11).
- [7] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Medycyna Praktyczna Kraków* 2008.
- [8] Portal internetowy Głównego Urzędu Statystycznego, <http://www.stat.gov.pl> (data ostatniej aktualizacji: 08.10.2012 r.).
- [9] Seferyńska I, Biliński P, Warzocha K: Epidemiologia ostrych białaczek. *Acta Haematol Pol.* 2005; 36(3):269-281.
- [10] Bogusławska-Jaworska J i Kowalczyk JR: Ostre białaczki u dzieci. *Onkologia kliniczna, tom II, wyd. II rozszerzone, Warszawa* 2006: 1423-1450.
- [11] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych, www.aotm.gov.pl (data ostatniej aktualizacji: 08.10.2012 r.).
- [12] Kowalczyk JR, Dudkiewicz E, Balwierz W, Bogusławska-Jaworska J, Rokicka-Milewska R: Incidence of childhood cancers in Poland in 1995-1999. *Med Sci Monit.* 2002; 8:Cr 587-590.
- [13] Nurzyńska-Flak J, Kowalczyk RJ: Występowanie białaczek u dzieci i młodzieży na Lubelszczyźnie w latach 1988-2000. *Wiad. Lek.* 2005; 58:284-286.
- [14] O'Brien MM, Lacayo NJ: Acute leukemia in children. *Dis Mon.* 2008; 54:202-25.
- [15] Greaves M: Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia. *Nat Rev Cancer.* 2006;6:193-203.
- [16] Portal internetowy Medycyny Praktycznej, www.mp.pl (data ostatniej aktualizacji: 08.10.2012 r.).

-
- [35] Evoltra® (clofarabine) Economic Model, Analiza ekonomiczna złożona do Scottish Medicines Consortium (SMC), 2007.
- ██████████ Ankieta wypełniona przez ██████████
██████████
- ██████████ Ankieta wypełniona przez prof. dr hab. ██████████
██████████
- [38] Tan-Torres Edejer T et al.: Making Choices in Health: WHO Guide to Cost-Effectiveness Analysis. World Health Organization Publications. Geneva, 2003.
- [39] Portal internetowy Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii, <http://85.128.14.124/km/> (data ostatniej aktualizacji: 08.10.2012 r.).
- [40] Przeprowadzony przez ██████████ przegląd systematyczny badań klinicznych pod tytułem: „Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub opomą na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych) Przegląd systematyczny badań dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.” (Kraków, czerwiec-październik 2012 r.).
- [41] Portal internetowy CEA Registry, <https://research.tufts-nemc.org/cear> (data ostatniej aktualizacji: 08.10.2012 r.).
- [42] Katalog leków refundowanych stosowanych w chemioterapii – Załącznik do zarządzenia nr 41/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 lipca 2012 r., www.nfz.gov.pl.
- [43] Kearns P., Michel G., Nelken B., et al. A European phase II study (BIOV-111) of clofarabine (Evoltra®) in refractory and relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: final results. Wyniki przedstawione na konferencji American Hematology Society, Atlanta USA 2007 rok.
- [44] Katalog świadczeń podstawowych – leczenie szpitalne – chemioterapia, załącznik 1e do Zarządzenia Nr 26/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r., www.nfz.gov.pl.
- [45] Katalog świadczeń wspomagających – leczenie szpitalne – chemioterapia, załącznik nr 1j do Zarządzenia Nr 26/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r., www.nfz.gov.pl.
- [46] Katalog grup - załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 11/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2012 r.
- [47] Katalog świadczeń odrębnych - załącznik nr 1b do Zarządzenia nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r.
- [48] Katalog świadczeń do sumowania - załącznik nr 2 do Zarządzenia nr 11/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2012 r.
- [49] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych - załącznik nr 5a do Zarządzenia nr 81/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 listopada 2011 r.
- [50] Informator o umowach na rok 2012 zawartych przez Narodowy Fundusz Zdrowia ze świadczeniodawcami tytułem finansowania leczenia szpitalnego i ambulatoryjnego.
- [51] Rada Konsultacyjna przy Agencji Oceny Technologii Medycznych; Stanowisko nr 41/12/2009 z dnia 8 czerwca 2009 r. w sprawie finansowania klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej
-

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

- u dzieci i młodzieży; http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_RK_AOTM_41_12_2009_-_klofarabina_Evoltra.pdf 08.10.2012 r.).
- [52] Ustawa z dnia 26 listopada 2010 r. o zmianie niektórych ustaw związanych z realizacją ustawy budżetowej.
- [53] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.
- [54] Locatelli et.al.: Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide as single-course re-induction therapy for children with refractory/multiple relapsed acute lymphoblastic leukaemia. *British Journal of Haematology*, 2009. 147,371–37.
- [55] Evoltra 1 mg/ml, solution to be diluted for infusion. Box of 4 bottles of 20 ml (CIP: 569 877- 8). HAS Transparency Committee Opinion, 13 December 2006. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/evoltra_ct_3682.pdf.
- [56] Clofarabine, 1mg/ml concentrate for solution for infusion (Evoltra®) (Detailed Advice No. 327/06); www.scottishmedicines.org.uk/files/clofarabine_1mgml_concentrate_solution_infusion_Evoltra.pdf.
- [57] Final Appraisal Report Clofarabine (Evoltra®) Advice No: 0107 – June 2007; <http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Clofarabine%20FAR%20website.pdf>.
- [58] Zarządzenie Nr 28/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.
- [59] Ustawa z dnia 25 czerwca 2009 r. o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach. Dziennik Ustaw z 28 lipca 2009 r. Nr 118 poz. 989.
- [60] Przeprowadzona przez ██████████ analiza ekonomiczna pod tytułem: „Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich. Analiza ekonomiczna dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej”. ██████████ (Kraków, październik 2012 r.).
- [61] Rekomendacja nr 2/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 16 stycznia 2012 r. w sprawie zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej „podanie klofarabiny we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, <http://www.aotm.gov.pl>
- [62] Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 3/2012 z dnia 16 stycznia 2012 r. w sprawie zmiany sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

10. Aneks

10.1. Badanie kwestionariuszowe

10.1.1. Wzór ankiety wykorzystanej w opracowaniu

Poniżej przedstawiono wzór kwestionariusza rozesłanego, przez autorów niniejszego opracowania, do 5 ekspertów z ośrodków klinicznych, [REDACTED]

Tabela 27. Wzór ankiety wykorzystanej w opracowaniu.

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



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

10.1.2. Wyniki ankiety wykorzystane w opracowaniu

Poniżej przedstawiono wyniki kwestionariusza rozesłanego, przez autorów niniejszego opracowania, do 5 ekspertów z ośrodków klinicznych, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



Tabela 28. Wyniki ankiety wykorzystane w opracowaniu.

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

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



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

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



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



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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich





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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

10.2. Opis problemu zdrowotnego

Ostre białaczki (ang. *acute leukemias*, AL) to różnorodna pod względem biologicznym grupa nowotworów wywodzących się z komórek prekursorowych układu krwiotwórczego i chłonnego. Choroba rozwija się w wyniku proliferacji komórek nowotworowych w szpiku i wyparcia prawidłowej hematopoezy, a czasem także w wyniku zajęcia przez komórki nowotworowe innych narządów poza szpikiem. Szacuje się, iż ostre białaczki stanowią około 40% wszystkich zdiagnozowanych białaczek. Współczynnik zachorowalności na te nowotwory w krajach rozwiniętych wynosi 5/100 000 ludności i stale wzrasta [9].

Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. *acute lymphoblastic leukemia*, ALL)

Ostra białaczka limfoblastyczna jest wywołana namnażaniem się komórek prekursorowych białych krwinek, które uległy przemianie nowotworowej. Komórki te są niedojrzałe, gdyż ich rozwój został zablokowany na wczesnym etapie różnicowania [20]. Komórki prekursorowe, nazywane blastami, u zdrowych osób znajdują się tylko w szpiku kostnym. Ich obecność we krwi obwodowej często wskazuje na istnienie ostrej białaczki [22].

Ostra białaczka limfoblastyczna stanowi 12% wszystkich zdiagnozowanych odmian białaczek. W Stanach Zjednoczonych rocznie rejestruje się 3 800 nowych zachorowań. Według danych amerykańskiego Narodowego Instytutu Zdrowia (ang. *National Institute of Health*, NIH) standaryzowany współczynnik zachorowalności na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) dla całej populacji wynosi 1,5/100 000 ludności rocznie. Współczynnik ten jest wyższy u płci męskiej i wynosi 1,7/100 000 ludności w porównaniu do płci żeńskiej, u której jego wartość osiąga 1,3/100 000 ludności. Znamienym jest fakt, iż bez względu na grupę wiekową ostra białaczka limfoblastyczna częściej występuje wśród chłopców i mężczyzn [9][20], a różnice te widoczne są szczególnie wyraźnie w okresie dojrzewania [20].

Zachorowalność u rasy białej jest częstsza niż u rasy czarnej [9][10][12]. W przypadku rasy białej standaryzowany współczynnik zachorowalności jest dwukrotnie wyższy niż u Afroamerykanów i wynosi odpowiednio 1,6/100 000 i 0,8/100 000 ludności. Różnica ta jest szczególnie widoczna w grupie dzieci w wieku od 0-4 lat - współczynniki zachorowalności wynoszą 6,9/100 000 u dzieci rasy białej, natomiast u dzieci Afroamerykanów – 2,6/100 000 [9].

Odnotowuje się również geograficzne zróżnicowanie częstości zachorowań na ostrą białaczkę limfoblastyczną u dzieci [9][10][12]. Podobną jak w USA wysoką zachorowalność, która wynosi 32-

44%, obserwuje się w Australii, Niemczech i na Kostaryce. Czasem do grupy państw, w których zachorowalność jest wysoka włącza się również Danię i Szwecję, w których u dzieci w wieku 0-4 lat odnotowuje się odpowiednio 7,1/100 000 i 6,3/100 000 nowych przypadków [9]. Jednak w większości krajów europejskich zachorowalność waha się w granicach 23-29% [10] diagnozowanych nowotworów. W Polsce ostra białaczka limfoblastyczna stanowi 21% rozpoznawanych nowotworów u dzieci [10]. Najniższą zachorowalność obserwuje się w Nigerii – 1,1/100 000, Indiach - 1,9/100 000 [9], a wśród krajów europejskich w Bułgarii – 2,4/100 000 [9]. Nie wiadomo, co jest powodem odnotowywanych różnic. Przypuszcza się, iż dzieci w krajach wysoko rozwiniętych i wśród rasy białej w USA są w większym stopniu i częściej narażone na działanie czynników środowiskowych, które zwiększają ryzyko wystąpienia białaczki. W Europie Zachodniej [15] i w Stanach Zjednoczonych ostra białaczka limfoblastyczna jest najczęściej występującym nowotworem u dzieci, natomiast w krajach Afryki Północnej i Zachodniej choroba ta zajmuje drugie miejsce wśród nowotworów u dzieci [9]. Na niską wartość współczynników zachorowalności może mieć także wpływ gorsza diagnostyka i rejestracja chorych dzieci w krajach słabiej rozwiniętych [9][12].

Szczyt zachorowań na ostrą białaczkę limfoblastyczną obserwuje się między 2 a 5 rokiem życia dziecka [9][10][15][20]. W Stanach Zjednoczonych diagnozuje się wtedy aż 6,2/100 000 przypadków rocznie [9]. Między 2 a 3 rokiem życia liczba rejestrowanych zachorowań dochodzi do ponad 80 przypadków na 1 mln i jest niemal 4-krotnie wyższa niż u niemowląt i niemal dziesięciokrotnie wyższa niż u osób powyżej 19 roku życia. Bardzo wysoki współczynnik zachorowalności zmniejsza się już w grupie wiekowej 8-10 lat do 20 przypadków na 1 mln [14], natomiast u osób powyżej 20 roku życia spada do wartości mniejszej niż 1/100 000 ludności i na tym poziomie utrzymuje się do momentu ukończenia 60 lat. Wtedy zachorowalność ponownie wzrasta aż do 2,4/100 000 ludności w grupie osób, które ukończyły 80 lat [9].

Z danych zebranych w Polsce wynika, że białaczki stanowią około 26%–28% [10][12] nowotworów u dzieci poniżej 17 roku życia, standaryzowany współczynnik zachorowalności w tej grupie wiekowej wynosi 37/1 000 000 dzieci. W Stanach Zjednoczonych w grupie poniżej 15 roku życia ostre białaczki stanowią 30% zachorowań, a wśród dzieci i młodzieży poniżej 20 roku życia – 25% [14]. Częstość zachorowań na ten rodzaj nowotworu w Polsce utrzymuje się na stałym poziomie [10][12], podczas gdy w Wielkiej Brytanii, USA czy Australii obserwuje się wzrost [10].

Ostra białaczka limfoblastyczna stanowi 80% spośród wszystkich diagnozowanych białaczek u dzieci w Polsce i USA [9][10][13][14][15], a 85% w Wielkiej Brytanii [15].

Przeprowadzone w Polsce badania dotyczące występowania ostrych białaczek u dzieci są ograniczone. W 2005 roku ukazało się opracowanie przedstawiające wyniki analizy występowania białaczek u dzieci

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

w wieku 0-17 lat na Lubelszczyźnie. W badaniach tych uwzględniono nowe zachorowania w okresie 1988-2000, a chorobę klasyfikowano w oparciu o wytyczne Międzynarodowej Klasyfikacji Nowotworów Dziecięcych (ang. *International Classification of Childhood Cancer, ICCC*) [13][28]. W przeprowadzonym badaniu w ocenianej populacji dzieci odnotowano mniejszą zachorowalność na białaczki niż w pozostałej części kraju, natomiast największą zachorowalność stwierdza się u dzieci do 5 roku życia i większy odsetek zachorowań u chłopców niż u dziewcząt niezależnie od wieku – wyniki te zgadzały się z obserwowanym na świecie trendem. Począwszy od 1992 roku odnotowano spadek zachorowalności na białaczki. Obserwowany efekt wynikał głównie ze spadku zachorowań u dzieci w grupie wiekowej do 5 lat, gdyż u starszych dzieci zachorowalność utrzymywała się na stałym poziomie [13].

10.2.1. Etiologia ostrej białaczki limfoblastycznej

Białaczki rozwijają się w wyniku zmian genetycznych (mutacji) w komórkach progenitorowych układu krwiotwórczego. Mutacje dziedziczone są przez komórki potomne i prowadzą do zahamowania kontroli i regulacji namnażania komórek nowotworowych [10][14][15].

Bezpośrednie przyczyny ostrej białaczki limfoblastycznej nie zostały do końca poznane. Przyjmuje się obecnie, że wiele różnych oddziałujących ze sobą czynników przyczynia się do rozwoju choroby.

Są to: ekspozycja na czynniki chorobotwórcze, wpływ otaczającego środowiska i predyspozycje genetyczne [10][15][20].

Czynniki genetyczne

Zmiany genetyczne to przede wszystkim zaburzenia procesu naprawy DNA, niestabilność chromosomalna, nadwrażliwość na uszkodzenia DNA i wynikająca z tego zwiększona podatność na mutacje. Kolejnym uwarunkowaniem są wrodzone choroby o podłożu genetycznym. Wystąpienie niektórych z tych chorób zwiększa prawdopodobieństwo rozwoju ostrej białaczki limfoblastycznej zwłaszcza u dzieci i młodzieży.

Oprócz wyżej wymienionych do grupy czynników, których udział w rozwoju ostrej białaczki limfoblastycznej jest powszechnie akceptowany należą: wspomniana już płeć męska, wiek 2-5 lat, dobry stan socjoekonomiczny, rasa biała lub czarna, ale także ekspozycja na promieniowanie w życiu płodowym czy opisana poniżej ekspozycja na promieniowanie w czasie radioterapii leczniczej [2]. Stwierdzono również, że czynniki genetyczne i środowiskowe przyczyniają się do rozwoju białaczek wśród członków tej samej rodziny.

Czynniki środowiskowe

Promieniowanie jonizujące jest jedynym czynnikiem, co do którego nie ma wątpliwości, że odgrywa rolę w rozwoju białaczek u dzieci [15]. Powoduje uszkodzenie podwójnej nici DNA i zwiększa częstość mutacji w komórkach. Napromienianie stosowane w leczeniu nowotworów również zwiększa ryzyko rozwoju wtórnej białaczki [9].

Substancje chemiczne to przede wszystkim benzen, który dobrze wchłania się przez skórę i płuca, a odkłada w tkance tłuszczowej i komórkach nerwowych. Kumulacja tego związku w komórkach jest bezpośrednim czynnikiem sprzyjającym rozwojowi choroby [9], chociaż uważa się, że ma znaczenie przede wszystkim w etiologii choroby u osób dorosłych [15]. Inne substancje chemiczne, które mogą działać kancerogennie to czterochlorek węgla, dwusiarczek węgla, butadien, styren i inne rozpuszczalniki organiczne, a także stosowane w rolnictwie herbicydy i pestycydy [9].

Infekcje wydają się stanowić czynnik sprzyjający rozwojowi białaczek przede wszystkim u dzieci [9][15].

U niemowląt z ostrą białaczką limfoblastyczną chorobę wywołuje zarówno ekspozycja na czynniki środowiskowe, jak i wszelkie zaburzenia genetyczne wpływające na hematopoezę, pojawiające się w okresie życia płodowego [15]. W przypadku białaczki rozwijającej się u dzieci, które skończyły drugi rok życia przyjmuje się hipotezę, że rozwój choroby następuje w dwóch etapach rozdzielonych czasowo.

10.2.2. Klasyfikacja ostrej białaczki limfoblastycznej

W 1976 roku siedmiu hematologów ze Stanów Zjednoczonych, Francji i Wielkiej Brytanii opublikowało klasyfikację ostrych białaczek opartą na analizie morfologicznej komórek szpiku kostnego i krwi 200 chorych. Wśród ostrych białaczek wyodrębniono białaczkę szpikową i limfoblastyczną [17]. Na podstawie cech morfologicznych takich jak: wielkość komórki, stopień heterogenności i kondensacji chromatyny, kształt jądra komórkowego, występowanie jąderek i odczyn zasadowy cytoplazmy oraz na podstawie dystrybucji tych cech w komórkach białaczkowych, wyodrębniono trzy podtypy ostrej białaczki limfoblastycznej – L1, L2 i L3 [17].

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

Tabela 29. Klasyfikacja ostrej białaczki limfoblastycznej na podstawie cech morfologicznych komórek krwi i szpiku kostnego [17][20].

Cechy morfologiczne	L1	L2*	L3
Wiekowość komórki	Przeważnie małe komórki	Duże o różnych kształtach	Duże o podobnym kształcie
Postać chromatyny	Homogenna	Heterogenna	Homogenna
Kształt jądra komórkowego	Regularne, rzadkie zagłębienia błony komórkowej	Różnorodne, częste zagłębienia błony komórkowej	Regularne, owalne lub okrągłe
Ilość jąder komórkowych	Niewidoczne lub bardzo małe	Jedno lub więcej, duże	Duże, pęcherzykowate, jedno lub więcej
Ilość cytoplazmy	Skąpa	Średnia	Średnia
Odczyn zasadowy cytoplazmy	Słaby lub średni, rzadko silny	Zmienny	Silny
Ilość wakuoli w cytoplazmie	Zmienna	Zmienna	Duża

* Podtyp L2 może być trudny do rozróżnienia na podstawie morfologii komórek od podtypu M1 ostrej białaczki szpikowej. W celu rozpoznania choroby przeprowadza się barwienie na obecność mieloperoksydazy, która powinna być obecna w komórkach podtypu M1.

U około 85% dzieci występuje podtyp L1, u 14% spotyka się L2, a podtyp L3 u 1% chorych [20].

Klasyfikacja ta ulegała zmianom w ciągu następných lat w miarę poznawania kolejnych cech charakterystycznych komórek białaczkowych. W latach 70-tych i na początku lat 80-tych stało się jasne, że ostra białaczka limfoblastyczna może wywodzić się z komórek B lub T oraz, że blasty są komórkami niedojrzałymi, które zatrzymały się na wczesnym etapie różnicowania lub na etapie komórek prekursorowych [19].

W 1999 roku na konferencji Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization, WHO*) ogłoszono, iż klasyfikacja FAB w przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej jest raczej klasyfikacją historyczną, która nie uwzględnia współczesnych metod diagnostycznych – immunofenotypowych, cytogenetycznych i wyników badań klinicznych [14]. Wyjątkiem w tej klasyfikacji jest podtyp L3 choroby, w którym komórki limfoblastyczne są niezróżnicowane, mają duże jąderko i cytoplazmę barwiącą się na ciemno-niebieski kolor. Ten podtyp ostrej białaczki limfoblastycznej nosi też nazwę białaczki Burkitta [14][20].

Często u dzieci białaczki klasyfikowane są zgodnie z zaleceniami Międzynarodowej Klasyfikacji Nowotworów Dziecięcych [28]. W przypadku białaczek klasyfikacja ta jest następująca:

Białaczki, choroby mieloproliferacyjne, mielodysplazje:

- ostra białaczka limfoblastyczna:
 - białaczka komórek prekursorowych,
 - białaczka dojrzałych komórek B,
 - białaczka dojrzałych komórek T i komórek NK,
 - białaczka limfoidalna, NOS,
- ostra białaczka szpikowa,
- przewlekła choroba mieloproliferacyjna,
- mielodysplazja i inne choroby mieloproliferacyjne,
- inne specyficzne białaczki i białaczki niespecyficzne [28].

10.2.3. Rokowania

Ostra białaczka limfoblastyczna jest przykładem choroby nowotworowej, w leczeniu której osiągnięto ogromny postęp na przestrzeni ostatnich lat. W połowie zeszłego stulecia była to choroba śmiertelna, a pod koniec wieku uleczalna w 75% przypadków [19][20]. Obecnie leczenie dzieci chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną określa się dla poszczególnych pacjentów indywidualnie, biorąc pod uwagę ryzyko związane z zastosowaną terapią oraz potencjalne korzyści, które mogą się z nią wiązać. Bardzo istotną rolę odgrywa podział pacjentów na grupy w zależności od parametrów klinicznych, cytogenetycznych i immunofenotypowych charakteryzujących rozpoznawaną odmianę białaczki i będących też podstawą rokowań na przyszłość. Pozwala to ograniczyć do minimum toksyczne skutki terapii u pacjentów zakwalifikowanych do grupy niskiego ryzyka, a u pacjentów należących do grupy wysokiego ryzyka zastosować radykalne leczenie, łącznie z przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych, jeśli jest to możliwe. Takie podejście przyniosło bardzo dobry skutek np. u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z komórek T. Ta odmiana białaczki spotykana jest głównie wśród chłopców, u których obserwuje się podwyższoną liczbę leukocytów oraz guzy w klatce piersiowej i naciekanie ośrodkowego układu nerwowego. Zanim nie powiązano sposobu leczenia z oceną ryzyka, rokowania w białaczce wywodzącej się z linii komórek T były złe. Dzięki zastosowaniu intensywnego leczenia osiągnięto przeżywalność rzędu 70-80%, podobnie jak w przypadkach, które rokują znacznie lepiej.

Polska Pediatria Grupa ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków (PPGL-BiCh) stosuje się do zaleceń programu ALL IC BFM 2002 (*Acute Lymphoblastic Leukemia Intercontinental Berlin-Frankfur-Muenster 2002*; badanie kliniczne rozpoczęte w 2002 roku, a prowadzone interkontynentalnie zgodnie z protokołem powstałym po modyfikacji protokołu opracowanego przez międzynarodową grupę

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

strategiczną Berlin-Frankfurt-Muenster w latach 80-tych zeszłego stulecia) [31]. Wyróżnia on trzy grupy ryzyka, które wymagają odrębnego leczenia. Kryteriami są: wstępna reakcja na leczenie kortykosteroidami, obecność komórek blastycznych w szpiku w 15 i 33 dobie leczenia, obecność rearanżacji BCR/ABL lub MLL/AF4 w blastach, wiek i wstępna leukocytoza w momencie diagnozy [10]. Najgorzej rokują chorzy z mutacją BCR/ABL lub MLL/AF4, u których chorobę wykryto późno, gdyż z wiekiem gromadzą się w komórkach kolejne mutacje związane z utratą kontroli cyklu komórkowego i apoptozy – delecja p15/p16, mutacja genu N-RAS lub p53 [19].

Na podstawie obserwacji przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych stwierdzono stałą tendencję wzrostu zachorowań na ostrą białaczkę limfoblastyczną, zwłaszcza wśród rasy białej. Współczynnik zachorowalności w ciągu niemal 30 lat wzrósł z 1,1/100 000 do 1,4/100 000 ludności w 2001 roku. Podobną tendencję wzrostową odnotowano w Europie, natomiast zachorowalność wśród Afroamerykanów w Stanach Zjednoczonych utrzymywała się na stałym poziomie w tym samym okresie obserwacji [9].

Optymizmem napawa fakt, iż śmiertelność wywołana ostrą białaczką limfoblastyczną spada. W Stanach Zjednoczonych na przestrzeni 30 lat zaobserwowano obniżenie ryzyka zgonu o około 50% z 1/100 000 do 0,5/100 000 ludności, a wśród dzieci w wieku 0-4 lat nawet do 0,3/100 000 ludności. Również 5-letnie przeżycie chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną wśród dzieci jest wysokie. W Europie w latach 1990-1999 odnotowano 5-letnie przeżycie w przypadku około 80% dzieci w grupie do 14 lat. Na podstawie 20-letniej obserwacji w Stanach Zjednoczonych 5-letnie przeżycie odnotowano u 76% dzieci i młodzieży do 19 roku życia. Podobne dane opublikowano w Wielkiej Brytanii, gdzie 5-letni okres wolny od choroby obserwuje się u 80% dzieci, a wartość ta wykazuje tendencję wzrostową [9][12].

10.2.4. Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej

Wszystkim dzieciom w momencie diagnozy białaczki i pobierania materiału w czasie punkcji łądźwiowej czy aspiracyjnej biopsji szpiku kostnego zakładany jest cewnik centralny, który ułatwia podawanie leków i pobieranie próbek krwi w trakcie leczenia. Rodzaj cewnika zależy od wieku dziecka i stanu rozwoju choroby. U małych dzieci i niemowląt oraz u tych pacjentów, u których rozważa się przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych zakłada się zewnętrzne, wielokanałowe dożycie centralne. Zabieg odbywa się w znieczuleniu ogólnym. W przypadku chorych, u których stwierdzono obecność masy komórek nowotworowych w śródpiersiu i z tego względu niemożliwe jest

zastosowanie znieczulenia ogólnego, stosuje się znieczulenie miejscowe i zakłada cewnik obwodowy na tak długo, aż dzięki zastosowaniu chemioterapii uda się zredukować guza [14].

Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej obejmuje kilka faz:

- indukcję remisji,
- wczesną konsolidację i późną intensyfikację remisji,
- postępowanie zapobiegające rozwojowi nacieku ośrodkowego układu nerwowego,
- postępowanie podtrzymujące remisję [10].

Amerkańscy badacze wyróżniają 3 fazy leczenia, gdyż nie rozdzielają fazy wczesnej konsolidacji i późnej intensyfikacji remisji od postępowania zapobiegającego rozwojowi nacieku ośrodkowego układu nerwowego, mimo że zachowują chronologię postępowania. Czas trwania poszczególnych faz to 4-6 tygodni – indukcja remisji, wczesna konsolidacja i późna intensyfikacja remisji wraz z postępowaniem zapobiegającym rozwojowi nacieku ośrodkowego układu nerwowego to kolejne 6 miesięcy, a całe leczenie może trwać od 24-36 miesięcy [14]. W zależności od grupy ryzyka leczenie ma niejednakową intensywność [10].

Faza I - Indukcja remisji

Indukcja remisji u pacjentów zaliczanych do grupy standardowego ryzyka obejmuje trzy rodzaje chemioterapeutyków: kortykosterydy (prednizon lub deksametazon) przyjmowane codziennie, doustnie przez 28 dni, cztery dawki winkrystyny podawanej dożylnie raz w tygodniu przez cztery kolejne tygodnie i jedną dawkę podanej domięśniowo asparaginazy [14]. Jest to połączone z leczeniem zapobiegającym naciekaniu centralnego układu nerwowego i podaniem podoponowo metotreksatu [10][14]. W przypadku pacjentów należących do grupy wysokiego ryzyka, terapię wzbogaca się antracykliną, by zwiększyć szansę uzyskania remisji [10].

Takie leczenie pozwala na uzyskanie remisji średnio u 98% chorych. Obraz morfologiczny szpiku kostnego to M1 czyli mniej niż 5% komórek blastycznych z przywróconą hematopoezą krwinek białych, czerwonych i płytek krwi oraz prawidłową ilością tych komórek w krwi obwodowej w 29 dniu od momentu rozpoczęcia indukcji remisji. Pacjenci, u których w 29 dniu nie zaobserwowano remisji i mający od 5 do 25% komórek nowotworowych w szpiku kostnym (M2) są poddawani dodatkowej terapii trwającej dwa tygodnie. Natomiast pacjentów, którzy w 29 dniu indukcji remisji mieli ponad 25% blastów w szpiku kostnym (M3) kwalifikuje się jako tych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie. Jeśli po 6 tygodniach indukcji remisji nie uzyska się zamierzonego efektu - rokowania są bardzo złe, a pacjenci powinni być zakwalifikowani do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych tak szybko, jak tylko uda się uzyskać remisję, stosując inny rodzaj terapii [14].

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

W czasie trwania I fazy terapii może pojawić się wiele powikłań, którym można zaradzić, stosując intensywne leczenie wspomagające. Przedłużające się stosowanie kortykosteroidów w dużych dawkach może wywołać nadciśnienie, hiperglikemię, duży wzrost masy ciała, zaburzenia nastroju i zapalenie błony śluzowej żołądka. Mogą też wystąpić zaburzenia czynników krzepnięcia krwi w wyniku stosowania terapii asparaginazą, co wpływa na produkcję białek w wątrobie i może prowadzić do wystąpienia krwawienia lub trombozy w zależności od stanu równowagi między czynnikami sprzyjającymi krzepnięciu krwi i antykoagulantami. Podawanie asparaginazy może także wywołać nasilenie reakcji zapalnej, jak również ostre zapalenie trzustki. Pojawienie się obu tych objawów powinno być powodem do zaniechania leczenia asparaginazą w czasie dalszych etapów terapii. Wyjątek stanowi sytuacja, w której można podać inny lek zawierający asparaginazę niż stosowany dotychczas. W przypadku leczenia antracykliną należy monitorować czynność serca, z kolei winkrystyna może wywołać neuropatię obwodową, zaparcia i niedrożność jelit. Ryzyko infekcji oraz wystąpienia zespołu rozpadu guza jest największe na tym etapie leczenia [14].

Faza II - Konsolidacja i późniejsza intensyfikacja remisji

Po uzyskaniu pierwszej remisji intensywność terapii na etapie wczesnej konsolidacji, jak i późniejszej intensyfikacji zależy od wyniku ponownej oceny ryzyka, którą przeprowadza się w oparciu o parametry kliniczne, badania cytogenetyczne i odpowiedź na zastosowaną terapię oraz obecność minimalnej choroby resztkowej [14].

W okresie całkowitej remisji w organizmie nadal znajduje się 1×10^9 komórek białaczkowych. Ten etap terapii służy redukcji przetrwałej masy komórek nowotworowych [10].

Konsolidacja polega na leczeniu z zastosowaniem cyklofosfamidu, cytarabiny, 6-tioguaniny i 6-merkaptopuryny, asparaginazy i winkrystyny. U pacjentów z grupy niskiego ryzyka można leczenie ograniczyć do winkrystyny i antymetabolitów. W zależności od grupy ryzyka konsolidacja trwa 4-8 tygodni [14].

Po zakończeniu konsolidacji następuje okres podtrzymujący (nie jest to IV faza leczenia, ale etap fazy II), który trwa 8 tygodni i obejmuje terapię antymetabolitami oraz podawaną raz dziennie, doustnie 6-merkaptopurynę, raz w tygodniu metotreksat również doustnie, przerywane podawanie winkrystyny i doraźne glukokortykoidów oraz podoponowe podawanie metotreksatu w ramach profilaktyki nacieków centralnego układu nerwowego [14].

U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka etap podtrzymujący fazy II jest dodatkowo uzupełniony wzrastającą dawką dożylnie podawanego metotreksatu i asparaginazy [14].

Po tym mniej intensywnym etapie terapii następuje intensyfikacja, która polega na reindukcji remisji i rekonsolidacji. W przypadku pacjentów z grupy wysokiego ryzyka może nastąpić kolejny etap podtrzymujący i późna intensyfikacja, zanim zostaną oni poddani kolejnej fazie leczenia [14].

W tej fazie terapii u wszystkich pacjentów niezależnie od grupy ryzyka należy zwrócić uwagę na narządy, które w przebiegu choroby są szczególnie narażone na rozwój nacieków nowotworowych, ze względu na utrudnione leczenie farmakologiczne wynikające z istnienia barier fizjologicznych. Są to: centralny układ nerwowy i jądra u pacjentów płci męskiej. Jeśli stwierdzi się nacieki nowotworowe lub powiększenie jąder już w momencie diagnozy białaczki powinno się przeprowadzić badanie ultrasonograficzne, a obecność komórek białaczkowych potwierdzić, przeprowadzając biopsję jąder. Jeśli wyniki badania potwierdzą istnienie nacieków nowotworowych, stosuje się obustronną radioterapię łączną dawką 2400 cGy w ciągu 12 dni - po 200 cGy raz dziennie [14].

Faza III - Postępowanie zapobiegające rozwojowi nacieków w obrębie ośrodkowego układu nerwowego

Leczenie to wprowadzono w 1960 roku w St. Jude Children's Hospital w Stanach Zjednoczonych. Zapobiega ono nawrotom oponowym białaczki oraz zwiększa prawdopodobieństwo wyleczenia choroby [10]. Centralny układ nerwowy jest miejscem szczególnie narażonym na rozwój białaczki, ponieważ leki stosowane podczas chemioterapii słabo penetrują tkanki ośrodkowego układu nerwowego ze względu na istnienie bariery krew-mózg. Zanim terapia ta została wprowadzona, zaobserwowano, że u bardzo wielu pacjentów bez nacieków centralnego układu nerwowego w momencie diagnozy, u których nie stosowano leczenia profilaktycznego zapobiegającego takim naciekom, następowała wznowa w centralnym układzie nerwowym, mimo że obserwowano jednoczesną remisję szpikową. Naciekanie centralnego układu nerwowego diagnozuje się na podstawie wyniku punkcji lędźwiowej w następujący sposób:

- CNS 1 - > 5 białych krwinek i brak komórek blastycznych w płynie mózgowo-rdzeniowym (CNS; ang. *central nervous system*; centralny/ośrodkowy układ nerwowy),
- CNS 2 - < 5 białych krwinek i widoczne komórki blastyczne,
- CNS 3 - \geq 5 białych krwinek, widoczne komórki blastyczne i jawne oznaki nacieków białaczkowych centralnego układu nerwowego, takie jak porażenie nerwu twarzowego [14].

Obecnie stosuje się podoponowo powtarzające się dawki metotreksatu we wszystkich fazach terapii. Pacjenci z białaczką, która rozwija się również w centralnym układzie nerwowym, otrzymują dodatkowe dawki metotreksatu podoponowo podczas indukcji remisji, a następnie są leczeni

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

jak pacjenci z CNS 1. Natomiast naświetlanie czaszki dawką 1800 cGy wraz z podawaniem podoponowo metotreksatu stosuje się u pacjentów z CNS 3, czyli z jawną klinicznie białaczką centralnego układu nerwowego lub w dawce 1200-1800 cGy u pacjentów bez nacieków układu nerwowego, ale należących do grupy wysokiego ryzyka wznowy w ośrodkowym układzie nerwowym, tak jak w przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej wywodzącej się z komórek T [10][14].

Faza IV - Leczenie podtrzymujące remisję

Leczenie polega na podawaniu codziennie 6-merkaptopuryny doustnie i metotreksatu raz w tygodniu również doustnie, raz w miesiącu dożylnie winkrystyny i 5-dniowych przerywanych dawek deksametazonu. Leczenie trwa przez okres 2 lat od rozpoczęcia etapu podtrzymującego w II fazie leczenia u dziewcząt i 3 lat u chłopców. Zróżnicowana długość leczenia związana jest z gorszą prognozą u chłopców, którą jednak można poprawić, przedłużając terapię [14].

W Polsce leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej przebiega zgodnie z zaleceniami Polskiej Pediatricznej Grupy do spraw Leczenia Białaczek i Chłoniaków według programu ALL IC BFM 2002 [10]. Założenia tego programu są bardzo podobne do przedstawionych powyżej. Różnice dotyczą m. in. czasu trwania leczenia podtrzymującego remisję, który jest jednakowy dla chłopców i dziewcząt, a wynosi 24 miesiące. Ponadto w leczeniu podtrzymującym remisję stosuje się doustnie metotreksat z synergistycznie działającą merkaptopuryną, a w niektórych protokołach poleca się w tej fazie dające bardzo dobre wyniki powtarzanie cykli indukcyjnych [10].

10.2.5. Leczenie pacjentów z grup wysokiego ryzyka

Zgodnie z wytycznymi COG (ang. *Children's Oncology Group*, grupa zrzeszająca ośrodki onkologii dziecięcej w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie) do grupy wysokiego ryzyka zaliczani są pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną, którzy mają słabo rokujące wyniki, a szanse osiągnięcia okresu 5-letniego przeżycia wynoszą mniej niż 45%. Są to chorzy z następującymi genetycznymi podtypami białaczki:

- translokacją t(9;22),
- hipodiploidią,
- rearanzacją genu *MLL* ze słabą wczesną odpowiedzią na indukcję remisji chemioterapią i u których terapia zawiodła (M3 >25% blastów w szpiku kostnym i minimalna choroba resztkowa > 1% w momencie zakończenia terapii indukcyjnej).

U tych pacjentów szczególnie wskazane jest przeprowadzenie allogenicznego przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych w czasie pierwszej remisji. Dodatkowo, aby zwiększyć szanse powodzenia leczenia u chorych z t(9;22), stosuje się imatinib (inhibitor kinazy tyrozynowej) w połączeniu z intensywną wieloczynnikową chemioterapią, natomiast u niemowląt z rearanżacją MLL po szybkim uzyskaniu odpowiedzi na indukcyjną remisję leczenie polega na intensywnej chemioterapii, tak jak w przypadku pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, ponieważ u tych dzieci obserwowano wysoki odsetek zgonów po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych [14].

Leczenie wznowy

Wznowa oznacza powtórne pojawienie się komórek białaczkowych gdziekolwiek w organizmie [10]. Mimo, że leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci przynosi dobre rezultaty i jest coraz bardziej efektywne wraz z postępem rozwoju nauki, to leczenie wznowy jest ciągle ogromnym wyzwaniem. Intensywne leczenie zgodnie z podziałem na grupy ryzyka w przypadku 15-20% chorych nie chroni przed wznową, która jeśli się pojawi, jest ostateczną przyczyną śmierci większości pacjentów. Około 75% nawrotów choroby pojawia się w ciągu 3 lat od momentu postawienia diagnozy [14]. Nawroty choroby najczęściej pojawiają się w czasie leczenia lub w ciągu pierwszych dwóch lat od jego zakończenia. Obserwowane są też późne wznowy szpikowe, a także pozaszpikowe oponowe i jądrowe [10]. Leczenie nawrotu i dalsze rokowania zależą od momentu, kiedy stwierdzono ponowne ognisko komórek nowotworowych – miejsca, w którym jest ono zlokalizowane – szpik lub poza szpikiem kostnym oraz od immunofenotypu komórek nowotworowych.

Wyniki leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej

Liczba dzieci wyleczonych z ostrej białaczki limfoblastycznej na świecie w latach 90-tych wyniosła 72-80%. W Polsce w latach 1993-2002 9-letni okres przeżycia bez pojawienia się jakichkolwiek oznak choroby wyniósł w grupie standardowego ryzyka 77%. W wyniku wprowadzenia zalecanego przez PPG-LBiCh programu ALL IC BFM 2002 3-letni okres wolny od oznak choroby wyniósł dla grupy standardowego ryzyka – 96%, pośredniego ryzyka – 81% i wysokiego ryzyka 73% [10].

10.3. Charakterystyka produktu leczniczego Evoltra® [23]

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe. Kod ATC: L01 BB 06.

Produkt leczniczy Evoltra® został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą „dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach”. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej korzyści i ryzyka związanych ze stosowaniem tego produktu leczniczego.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

Nadanie statusu leku sierocego: 5 luty 2002 [30].

O leku sierocym można mówić wtedy, gdy znajduje on zastosowanie w leczeniu rzadkiej choroby (lub ultraradkiej). W krajach Unii Europejskiej choroba rzadka to taka, która występuje w liczbie 5 lub mniej przypadków na 10 000 mieszkańców Unii [22][29].

Mechanizm działania: klofarabina jest antymetabolitem nukleozydu puryn. Uważa się, że aktywność przeciwnowotworowa klofarabiny wynika z 3 mechanizmów:

- zahamowanie polimerazy DNA a powodujące zatrzymanie wydłużania łańcucha DNA i(lub) syntezy/naprawy DNA,
- zahamowanie reduktazy rybonukleotydowej wraz z obniżeniem puli komórkowych trifosforanów deoksyrybonukleotydowych (dNTP),
- przerwanie integralności błony mitochondriów z uwolnieniem cytochromu C i innych czynników proapoptotycznych, prowadząc do zaprogramowanej śmierci komórek nawet w przypadku limfocytów nie dzielących się.

Klofarabina musi najpierw przeniknąć lub zostać przetransportowana do komórek docelowych, gdzie ulega sekwencyjnej fosforylacji do mono i difosforanów za pośrednictwem kinaz wewnątrzkomórkowych a na końcu do aktywnego koniugatu klofarabina 5'-trifosforan. Klofarabina wykazuje duże powinowactwo do jednego z aktywujących enzymów fosforylujących – kinazy deoksycytydynamowej, która przekracza powinowactwo naturalnego substratu deoksycytydyny. Ponadto, klofarabina wykazuje większą oporność na rozkład w komórce przez deaminazę adenozynową i mniejszą podatność na rozpad fosforolityczny niż inne substancje aktywne w jej klasie, podczas gdy powinowactwo trifosforanów klofarabiny do polimerazy DNA a i reduktazy rybonukleotydowej jest podobne lub większe niż takie powinowactwo trifosforanów deoksyadenozyyny.

Postać farmaceutyczna: koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).

Wskazania: leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na prawdopodobne uzyskanie długotrwałej odpowiedzi. Pacjenci powinni być w wieku ≤ 21 lat w momencie rozpoznania białaczki.

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na klofarabinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, stosowanie u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, karmienie piersią.

Dawkowanie i sposób podawania:

Zalecana dawka 52 mg/m² powierzchni ciała podawana jest we wlewie dożylnym trwającym 2 godziny, przez 5 kolejnych dni. Powierzchnię ciała należy obliczyć na podstawie rzeczywistego wzrostu i masy ciała pacjenta przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia.

Cykle należy powtarzać co 2-6 tygodni licząc od pierwszego dnia poprzedniego cyklu po przywróceniu normalnej hematopoezy, tj. do momentu osiągnięcia ANC $\geq 0,75 \times 10^9$ (ang. *Absolute Neutrophil Count*, bezwzględna liczba neutrofilii) i powrotu do czynności wyjściowych narządów. W przypadku wystąpienia objawów dużej toksyczności leku możliwe jest zmniejszenie dawki o 25%.

Zalecaną dawkę należy podać we wlewie dożylnym, mimo że w badaniach klinicznych podawana jest przez cewnik centralny. Leku nie można mieszać ani podawać jednocześnie w tym samym zestawie do wlewu dożylnego z innymi lekami.

Specjalne środki ostrożności należy zachować w przypadku:

- dzieci, których masa ciała jest mniejsza niż 20 kg i rozważyć czy ze względu na zredukowanie objawów niepokoju i drażliwości oraz uniknięcie niepotrzebnie wysokiego stężenia klofarabiny nie zwiększyć czasu podawania leku powyżej 2 godzin,
- dzieci poniżej 1 roku życia – bezpieczna i skuteczna dawka nie została dla nich ustalona. Należy ją dopiero ustalić,
- pacjentów z niewydolnością nerek – zabronione jest podawanie klofarabiny przy ciężkiej niewydolności nerek, natomiast u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością należy lek podawać ostrożnie, obserwując tych pacjentów, gdyż nie ma dostatecznych danych, co do dawkowania u pacjentów ze zmniejszonym klirensiem kreatyniny (stężenie kreatyniny $\geq 2 \times$ górnej granicy normy),
- pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby – należy klofarabinę stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny $>1,5 \times$ górnej granicy normy oraz AspAT i AlAT $>5 \times$ górnej granicy normy), gdyż wątroba jest potencjalnym narządem docelowym dla działania toksycznego,
- zmniejszenia dawki u pacjentów z toksycznością hematologiczną – jeśli liczba neutrofilii nie ulegnie poprawie w ciągu 6 tygodni od rozpoczęcia cyklu trzeba wykonać aspiracyjną biopsję szpiku kostnego, by określić stopień oporności choroby. Jeśli nie stwierdzono jednoznacznie opomej

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

białaczki to przy wzroście ACN do $\geq 1 \times 10^9/l$ powinno się zmniejszyć dawkę leku o 25% w kolejnym cyklu. Jeśli u pacjenta przez 4 tygodnie od rozpoczęcia ostatniego cyklu będzie występować ACN $< 0,5 \times 10^9/l$ również zaleca się zmniejszyć dawkę o 25% w kolejnym cyklu,

- pacjentów z toksycznością niehematologiczną gdy:
 - dojdzie do zakażenia – można wtedy klofarabinę odstawić, a po opanowaniu zakażenia wrócić do leczenia w pełnej dawce; w przypadku kolejnego istotnego klinicznie zakażenia, po odstawieniu klofarabiny i opanowaniu zakażenia leczenie przywraca się w dawce o 25% mniejszej niż poprzednia,
 - wystąpią ciężkie objawy toksyczności – jeśli u pacjenta zaobserwuje się jeden lub kilka symptomów ciężkiej toksyczności – 3 stopnia wg NCI CTC [24], oprócz nudności i wymiotów, leczenie należy opóźnić do ustąpienia objawów toksyczności i powrotu do parametrów wyjściowych lub stanu, gdy toksyczność nie jest ciężka, a potencjalne korzyści z kontynuacji leczenia przewyższają ryzyko związane z podawaniem leku; niemniej jednak dawkę leku należy obniżyć o 25%,
 - objawy ciężkiej toksyczności pojawią się ponownie; zaleca się wtedy opóźnienie leczenia do momentu ustąpienia objawów toksyczności i powrotu do parametrów wyjściowych lub stanu, gdy toksyczność nie jest ciężka, a potencjalne korzyści z kontynuacji leczenia przewyższają ryzyko związane z podawaniem leku; dawkę leku należy obniżyć o kolejne 25%. Jeśli po raz trzeci wystąpiły objawy ciężkiej toksyczności i nie ustępują w ciągu 14 dni z wyjątkiem nudności i wymiotów, lub jeśli wystąpiły objawy 4 stopnia toksyczności – zagrażające życiu lub powodujące niesprawność, leczenie klofarabiną należy przerwać.

Działania niepożądane:

- bardzo częste ($\geq 1/10$): gorączka neutropeniczna, wymioty, biegunka, nudności, gorączka, zapalenie błon śluzowych, ból głowy, lęk, świąd, zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej, uderzenia gorąca,
- częste (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$): neutropenia, wysięk osierdziowy, częstoskurcz, niedosłuch, krwioplucie, krwotok z ust, ból brzucha, ból w nadbrzuszu, krwawienia z dziąseł, owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej, ból odbytu, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, niewydolność wielonarządowa, ból, obrzęki, obrzęki obwodowe, uczucie gorąca, poczucie choroby, dreszcze, zespół zapalnej reakcji ogólnoustrojowej, drażliwość, żółtaczką, choroba żyłno-okluzyjna wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i asparaginowej (AspAT), hiperbilirubinemia, nadwrażliwość, wstrząs septyczny, posocznica, bakteriemia, zapalenie płuc, półpasiec, opryszczka, drożdżycza jamy ustnej, uraz, zmniejszenie masy ciała, odwodnienie, jadłowstręt, zmniejszenie łaknienia, ból ściany klatki piersiowej, ból kości, ból szyi i pleców, ból

kończyn, bóle mięśni, bóle stawów, zespół rozpadu guza, neuropatia obwodowa, parestezje, senność, zawroty głowy, drżenia mięśniowe, pobudzenie, niepokój, zmiany stanu psychicznego, krwimocz, przyspieszony oddech, krwawienia z nosa, duszność, kaszel, niewydolność oddechowa, wybroczyny, uogólniona wysypka, rumień, swędząca wysypka, łysienie, wysypka grudkowo-plamista, uogólniony rumień, wysypka rumieniowa, hiperpigmentacja skóry, suchość skóry, nadmierne wydzielanie potu, złuszczenie skóry, niedociśnienie tętnicze, krwiał, zespół przesiąkania włóściczek.

Niemal u wszystkich (98%) pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane uznane przez badacza jako związane ze stosowaniem klofarabiny. Najczęściej opisywano nudności (61% pacjentów), wymioty (59%), gorączkę neutropeniczną (35%), ból głowy (24%), wysypkę (21%), biegunkę (20%), świąd (20%), gorączkę (19%), zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (15%), przewlekłe zmęczenie (14%), lęk (12%), zapalenie błon śluzowych (11%) i uderzenia gorąca (11%). U 68 (59%) pacjentów wystąpiło co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane związane z klofarabiną.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Genzyme Europe BV, Gooimeer 10, 1411DD Naarden, Holandia.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

- EU/1/06/334/001 3 fiołki,
- EU/1/06/334/002 4 fiołki,
- EU/1/06/334/003 10 fiołek,
- EU/1/06/334/004 20 fiołek,
- EU/1/06/334/005 1 fiołka.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 maja 2006 roku.

10.4. Substancje czynne uwzględnione w opracowaniu – dane kosztowe oraz sprzedażowe

W poniższej tabeli przedstawiono koszt dla płatnika publicznego (limit finansowania) poszczególnych preparatów z daną substancją czynną, finansowanych w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii, określony na podstawie [42], [69].

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



Tabela 30. Limit finansowania oraz wielkość sprzedaży uwzględnionych w opracowaniu preparatów, na podstawie [42][69], [redacted]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Dawka	Opakowanie	Liczba mg w opakowaniu	Kod EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania (koszt NFZ)	Sprzedaż
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Dawka	Opakowanie	Liczba mg w opakowaniu	Kod EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania (koszt NFZ)	Sprzedaż
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Dawka	Opakowanie	Liczba mg w opakowaniu	Kod EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania (koszt NFZ)	Sprzedaż
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Dawka	Opakowanie	Liczba mg w opakowaniu	Kod EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania (koszt NFZ)	Sprzedaż
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Dawka	Opakowanie	Liczba mg w opakowaniu	Kod EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania (koszt NFZ)	Sprzedaż
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Spis tabel

Tabela 1. Stopień wykorzystania poszczególnych opcji terapeutycznych w ramach porównywanych scenariuszy. 22	
Tabela 2. Liczba pacjentów rozpoczynających stosowanie poszczególnych opcji terapeutycznych każdego roku – scenariusz najbardziej prawdopodobny. 25	
Tabela 3. Liczba pacjentów poddanych poszczególnym opcjom terapeutycznym w leczeniu III rzutu ostrej białaczki limfoblastycznej w scenariuszu istniejącym oraz nowym (scenariusz minimalny i maksymalny). 26	
Tabela 4. Ośrodki kliniczne oraz eksperci biorący udział w badaniu kwestionariuszowym. 29	
Tabela 5. Kalkulacja ceny hurtowej brutto produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina; 1 fiołka po 20 mg). 32	
Tabela 6. Maksymalną wysokość taryfy dla opakowania oraz 1 mg produkt leczniczego Evoltra®. 33	
Tabela 7. Koszty jednostkowe chemioterapii (terapia skojarzona tzw. schemat wg Locatelli) oraz leków przeciwwymiotnych. 34	
Tabela 8. Koszty preparatu klofarabiny (Evoltra®), chemioterapii, środków przeciwwymiotnych oraz podawania farmakoterapii z perspektywy płatnika publicznego w 2012 r. 35	
Tabela 9. Koszty jednostkowe [REDACTED]. 39	
Tabela 10. Koszty preparatu [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego w 2012 r. 40	
Tabela 11. [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta. 44	
Tabela 12. Koszty leczenia działań niepożądanych trzeciego rzutu leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej z perspektywy płatnika publicznego. 47	
Tabela 13. Koszt monitorowania stanu pacjenta w odpowiedzi po stosowaniu leczenia na 1 cykl z perspektywy płatnika publicznego. 48	
Tabela 14. Roczne koszty [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego. 48	
Tabela 15. Wyniki modelowania uwzględnione w analizie wpływu na budżet. 50	
Tabela 16. Koszty całkowite realizacji scenariusza istniejącego oraz nowego z perspektywy płatnika publicznego w podziale na kategorie kosztów – scenariusz najbardziej prawdopodobny, klofarabina stosowana w terapii skojarzonej – schemat Locatelli. 54	
Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego i pacjenta - scenariusz najbardziej prawdopodobny, klofarabina stosowana w terapii skojarzonej – schemat Locatelli. 56	
Tabela 18. Koszty całkowite realizacji scenariusza istniejącego oraz nowego z perspektywy płatnika publicznego w podziale na kategorie kosztów – scenariusz najbardziej prawdopodobny, klofarabina stosowana w monoterapii. 57	
Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego i pacjenta - scenariusz najbardziej prawdopodobny, klofarabina stosowana w monoterapii. 58	
Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego i pacjenta w postaci kosztu inkrementalnego – scenariusz minimalny i maksymalny, klofarabina stosowana w terapii skojarzonej – schemat Locatelli. 60	
Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego i pacjenta w postaci kosztu inkrementalnego – scenariusz minimalny i maksymalny, klofarabina stosowana w monoterapii. 61	
Tabela 22. Wyniki analizy zużytych zasobów – klofarabina stosowana w terapii skojarzonej, schemat Locatelli. ..62	
Tabela 23. Wyniki analizy zużytych zasobów – klofarabina stosowana w monoterapii. 64	

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na wyniki zdrowotne – klofarabina podawana w terapii skojarzonej – schemat Locatelli.	66
Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na wyniki zdrowotne – klofarabina podawana w monoterapii.	67
Tabela 26. Analiza SWOT.	71
Tabela 27. Wzór ankiety wykorzystanej w opracowaniu.....	86
Tabela 28. Wyniki ankiety wykorzystane w opracowaniu.	90
Tabela 29. Klasyfikacja ostrej białaczki limfoblastycznej na podstawie cech morfologicznych komórek krwi i szpiku kostnego [17][20].	104
Tabela 30. Limit finansowania oraz wielkość sprzedaży uwzględnionych w opracowaniu preparatów, na podstawie [42][69], 116	116

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]