



ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

NILOTYNIB W PIERWSZEJ LINII TERAPII PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ SZPIKOWĄ

Wersja 1.0 [REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Wprowadzenie do analizy	10
1.1. Cel analizy	10
1.2. Problem zdrowotny	10
1.3. Stan aktualny	11
1.4. Technologia oceniana	15
1.5. Założenia analizy	15
2. Metodyka i dane źródłowe	17
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	17
2.2. Forma analizy	17
2.3. Perspektywa analizy	18
2.4. Horyzont czasowy analizy	18
2.5. Populacja docelowa	18
2.6. Rozpowszechnienie nilotynibu u nowo zdiagnozowanych pacjentów	21
2.7. Koszty i zużycie zasobów	21
2.7.1. Kategorie kosztowe	21
2.7.2. Leki	22
2.7.3. Dawkowanie	23
2.8. Analiza wrażliwości	24
3. Wyniki analizy	25
3.1. Populacja docelowa	25
3.2. [REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
3.3. Wydatki budżetowe	26
3.3.1. Scenariusz aktualny	26
3.3.2. Scenariusz prognozowany	26
3.3.3. Wydatki inkrementalne	27
3.4. Podsumowanie wyników analizy wpływu na budżet	27
4. Dodatkowe aspekty w analizie wpływu na system ochrony zdrowia	29
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	29

4.2.	Aspekty etyczne i społeczne	29
5.	Podsumowanie	31
6.	Wnioski	33
7.	Dyskusja	34
8.	Ograniczenia	36
9.	Bibliografia	38
10.	Spis tabel i rysunków	41
10.1.	Spis tabel	41
11.	Aneks	43
11.1.	Analiza wrażliwości	43
11.2.	Populacja docelowa – współczynniki zapadalności i chorobowości na PBSz w populacji polskiej	44
11.2.1.	Źródła danych	44
11.2.2.	Analiza danych	48
11.2.3.	Synteza danych	54
11.3.	Czas trwania terapii	56
11.3.1.	Źródła danych	56
11.3.2.	Analiza i synteza danych	57
11.4.	Populacja ogólna	57
11.4.1.	Źródła danych	58
11.4.2.	Analiza danych	61
11.4.3.	Synteza danych	64
11.5.	Koszty i zużycie zasobów	68
11.5.1.	Diagnostyka i monitorowanie	69
11.5.2.	Wizyty specjalistyczne	69
11.5.3.	Wizyty u lekarza POZ	70
11.5.4.	Hospitalizacje	70
11.5.5.	Leczenie istotnych działań niepożądanych	71
11.5.6.	Zestawienie uzyskanych wyników oszacowania kategorii kosztowych	72

INDEKS SKRÓTÓW

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
AP	Faza akceleracji (<i>Accelerated Phase</i>)
ATP	Adenozynotrójfosforan (<i>Adenosine Triphosphate</i>)
BCR-ABL	Gen fuzyjny obecny w przewlekłej białaczce szpikowej (<i>Fusion Gene Associated with Chronic Myeloid Leukemia</i>)
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
BID	Dwa razy dziennie (<i>Bis In Die</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CP	Faza przewlekła (<i>Chronic Phase</i>)
DAS	Dazatynib (<i>Dasatinib</i>)
DASISION	Badanie RCT porównujące dazatynib z imatynibem (<i>Dasatinib versus Imatinib Study in Treatment-Naive CML Patients</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ENESTnd	Badanie RCT porównujące nilotynib z imatynibem (<i>Study of Imatinib Versus Nilotinib in Adult Patients With Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome Positive (Ph+) Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase (CML-CP)</i>)
EUROCARE	Europejski rejestr nowotworowy (<i>European Cancer Registry</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HSCT	Przeszczep komórek krwiotwórczych szpiku (<i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)

IFN	Interferon
IM	Imatynib
IRIS	Badanie RCT porównujące interferon z imatynibem (<i>The International Randomized Interferon versus STI571 Study</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIL	Nilotynib
p.o.	Doustna droga podania (<i>Per Os</i>)
PBSz	Przewlekła białaczka szpikowa
PDGF-R	Receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu (<i>Platelet-derived Growth Factor Receptor</i>)
PLe	Program Lekowy (dawniej TPZ)
PO	Podmiot odpowiedzialny
POZ	Podstawowa opieka zdrowotna
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Clinical Trial</i>)
SEER	Amerykański rejestr nowotworowy (<i>Surveillance Epidemiology and End Results</i>)
TPZ	Terapeutyczny Program Zdrowotny
TKI	Inhibitor kinazy tyrozynowej (<i>Tyrosine-Kinase Inhibitor</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organisation</i>)

STRESZCZENIE

Cel Celem analizy jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych nilotynibu w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (PBSz), w ramach programu lekowego (PLe).

Metodyka Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego [REDAKTURA]. Założono, że nilotynib będzie finansowany w ramach programu lekowego w I linii leczenia PBSz, przy jednoczesnym utrzymaniu finansowania imatynibu, jedynej obecnie finansowanej w ramach programu lekowego opcji terapeutycznej stosowanej w I linii leczenia. Uwzględniono wydatki poniesione przez płatnika na I linię terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej, z uwzględnieniem jedynie kosztu leków. Nie uwzględniono kosztów: diagnostyki i monitorowania, hospitalizacji, wizyt specjalistycznych, opieki lekarza podstawowej opieki zdrowotnej oraz leczenia działań niepożądanych. [REDAKTURA]

[REDAKTURA] Wymienione kategorie kosztowe należą najprawdopodobniej do kategorii kosztów wspólnych i, jako takie, nie będą mieć wpływu na inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem nilotynibu ze środków publicznych.

Na podstawie danych dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny, dotyczących liczby pacjentów leczonych i rozpoczynających terapię PBSz w ośrodkach w Polsce prowadzących leczenie w ramach TPZ, prognozowano liczbę pacjentów leczonych oraz liczbę nowych zachorowań na PBSz w latach 2011–2015. Korzystając z dostępnych danych przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w analizowanym okresie (od 2013 do 2015 roku). Następnie dla tak wyznaczonej populacji wyznaczono subpopulację pacjentów nowo zdiagnozowanych w oparciu o dane o zachorowaniach oraz krzywe czasu trwania terapii uzyskane na podstawie odnalezionych badań klinicznych.

[Redacted text]

Przedstawiono koszty całkowite płatnika oraz koszty inkrementalne (różnica pomiędzy wydatkami w scenariuszu prognozowanym i wydatkami w scenariuszu aktualnym).

[Redacted text]

Wyniki

Populacja

Szacowana roczna zachorowalność na przewlekłą białaczkę szpikową w Polsce jest stała i wynosi 168 przypadków rocznie w latach 2013–2015.

[Redacted text]

W przypadku braku refundacji nilotynibu w pierwszej linii leczenia (wszyscy pacjenci rozpoczynają terapię imatynibem), inhibitorami kinazy tyrozynowej będzie leczonych 1 238 pacjentów w 2013 roku oraz 1 413 pacjentów w 2015 roku.

[Redacted text]

Scenariusz aktualny

[Redacted text]

Scenariusz prognozowany

[Redacted text]

Wydatki inkrementalne

[Redacted text block]

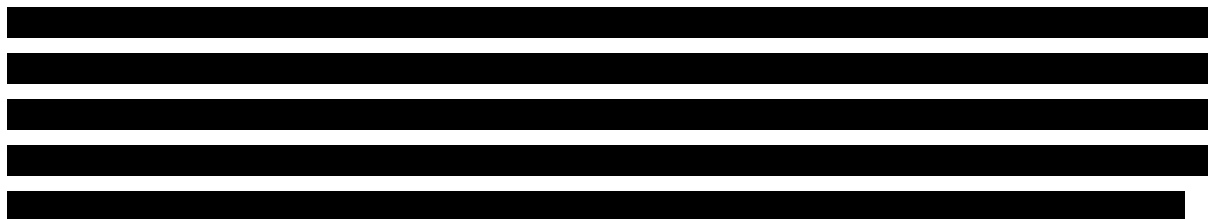
Wnioski

[Redacted text block]

1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

1.1. Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych nilotynibu w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej, w ramach programu lekowego (PLe).



1.2. Problem zdrowotny

Białaczki to najczęściej występujące nowotwory krwi. Jest to niejednorodna grupa obejmująca liczne schorzenia, z których głównymi są: ostra białaczka limfoblastyczna, przewlekła białaczka limfocytarna, ostra białaczka szpikowa oraz przewlekła białaczka szpikowa (PBSz). Według WHO w 2008 roku białaczki stanowiły około 2,8% wszystkich diagnozowanych nowotworów i były przyczyną zgonów u 257 tys. osób na całym świecie. [2, 3]

Przewlekła białaczka szpikowa to zespół mieloproliferacyjny, którego podstawą jest klonalny rozrost nowotworowo zmienionej komórki macierzystej szpiku. Do zmian nowotworowych w obrębie komórki macierzystej szpiku dochodzi na skutek wzajemnej translokacji długich ramion pomiędzy chromosomami 9 i 22, w wyniku czego powstaje zmieniony chromosom 22, nazywany chromosomem Filadelfia. Na dłuższym ramieniu nowo powstałego chromosomu zlokalizowany jest gen fuzyjny, BCR-ABL, którego produkt, aktywna kinaza tyrozynowa, ma zdolność aktywacji wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych, prowadząc do zahamowania apoptozy i wzrostu potencjału proliferacyjnego komórki. [2, 4, 5]

Przewlekła białaczka szpikowa (PBSz) stanowi od 15% do 20% wszystkich rozpoznawanych białaczek. Według dostępnych danych epidemiologicznych zachorowalność z powodu PBSz na świecie wynosi od 0,6 do 2 przypadków na 100 tys. osób rocznie, a mediana wieku w momencie rozpoznania mieści się w przedziale od 50 do 60 lat. Wyniki badania epidemiologicznego przeprowadzonego we Francji w latach 1985–2006 wykazały niemal dwukrotny wzrost wskaźnika chorobowości z poziomu 5,8 na 100 tys. mieszkańców w roku 1998 do 10,4 na 100 tys. mieszkańców

w 2007 roku. Wzrost chorobowości w tym okresie czasu związany był z wprowadzeniem do leczenia PBSz inhibitorów kinazy tyrozynowej, który skutkowałam istotnym wydłużeniem przeżycia pacjentów. [6]

1.3. Stan aktualny

Aktualnie leczenie PBSz finansowane jest w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego (TPZ).

W ramach TPZ finansowane są następujące leki:

- I linia – imatynib (IM) – m.in. u nowo zdiagnozowanych pacjentów w fazie przewlekłej, akceleracji oraz kryzy blastycznej,
- II linia – dazatynib (DAS) – u chorych w fazie przewlekłej lub akceleracji, leczonych wcześniej imatynibem i/lub nilotynibem oraz u chorych w fazie kryzy blastycznej nieleczonych dazatynibem,
- II linia – nilotynib (NIL) – u chorych w fazie przewlekłej lub akceleracji, leczonych wcześniej imatynibem i/lub dazatynibem.

Główne kryteria kwalifikacji do leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) obejmują:

- rozpoznanie przewlekłej białaczki szpikowej (dazatynib, nilotynib, imatynib),
- udokumentowaną obecność genu BCR-ABL lub obecność chromosomu filadelfijskiego (dazatynib, nilotynib, imatynib),
- wiek powyżej 18. roku życia oraz stan ogólny 0–2 w skali WHO (dazatynib, nilotynib).

Szczegółowe kryteria kwalifikacji pacjentów do leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej, zróżnicowane w zależności od stopnia zaawansowania choroby oraz wcześniejszych terapii, przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 1).

Podsumowując, w fazie przewlekłej choroby w leczeniu I linii finansowany jest imatynib, a w przypadku wystąpienia oporności na ten lek lub przejścia do fazy akceleracji / kryzy blastycznej dawkę zwiększa się o 50% lub stosuje się TKI II generacji (dazatynib lub nilotynib). W fazie akceleracji pacjenci, którzy stosowali imatynib, otrzymują nilotynib lub dazatynib, a w fazie kryzy blastycznej – dazatynib. [7] Terapię TKI prowadzi się do chwili podjęcia przez lekarza decyzji dotyczącej wyłączenia pacjenta z programu w oparciu o kryteria zdefiniowane w TPZ [1], których szczegółowy opis zamieszczono w kolejnej tabeli (Tabela 2).

Pozostałe leki przeznaczone dla pacjentów z PBSz (tj. interferon α , busulfan, hydroksymocznik, cytarabina) finansowane są w ramach wykazu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii z rozpoznaniem według ICD-10 (tzw. katalog chemioterapii). Hydroksymocznik dostępny jest również w ramach wykazu leków refundowanych. [8, 9]

Preparaty nie należące do TKI obecnie stosowane są tylko sporadycznie, jako leczenie cytoredukcyjne (hydroksymocznik) lub w wybranych grupach pacjentów (interferon u kobiet w ciąży). [10] Znaczne wydłużenie przeżycia dzięki zastosowaniu inhibitorów kinazy tyrozynowej sprawiło, że są

one aktualnie opcją korzystniejszą nawet w porównaniu z allogenicznym HSCT (przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych), który wprowadzie (jako jedyna metoda) pozwala uzyskać całkowite wyleczenie, ale ze względu na wysokie ryzyko powikłań nie stanowi alternatywy u nowo zdiagnozowanych pacjentów. [4] Allogeniczny HSCT może być stosowany tylko u pacjentów opornych na TKI lub w bardziej zaawansowanych fazach choroby. Dodatkowym ograniczeniem tej metody jest konieczność znalezienia zgodnego dawcy. [11]

Tabela 1.
Szczegółowe kryteria włączenia do TPZ dotyczącego leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (aktualne na rok 2012)

Lek	Faza przewlekła	Faza akceleracji	Faza kryzy blastycznej
IM	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci nowo zdiagnozowani w trakcie przedłużającego się poszukiwania dawcy szpiku pacjenci dotychczas leczeni imatynbem, z co najmniej częściową remisją cytogenetyczną po 1 roku leczenia pacjenci dotychczas leczeni imatynibem z całkowitą remisją cytogenetyczną osiągniętą najpóźniej po 18 mies. leczenia pacjenci bez remisji cytogenetycznej lub z udokumentowaną nietolerancją leczenia (III i IV stopień toksyczności wg WHO) po terapii hydroksymocznikiem lub IFN pacjenci po allogenicznym HSCT, u których wystąpił nawrót choroby 	<ul style="list-style-type: none"> wcześniej leczeni bez wykorzystania imatynibu 	<ul style="list-style-type: none"> wcześniej leczeni bez wykorzystania imatynibu
DAS	<p>Pacjenci dotychczas leczeni imatynibem:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z opornością na imatynib z mutacją inną niż T315I lub brakiem tolerancji imatynibu pacjenci z brakiem remisji hematologicznej po co najmniej 3 mies. terapii imatynibem pacjenci z brakiem częściowej odpowiedzi cytogenetycznej po 6 mies. terapii imatynibem pacjenci z brakiem odpowiedzi cytogenetycznej po 12 mies. terapii imatynbem pacjenci, u których doszło do utraty osiągniętej odpowiedzi hematologicznej lub cytogenetycznej pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby pacjenci nietolerujący imatynibu pacjenci w fazie przewlekłej i akceleracji, u których dotychczas stosowano dazatynib (w ramach terapii niestandardowej) i u których wystąpiła co najmniej całkowita odpowiedź hematologiczna <p>Pacjenci dotychczas leczeni nilotynibem:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z brakiem tolerancji nilotynibu lub brakiem odpowiedzi na terapię nilotynbem 		<ul style="list-style-type: none"> pacjenci nieleczeni wcześniej dazatynbem oraz pacjenci z brakiem tolerancji lub nieodpowiadający na imatynib
NIL	<p>Pacjenci dotychczas leczeni imatynibem:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z opornością na imatynib z mutacją inną niż T315I lub brakiem tolerancji imatynibu pacjenci z brakiem remisji hematologicznej, po co najmniej 3 mies. terapii imatynibem pacjenci z brakiem częściowej odpowiedzi cytogenetycznej po 6 mies. terapii imatynibem pacjenci z brakiem odpowiedzi cytogenetycznej po 12 mies. terapii imatynbem pacjenci, u których doszło do utraty osiągniętej odpowiedzi hematologicznej lub cytogenetycznej pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby pacjenci nietolerujący imatynibu pacjenci w fazie przewlekłej i akceleracji, u których dotychczas stosowano nilotynib (w ramach terapii niestandardowej) i u których wystąpiła co najmniej całkowita odpowiedź hematologiczna <p>Pacjenci dotychczas leczeni dazatynibem:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z brakiem tolerancji na dazatynib lub niepowodzeniem terapii dazatynbem 		<p>—^c</p>

Tabela 2.

Kryteria wyłączenia pacjentów z TPZ dotyczącego leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (aktualne na rok 2012)

IM	DAS	NIL
<ul style="list-style-type: none"> • obecność objawów nadwrażliwości na lek • toksyczność wg WHO > 2, poważne pozahematologiczne działania niepożądane (↑ stężenia bilirubiny ≥ 3, ↑ aktywności aminotransferaz wątrobowych ≥ 5) lub ciężkie hematologiczne działania niepożądane (ciężka małopłytkowość lub neutropenia) • stan sprawności wg WHO 3–4 • brak skuteczności po 3 mies. terapii definiowany jako: <ul style="list-style-type: none"> • brak remisji hematologicznej • brak remisji cytogenetycznej mniejszej (obecność w szpiku komórek Ph-, ale poniżej 35%) • znalezienie dawcy szp ku i podjęcie decyzji o przeszczepie szpiku u danego pacjenta • wystąpienie progresji choroby definiowanej jako: <ul style="list-style-type: none"> • utrata odpowiedzi hematologicznej, • utrata całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej, • wzrost odsetka komórek z Ph+ o 30% u pacjenta z remisją cytogenetyczną mniejszą niż całkowita, obecność nowych aberracji chromosomowych w klonie białaczkowym 	<ul style="list-style-type: none"> • brak odpowiedzi cytogenetycznej po 6 mies. terapii • pomimo stosowania przerw w leczeniu utrzymywanie się toksyczności hematologicznej lub toksyczności poza hematologicznej w stopniu 3 lub 4 	<ul style="list-style-type: none"> • brak odpowiedzi cytogenetycznej po 6 mies. terapii
x		

1.4. Technologia oceniana

Nilotynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej. W dniu 19 listopada 2007 roku Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację nilotynibu na terenie całej Unii Europejskiej pod nazwą handlową Tasigna® do leczenia pacjentów z opornością lub nietolerancją wcześniejszego leczenia PBSz, natomiast w dniu 23 grudnia 2010 roku wydała również zezwolenie na stosowanie w I linii leczenia PBSz. [12] W dniu 17 czerwca 2010 roku FDA wydała zgodę na rejestrację nilotynibu na terenie USA u pacjentów z nowo zdiagnozowaną PBSz (I linia leczenia). [13] W dniu 3 grudnia 2007 Komisja Europejska przyznała nilotynibowi status leku sierocznego. [14]

1.5. Założenia analizy

[REDACTED]

Populację docelową dla nilotynibu w I linii leczenia stanowią pacjenci z nowo rozpoznaną PBSz. Obecnie pacjenci ci leczeni są w Polsce w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego (TPZ) przy zastosowaniu TKI I generacji – imatynibu. W analizie założono, że kryteria włączenia i wykluczenia z I linii leczenia nilotynibem określone w PLe dla populacji docelowej będą pokrywać się z kryteriami włączenia i wykluczenia zapisanymi w aktualnie obowiązującym TPZ dla imatynibu.

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzono systematyczne przeszukiwanie baz informacji medycznych, mające na celu identyfikację danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości i zapadalności na PBSz. Finalnie przy szacowaniu liczebności populacji docelowej skompilowano dane dostarczone przez podmiot odpowiedzialny, dane NFZ (Informator o umowach) [15] oraz wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej [REDACTED] (w zakresie czasu trwania terapii).

W celu ujęcia pełnego spektrum wydatków związanych z terapią I linii PBSz, w analizie uwzględniono całkowite wydatki na leczenie I linii PBSz, bez zawężania populacji do pacjentów nowo zdiagnozowanych. Postępowanie takie nie ma wpływu na inkrementalne wyniki analizy, a jednocześnie pozwala na ocenę uzyskanych wyników w pełniejszym kontekście.

[REDACTED]

Podsumowanie źródeł danych przyjętych w analizie przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 3).

Tabela 3.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Charakterystyka źródła	Referencje
Populacja	Zapadalność na PBSz	Dane dostarczone przez podmiot odpowiedzialny dotyczące liczby pacjentów leczonych w ośrodkach w Polsce	–
	Pacjenci leczenia w latach 2012–2015	Zarządzenie Prezesa NFZ, informator o umowach NFZ, dane dostarczone przez podmiot odpowiedzialny, dotyczące liczby pacjentów leczonych w ośrodkach w Polsce	[1, 15, 17, 18]
	Odsetki pacjentów przerywających terapię w I linii	Publ kacje włączone do analizy klinicznej	[19]
	Prognozowane rozpowszechnienie nilotynibu w pierwszej linii terapii PBSz	Założenia własne	-
Analiza kosztów	Koszt NIL	[REDACTED]	[REDACTED]
	Koszty pozostałych leków (IM, DAS)	Zarządzenie Prezesa NFZ	[1]

2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę BIA przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla nilotynibu. Populację docelową stanowią pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową leczeni w I linii w ramach PLe.
2. Bazując na danych dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny, przeprowadzono prognozę zachorowalności na PBSz dla 3 kolejnych lat, począwszy od 2013 roku.
3. Bazując na danych odnalezionych w ramach analizy klinicznej [REDAKTOWANE] oraz w publikacjach, w których przedstawiono wyniki tych badań w kolejnych miesiącach leczenia, przeprowadzono prognozę liczebności pacjentów z PBSz leczonych w latach 2011-2015 oraz odpowiednie dla tego okresu odsetki pacjentów leczonych w II linii PBSz.
4. Oszacowano liczebność populacji docelowej w latach [REDAKTOWANE].
5. Oszacowano średnie koszty leków związane z leczeniem pacjentów w kolejnych miesiącach terapii, przy czym uwzględniono jedynie koszty I linii leczenia PBSz.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w latach 2013–2015 związane z I linią leczenia chorych na PBSz w ramach PLe. Obliczenia wykonano niezależnie dla dwóch scenariuszy:
 - aktualnego – przy założeniu, że nilotynib nie będzie finansowany ze środków publicznych w pierwszej linii terapii pacjentów z PBSz,
 - prognozowanego – w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu nilotynibu ze środków publicznych w ramach PLe w I linii leczenia pacjentów z PBSz.
7. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu prognozowanym, a wydatkami w scenariuszu aktualnym. Jeżeli wydatki inkrementalne przyjmują wartości ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera, oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe dla płatnika.
8. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu mogą wpływać na wyniki analizy BIA oraz takich, których oszacowanie charakteryzuje się największą niepewnością i/lub rozrzutem wyników. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (od A do F). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując uwzględnione w analizie wrażliwości wartości (np. wariant A1 i A2).

2.2. Forma analizy

Analiza BIA składa się z dwóch części – opracowania tekstowego oraz arkusza kalkulacyjnego, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), ze względu na finansowanie nilotynibu w ramach programu lekowego, a w konsekwencji brak partycypacji pacjentów w kosztach terapii.

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano przy założeniu, że nilotynib będzie finansowany przez NFZ w ramach I linii leczenia PBSz począwszy [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.5. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią nowo zdiagnozowani pacjenci z PBSz z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia (Ph+), będący w fazie przewlekłej (CP), u których nie stosowano dotąd leczenia przeciwnowotworowego (I linia leczenia).

W celu ujęcia pełnego spektrum wydatków związanych z terapią I linii PBSz, w analizie uwzględniono całkowite wydatki na leczenie I linii PBSz, bez zawężania populacji do pacjentów nowo zdiagnozowanych. W tym celu w analizie oszacowano liczebność populacji ogólnej, zdefiniowanej jako pacjenci z PBSz w I linii leczenia TKI.

W celu wyszukania doniesień naukowych pozwalających oszacować liczebność populacji ogólnej przeszukano bazę MEDLINE (przez PubMed). Z uwagi na fakt, że zapadalność na PBSz może różnić się w różnych regionach świata, w pierwszym etapie skoncentrowano się na odnalezieniu publikacji pozwalających oszacować wartości współczynników epidemiologicznych związanych z PBSz w Polsce. Dodatkowo przeszukano również dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [22] oraz przeanalizowano dane otrzymane od zamawiającego.

Dane pochodzące z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [22] przedstawiają liczbę pacjentów z nowym rozpoznaniem białaczki szpikowej (kod ICD10: C92), nie rozróżniając ostrej białaczki szpikowej oraz przewlekłej białaczki szpikowej. Uniemożliwia to wykorzystanie danych KRN

w niniejszej analizie. Odnalezione polskie badania epidemiologiczne [23, 24] przedstawiają dane uzyskane do roku 2004, a więc z dużym prawdopodobieństwem nie są zgodne ze stanem obecnym.

Do oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano dane otrzymane od podmiotu odpowiedzialnego, dotyczące liczby nowych zachorowań na PBSz w latach 2009–2010 oraz w okresie od stycznia do lipca 2011 roku, uzyskane ze wszystkich ośrodków hematologicznych w Polsce. Z uwagi na niepełne dane z roku 2011, w głównym wariantcie analizy uwzględniono dane tylko za rok 2010. Przyjęcie stałej liczby zachorowań z roku 2010 jest podejściem konserwatywnym, gdyż na podstawie danych z roku 2009 i 2010 można zaobserwować spadek liczby zachorowań (kontynuowany w przypadku porównania analogicznych okresów od stycznia do lipca dla lat 2009, 2010 oraz 2011). Trend spadkowy potwierdzają również dane KRN dotyczące liczby zachorowań na białaczkę szpikową (kod ICD-10: C92) z lat 2003–2008. W analizie wrażliwości rozpatrzono wariant, w którym liczba nowych zachorowań odpowiada liczbie zachorowań z 2011 roku pomnożonej przez 12/7 (współczynnik pozwalający wyznaczyć roczną liczbę zachorowań przy założeniu miesięcznej zapadalności od sierpnia do grudnia 2011 równej średniej zapadalności od stycznia do lipca) – wariant A1, a także wariant, w którym oszacowana zapadalność jest na poziomie zapadalności oszacowanej dla roku 2009 – wariant A2.

W poniższej tabeli (Tabela 4) zaprezentowano liczbę nowych zachorowań na PBSz w latach 2013-2015. W wariantcie podstawowym liczba nowych zachorowań w tym okresie wynosi 168 (analiza podstawowa). W wariantcie minimalnym (wariant A1) liczba nowych zachorowań w kolejnych latach przyjmuje wartość wyznaczoną na podstawie danych z 2011 roku (po przeliczeniu na okres całego roku wartość ta wynosi ■■■), natomiast w wariantcie maksymalnym (wariant A2) zapadalność wyznaczona została na podstawie danych z 2009 roku i wynosi ■■■. W arkuszu kalkulacyjnym umożliwiono przeprowadzenie obliczeń przy założeniu dowolnej liczby nowych przypadków PBSz w każdym roku analizy.

Tabela 4.
Proгноza nowych rozpoznai PBSz w latach ■■■■■

Liczba nowych przypadków PBSz	■■■	■■■	■■■
Analiza podstawowy	■■■	■■■	■■■
Wariant A1	■■■	■■■	■■■
Wariant A2	■■■	■■■	■■■

W oparciu o wyznaczoną zapadalność oraz odpowiednie krzywe trwania analizowanych terapii przeprowadzono oszacowanie liczebności populacji docelowej. Ze względu na wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej [16] (brak istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów przerywających leczenie), w analizie nie zróżnicowano czasu trwania terapii poszczególnymi lekami. W obliczeniach zastosowano dane z badania Hughes 2010 [25] dotyczące czasu trwania terapii imatynibem jako przedstawicielem TKI. Nie przeprowadzono kumulacji danych dotyczących czasu

trwania terapii, gdyż postępowanie takie, ze względu na uzyskane wyniki kliniczne, nie prowadziłyby do uzyskania większej wiarygodności oszacowań.

Odnalezione w ramach analizy doniesienia konferencyjne wskazują na możliwość występowania różnic w czasie trwania terapii w dłuższym okresie obserwacji (36 miesięcy) [26]. Ze względu na fakt, że doniesienia konferencyjne charakteryzują się niską wiarygodnością, danych tych nie uwzględniono w analizie.

W obliczeniach liczebności populacji docelowej skorzystano z miesięcznych przedziałów czasowych. Oszacowano liczbę nowych przypadków w kolejnych miesiącach i do każdej tak zdefiniowanej kohorty pacjentów zastosowano krzywą czasu trwania terapii. Następnie zsumowano liczby pacjentów w kolejnych przedziałach czasu w celu otrzymania rocznej liczby pacjentów.

Poniżej przedstawiono finalne wartości liczebności populacji docelowej uzyskane w analizie.

Tabela 5.

Liczebność populacji docelowej w latach [REDACTED]

Liczebność populacji docelowej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Analiza podstawowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant A1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant A2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Przedstawiono wartości na koniec roku kalendarzowego (uwzględniając czas rozpoczęcia terapii i przerywanie terapii).

[REDACTED TABLE]

Poniżej (Tabela 6) przedstawiono finalne wartości liczebności populacji ogólnej. W aneksie (rozd. 11.4) przedstawiono szczegółowy opis danych oraz sposobu przeprowadzenia kalkulacji liczebności populacji docelowej i populacji ogólnej.

Tabela 6.

Liczebność populacji leczonej w pierwszej linii w latach [REDACTED]

Parametr	2013	2014	2015
Scenariusz aktualny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz prognozowany	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

a) W nawiasach podano średnią liczbę pacjentów przyjmujących nilotynib w pierwszej linii terapii PBSz w danym roku.

2.6. Rozpowszechnienie nilotynibu u nowo zdiagnozowanych pacjentów

Na terenie Unii Europejskiej nilotynib jako terapia I linii uzyskał rejestrację w dniu 23 grudnia 2010 roku, a zatem prognozowanie rozpowszechnienia dla tego leku w Polsce w oparciu o dane sprzedażowe z innych krajów europejskich nie jest możliwe ze względu na brak aktualnych, wiarygodnych danych o odpowiednio długim horyzoncie czasowym.

W analizie efektywności klinicznej [16] wykazano, że terapia nilotynibem jest skuteczniejsza i charakteryzuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa od terapii imatynibem w I linii leczenia PBSz. Wysoka świadomość lekarzy w kwestii istnienia tej opcji terapeutycznej, która do tej pory była stosowana jako terapia II linii leczenia, oraz finansowanie terapii w ramach TPZ/PL, którego konsekwencją jest brak różnic finansowych dla pacjenta spowodowanych zastosowaniem nowego leku, pozwalają oczekiwać odpowiednio wysokiego poziomu rozpowszechnienia tej terapii. Z tego względu w analizie podstawowej założono, że począwszy od stycznia 2013 roku wszyscy nowo zdiagnozowani pacjenci z PBSz będą rozpoczynać terapię od nilotynibu. [REDACTED]

Ze względu na fakt, że założenie to może mieć istotny wpływ na wyniki analizy, przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości w tym zakresie. [REDACTED]

Tabela 7.
Rozpowszechnienie nilotynibu u nowo zdiagnozowanych pacjentów w latach [REDACTED]

Rok	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Analiza podstawowa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant B1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.7. Koszty i zużycie zasobów

2.7.1. Kategorie kosztowe

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty TKI stosowanych w I linii leczenia PBSz. Nie oszacowano kosztu związanego z diagnostyką, hospitalizacjami, leczeniem działań niepożądanych oraz monitorowaniem pacjentów w terapii I linii PBSz. Pominięcie powyższych kategorii kosztowych jest konsekwencją:

- korzystnego profilu bezpieczeństwa stosowania analizowanych terapii, potwierdzonego w przeglądzie systematycznym [REDACTED], w szczególności niskiej liczby zdarzeń związanych ze zwiększonymi kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego, takich jak działania niepożądane stopnia 3/4 skali WHO,

- uzyskanych oszacowań ww. kategorii kosztowych dla porównywanych terapii, przyjmujących zbliżone wartości, w szczególności uniknięcie zdarzeń w dużej mierze nie przełoży się na redukcję kosztów (szczegółowe uzasadnienie można odnaleźć w aneksie (rozdz. 11.5)), w szczególności koszty diagnostyki i monitorowania należą do kategorii kosztów wspólnych,
- niskich, w porównaniu z kosztami analizowanych substancji, kosztów związanych z diagnostyką, hospitalizacjami, leczeniem działań niepożądanych oraz monitorowaniem terapii (stanowią one maksymalnie ok. 4% wartości kosztów analizowanych terapii – szczegółowe obliczenia przedstawiono w aneksie (rozdz. 11.5)),
- wyników przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej [REDAKTOWANE], w której wykazano, że nilotynib charakteryzuje się lepszym profilem bezpieczeństwa od imatynibu; brak uwzględnienia kosztów leczenia działań niepożądanych jest założeniem konserwatywnym.

W analizie nie oszacowano również kosztu związanego z dalszym leczeniem pacjentów po niepowodzeniu lub nietolerancji terapii I linii (kolejne linie leczenia, transplantacje komórek krwiotwórczych szpiku). Postępowanie takie spowodowane jest brakiem wiarygodnych źródeł danych, pozwalających:

1. wyznaczyć realny średni czas poszczególnych etapów leczenia w warunkach polskich (i przez to przechodzenie pacjentów i utrzymywanie się na terapii w określonych liniach leczenia),
2. wyznaczyć liczbę transplantacji komórek krwiotwórczych szpiku przeprowadzonych u pacjentów z PBSz.

2.7.2. Leki

[REDAKTOWANE]

Tabela 8.
Koszty inhibitorów kinazy tyrozynowej stosowanych w pierwszej linii leczenia PBSz [1]

Zródło / Kod substancji czynnej	Nazwa	Koszt NFZ / mg
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
5.08.04.0000162	Imatynib p.o. – 1 mg	0,748 zł

[REDAKTOWANE]

2.7.3. Dawkowanie

Dawkowanie poszczególnych leków w analizie podstawowej przyjęto na podstawie odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych (ChPL). Przyjęty poziom dawkowania leków nie uwzględnia ewentualnej zmiany stosowanej dawki w wyniku wystąpienia toksyczności (zmniejszenie wielkości dawki) lub niezadowolających efektów terapeutycznych (ewentualne zwiększenie wielkości dawki – możliwe w przypadku imatynibu i dazatynibu), co stanowi ograniczenie analizy.

Wielkości dawek poszczególnych substancji, raportowane w badaniach odnalezionych w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej Wojciechowski 2012 [16], a w szczególności w publikacjach z badania ENESTnd (rzeczywisty poziom dawkowania nilotynibu i imatynibu) [19, 27] oraz publikacjach z badania DASISION (rzeczywisty poziom dawkowania dazatynibu) [28, 29], przedstawiono w formie mediany. Z matematycznego punktu widzenia mediana nie jest odpowiednim parametrem dla oszacowania poziomu rzeczywistego dawkowania, w szczególności jeśli wartość ta stanowić ma podstawę do wyznaczenia kosztu terapii. Poziom dawkowania w postaci mediany nie daje się w prawidłowy sposób przekształcić na rzeczywiste zużycie leku w przypadku silnej skośności rozkładu dawek rzeczywiście przyjmowanych przez pacjentów, a z taką sytuacją mamy do czynienia w przypadku raportowanych rzeczywiście przyjmowanych dawek nilotynibu (mediana 595 mg/dzień; rozrzut od 543 mg/dzień do 600 mg/dzień), imatynibu (mediana 400 mg/dzień; rozrzut od 389 mg/dzień do 400 mg/dzień) [19] oraz dazatynibu (mediana 99 mg/dzień; rozrzut od 21 mg/dzień do 136 mg/dzień) [29].

Pomimo powyżej przedstawionych ograniczeń, w celu zweryfikowania wpływu wielkości dawkowania na wyniki analizy, w jednokierunkowej analizie wrażliwości rozpatrzono warianty dawkowania przedstawione w badaniach włączonych do analizy klinicznej [19, 30, 31] po 12 miesiącach ich trwania (wariant C1) oraz po 24 miesiącach ich trwania (wariant C2). [27, 28, 30]

Tabela 9.
Dawkowanie porównywanych interwencji [mg/dobę]

Wariant analizy	Nilotynib	Imatynib	Dazatynib
Analiza podstawowa	600,0	400,0	100,0

Wariant analizy	Nilotynib	Imatynib	Dazatynib
Wariant C1	550,4 ^a	401,5 ^a	99,0
Wariant C2	593,0	400,0	99,5

a) Dane poufne podmiotu odpowiedzialnego.

2.8. Analiza wrażliwości

Dane uwzględnione w analizie BIA mogą podlegać zmianom w zależności od czynników i okoliczności, których nie sposób na obecnym etapie przewidzieć. Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- zapadalność na PBSz w kolejnych latach analizy:
 - wartości minimalne (wariant A1),
 - wartości maksymalne (wariant A2);
- rozpowszechnienie nilotynibu w populacji docelowej (wariant B1),
- dawkowanie preparatów:
 - na podstawie danych z badań klinicznych po 12 miesiącach terapii (wariant C1),
 - na podstawie danych z badań klinicznych po 24 miesiącach terapii (wariant C2);
- efekty zdrowotne (porzucanie terapii) w oparciu o wyniki badań klinicznych, gdzie czas trwania każdej z analizowanych terapii będzie odpowiadał czasowi uzyskanemu dla terapii imatynibem na podstawie publikacji badania ENESTnd [19] dla okresu [REDACTED] terapii, a następnie odpowiednio ekstrapolowanym wynikom uzyskanym dla terapii imatynibem z badania IRIS [25] (wariant E1).

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

Wyniki analizy wrażliwości zostały zamieszczone w aneksie (rozdz. 11.1).

3. WYNIKI ANALIZY

3.1. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią pacjenci z nowo rozpoznaną PBSz, u których nie stosowano dotąd leczenia TKI. Prognozowana roczna liczba nowych zachorowań w [REDACTED] wynosi [REDACTED] przypadków. Prognozowana liczebność populacji docelowej wynosi [REDACTED] pacjentów w 2013 roku i wzrasta do [REDACTED] pacjentów w 2015 roku. Prognozowana liczebność populacji ogólnej wynosi 1 238 pacjentów z [REDACTED] roku i wzrasta do 1 413 pacjentów w [REDACTED] roku.

Tabela 10.
Prognozowana liczebność rozważanych populacji w kolejnych latach

Parametr	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Nowe zachorowania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczebność populacji docelowej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczebność populacji ogólnej	1 238	1 325	1 413

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

3.3. Wydatki budżetowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet. [REDACTED]

3.3.1. Scenariusz aktualny

[REDACTED]

Tabela 12.
Wydatki płatnika publicznego w latach [REDACTED] (scenariusz aktualny) [mln zł]

	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki związane z terapią imatynibem [mln zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki związane z terapią nilotynibem [mln zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki całkowite NFZ [mln zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.3.2. Scenariusz prognozowany

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 13.
Wydatki płatnika w latach [redacted] (scenariusz prognozowany) [w mln zł]

	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wydatki związane z terapią imatynibem [mln zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wydatki związane z terapią nilotynibem [mln zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wydatki całkowite NFZ [mln zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wydatki całkowite [mln zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

PO – podmiot odpowiedzialny

3.3.3. Wydatki inkrementalne

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

Tabela 14.
Wydatki inkrementalne w latach [redacted] (różnica pomiędzy scenariuszem prognozowanym a aktualnym) [w mln zł]

Wydatki	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
W scenariuszu aktualnym [mln zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
W scenariuszu prognozowanym [mln zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Inkrementalne łącznie [mln zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.4. Podsumowanie wyników analizy wpływu na budżet

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono podsumowanie wyników analizy.

Tabela 15.
Podsumowanie wyników analizy BIA – populacja docelowa

Parametr	2013	2014	2015
Populacja pacjentów leczonych w pierwszej linii w ramach PLe w scenariuszu aktualnym	■	■	■
Populacja pacjentów leczonych w pierwszej linii w ramach PLe w scenariuszu prognozowanym	■	■	■

Tabela 16.
Podsumowanie wyników analizy BIA

Parametr	■	■	■	■	■
Wydatki w scenariuszu aktualnym [mln zł]	■	■	■	■	■
Wydatki w scenariuszu prognozowanym [mln zł]	■	■	■	■	■
Wydatki inkrementalne [mln zł]	■	■	■	■	■

4. DODATKOWE ASPEKTY W ANALIZIE WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Nilotynib podawany jest w formie kapsułek pacjentom w dawce 300 mg dwa razy dziennie. Podawanie nilotynibu nie wiąże się więc z dodatkowymi kosztami dotyczącymi wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne). Podawanie nilotynibu nie generuje kosztów (kapsułki stosowane są przez pacjenta samodzielnie).

Nilotynib jest terapią stosowaną aktualnie w drugiej linii leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową. Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych w przypadku monitorowania terapii lub leczenia działań niepożądanych są identyczne jak w przypadku obecnie stosowanego leczenia.

Stosowanie nilotynibu u nowo zdiagnozowanych pacjentów nie wymaga zmian organizacyjnych w porównaniu z aktualną strukturą.

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu nilotynibu w I linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej rozszerzyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z tym schorzeniem. Opierając się na wynikach przeprowadzonej analizy klinicznej, wprowadzenie nilotynibu do leczenia w I linii PBSz umożliwiłoby pacjentom dostęp do terapii o wyższej skuteczności (pod względem odpowiedzi hematologicznej, cytogenetycznej oraz molekularnej) oraz zmniejszyłoby ryzyko progresji do bardziej zaawansowanych faz choroby, związanych z niekorzystnym rokowaniem.

Tabela 17.

Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu nilotynibu ze środków publicznych w ramach programu leczenia PBSz

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	Brak takich danych.
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie ma takich grup.

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Technologia ta stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów, w szczególności tych u których istnieją przeciwwskazania do stosowania imatynibu. Badanie RCT wykazało, że nilotyn b jest lekiem o udowodnionej wyższej skuteczności w I linii leczenia pacjentów z PBSz od stosowanego dotychczas imatynibu.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem, wymaga jednak zmian w odpowiednich rozporządzeniach NFZ.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Identyczna jak dla metod alternatywnych.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Wprowadzenie dodatkowej metody terapeutycznej daje pacjentom i lekarzom możliwość wyboru skuteczniejszej terapii, a zatem satysfakcja z leczenia ulegnie poprawie.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewie kie, gdyż technologia ta pod względem sposobu dawkowania oraz monitorowania jest identyczna do metod dziś stosowanych.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do dziś stosowanych metod.
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona do dziś stosowanych metod.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do dziś stosowanych metod.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżona do dziś stosowanych metod.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie nilotynibu	Identyczna jak dla metod alternatywnych.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu nilotynibu	Identyczna jak dla metod alternatywnych.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Identyczna jak dla metod alternatywnych.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Zbliżona do dziś stosowanych metod.

5. PODSUMOWANIE

[Redacted text block]

Populacja

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Scenariusz aktualny

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Scenariusz prognozowany

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wydatki inkrementalne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. WNIOSKI

[REDACTED]

[REDACTED]

7. DYSKUSJA

Nilotynib w polskim systemie ochrony zdrowia jest obecnie refundowany w leczeniu II linii przewlekłej białaczki szpikowej. W ramach analizy przedstawiono konsekwencje finansowe związane z podjęciem decyzji o finansowaniu ze środków publicznych nilotynibu w I linii terapii PBSz.

Oszacowanie liczebności populacji pacjentów zostało przeprowadzone w oparciu o dane dostarczone przez podmiot odpowiedzialny dotyczące liczby pacjentów leczonych w ośrodkach hematologicznych w Polsce w okresie od stycznia 2009 roku do lipca roku 2011. Wykorzystane dane stanowiły najlepsze źródło informacji w zakresie liczby pacjentów rzeczywiście leczonych (chorobowości szpitalnej). Dane dostarczone przez podmiot odpowiedzialny są najbardziej aktualnymi danymi dotyczącymi liczby nowych zachorowań na przewlekłą białaczkę szpikową. Analizując dane pochodzące z Krajowego Rejestru Nowotworów zauważono, że od roku 2003 roczna liczba zachorowań na PBSz nieznacznie maleje. Wobec powyższego przyjęto konserwatywne założenie, że współczynnik zapadalności w kolejnych latach analizy jest stały i równy wartości wyznaczonej na podstawie danych podmiotu odpowiedzialnego dla roku 2010. W ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ tego współczynnika skalkulowanego w oparciu o dane z 2009 roku oraz w oparciu o ekstrapolowane dane z 2011 roku. Zmiana danych dotyczących zapadalności na PBSz nie zmieniła znacząco wyników analizy.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8. OGRANICZENIA

[REDAKTOWANE]

- Dane otrzymane od podmiotu odpowiedzialnego wykorzystane przy szacowaniu zachorowalności obejmowały jedynie lata 2009–2011. [REDAKTOWANE]
- Czas trwania poszczególnych rodzajów terapii oraz odsetek pacjentów przerywających pierwszą linię leczenia w ramach PLe uzyskano na podstawie wyników badań odnalezionych w ramach analizy klinicznej [REDAKTOWANE] oraz odnalezionych w ramach analizy ekonomicznej publikacji, w których przedstawiono wyniki tych badań w kolejnych miesiącach leczenia (doniesienia pełnotekstowe, a także doniesienia konferencyjne). Wszelkie ograniczenia danych uwzględnionych do szacowania tych parametrów w analizie ekonomicznej są także ograniczeniami tej analizy.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

- Założono, że dawkowanie leków jest zgodne z wartościami uzyskanymi z ChPL. Dawkowanie zgodne z badaniem klinicznym ENESTnd po 12 i 24 miesiącach jego trwania uwzględniono w analizie wrażliwości.
- W analizie uwzględniono wyłącznie pierwszą linię leczenia pacjentów w programie lekowym. Nie uwzględniono dalszego leczenia chorych, podczas gdy w praktyce klinicznej, w przypadku niepowodzenia, terapii imatynibem w I linii stosowane są kolejne dwie linie (nilotynib i dazatynib wg kolejności uznanej przez lekarza prowadzącego), natomiast po niepowodzeniu nilotynibu

w pierwszej linii, w kolejnym etapie leczenia pacjenci prawdopodobnie będą leczeni dazatynibem. Ograniczenie wynika z braku wiarygodnych danych dotyczących długoterminowego trwania terapii zarówno pierwszej, jak i drugiej linii leczenia.

[Redacted text block]

9. BIBLIOGRAFIA

1. Narodowy Fundusz Zdrowia - BIP - Zarządzenia Prezesa - Nr 10/2012/DGL. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4795> (28.2.2012).
2. Hellman A. Zespoły mieloproliferacyjne Andrzej Szczeklik (red). *Choroby wewnętrzne*. Tom 2. Kraków 2006.
3. WHO. GLOBOCAN - Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008. <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=900>.
4. Narodowy Fundusz Zdrowia. Terapeutyczny Program Zdrowotny 2010, NFZ - Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej. http://www.nfz-wroclaw.pl/download.ashx?id=/28842/3_Leczenie%20przewlek%20bia%20aczk%20szpikowej.pdf.
5. Hellman A. Rozpoznawanie i możliwości leczenia zespołów mieloproliferacyjnych. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2008; 118(12):756–760.
6. Rohrbacher M, Hasford J. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia (CML). *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2009; 22(3):295–302.
8. NFZ. Zarządzenie Nr 16/2010/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 marca 2010 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4041>.
9. Ministerstwo Zdrowia RP. BIL- Informator o lekach. <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search>.
10. Hellmann A, Prejzner W. Aktualne zasady leczenia przewlekłej białaczki szpikowej. *Acta Haematologica Polonica*. 2009; 40(2):225–232.
12. European Commission approves Novartis drug Tasigna® for treatment of patients with newly diagnosed Ph+ chronic myeloid leukemia. <http://www.novartis.com/newsroom/media-releases/en/2010/1475451.shtml> (27.12.2010).
13. FDA. About the Center for Drug Evaluation and Research > Nilotinib (Tasigna). <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm216218.htm> (5.10.2010).
14. European Medicines Agency - Human medicines - EU/3/06/375. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2009/11/human_orphan_000628.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b&jsenabled=true (24.2.2012).
15. Informator o umowach. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483> (15.9.2010).
17. European Medicines Agency - Human medicines - Sprycel. EMA http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000709/WC500056998.pdf.
18. European Medicines Agency - Human medicines - Glivec. EMA http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000406/WC500022207.pdf.
19. Saglio G, Kim D-W, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 2010; 362(24):2251–2259.
20. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA) wersja 2.1.
21. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków pożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. [http://orka.sejm.gov.pl/opinie6.nsf/nazwa/3491_u/\\$file/3491_u.pdf](http://orka.sejm.gov.pl/opinie6.nsf/nazwa/3491_u/$file/3491_u.pdf).
22. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. <http://85.128.14.124/krn/english/> (7.9.2010).
23. Kotlarek-Haus S, Waszkiewicz L, Kin-Dittmann I, et al. [Incidence of neoplasms of the hematologic and lymphoreticular systems in Lower Silesia 1972-1985. I. Incidence in the entire region]. *Acta Haematologica Polonica*. 1990; 21(2):173–184.
24. Prejzner W, Stachera-Grzenkiewicz M, Zaucha M, et al. Epidemiologia przewlekłej białaczki szpikowej w województwie pomorskim w latach 1993-2002. *Współczesna Onkologia*. 2004; 8(1):8–14.

25. Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the international randomized study of interferon versus STI571 (IRIS). *Blood*. 2010;
 26. Clinical Care Options Oncology - ENESTnd 36-month follow-up: Nilotinib remains superior to imatinib in frontline treatment of chronic-phase CML. <http://www.clinicaloptions.com/Oncology/Conference%20Coverage/Hematology%202011/Tracks/CML/Capsules/452.aspx>.
 27. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *The Lancet Oncology*. 2011; 12(9):841–851.
 28. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*. 2011;
 29. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 2010; 362(24):2260–2270.
-
31. Kantarjian H, Pasquini R, Lévy V, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia resistant to imatinib at a dose of 400 to 600 milligrams daily: two-year follow-up of a randomized phase 2 study (START-R). *Cancer*. 2009; 115(18):4136–4147.
 32. Kwiatkowski A. Trends in the incidence of leukaemia in Poland, 1963-90: an epidemiologic study. *European Journal of Cancer Prevention: The Official Journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*. 1994; 3(3):277–283.
 33. Waszkiewicz L, Kin-Dittmann I, Kotlarek-Haus S, et al. [Incidence of neoplasms of the hematopoietic and lymphoreticular systems in Lower Silesia. II. Incidence of leukemia in various provinces]. *Acta Haematologica Polonica*. 1991; 22(2):242–250.
 34. Nurzyńska-Flak J, Kowalczyk JR. [Incidence of childhood leukemia in the Lublin region of Poland in 1988-2000]. *Wiadomości Lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*. 2005; 58(5-6):284–286.
 35. Fornal M, Janicki K, Grodzicki T. [Epidemiological analysis of leukemia survival in Cracow for cases registered in 1980-1990]. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2003; 57(4):671–682.
 36. EURO CARE - Survival of cancer patients in Europe. <http://www.eurocare.it/> (7.9.2010).
 37. SEER Web Site. <http://seer.cancer.gov/> (7.9.2010).
 38. Luke C, Nguyen A-MA, To B, et al. Myeloid leukaemia treatment and survival--the South Australian experience, 1977 to 2002. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*. 2006; 7(2):227–233.
 39. Stat bite: Estimated new leukemia cases in 2008. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008; 100(8):531.
 40. D'Antonio J. Chronic myelogenous leukemia. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2005; 9(5):535–538.
 41. von Bubnoff N, Duyster J. Chronic myelogenous leukemia: treatment and monitoring. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2010; 107(7):114–121.
 42. Cortés JE. Chronic myeloid leukemia: where do we go now? *Clinical Lymphoma & Myeloma*. 2009; 9 Suppl 4:S374–375.
 43. An X, Tiwari AK, Sun Y, et al. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors in the treatment of Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia: a review. *Leukemia Research*. 2010; 34(10):1255–1268.
 44. Gratwohl A, Brand R, Apperley J, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long-term data and current results. An analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica*. 2006; 91(4):513–521.
 45. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO CARE-4 data. *The Lancet Oncology*. 2007; 8(9):784–796.
 46. Fernberg P, Odenbro A, Bellocco R, et al. Tobacco use, body mass index, and the risk of leukemia and multiple myeloma: a nationwide cohort study in Sweden. *Cancer Research*. 2007; 67(12):5983–5986.
 47. Pardanani A, Tefferi A, Litzow MR, et al. Chronic myeloid leukemia with p190BCR-ABL: prevalence, morphology, tyrosine kinase inhibitor response, and kinase domain mutation analysis. *Blood*. 2009; 114(16):3502–3503.
 48. Krol L, Formankova R, Keslova P, et al. Prognosis of pediatric patients transplanted for Ph+ chronic myeloid leukemia in the period from 1989 to 2006 in the Czech Republic. *Neoplasma*. 2008; 55(2):101–106.
 49. Coebergh JWW, Reedijk AMJ, de Vries E, et al. Leukaemia incidence and survival in children and adolescents in Europe during 1978-1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*. 2006; 42(13):2019–2036.
 50. Morel P, Duhamel A, Hivert B, et al. Identification during the follow-up of time-dependent prognostic factors for the competing risks of death and blast phase in primary myelofibrosis: a study of 172 patients. *Blood*. 2010; 115(22):4350–4355.

51. Khalade A, Jaakkola MS, Pukkala E, et al. Exposure to benzene at work and the risk of leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Environmental Health: A Global Access Science Source*. 2010; 9:31.
 52. Rericha V, Kulich M, Rericha R, et al. Incidence of leukemia, lymphoma, and multiple myeloma in Czech uranium miners: a case-cohort study. *Environmental Health Perspectives*. 2006; 114(6):818–822.
 53. Au WY, Caguioa PB, Chuah C, et al. Chronic myeloid leukemia in Asia. *International Journal of Hematology*. 2009; 89(1):14–23.
 54. Wang A-H, Wang Y-Y, Yao Y, et al. Summary of 615 patients of chronic myeloid leukemia in Shanghai from 2001 to 2006. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research: CR*. 2010; 29:20.
 55. Rohrbacher M, Hasford J. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia (CML). *Best Practice & Research. Clinical Haematology*. 2009; 22(3):295–302.
 56. Thygesen LC, Nielsen OJ, Johansen C. Trends in adult leukemia incidence and survival in Denmark, 1943-2003. *Cancer Causes & Control: CCC*. 2009; 20(9):1671–1680.
 57. Pheko KJ, Richards MA, Møller H, et al. The incidence and outcome of myeloid malignancies in 2,112 adult patients in southeast England. *Haematologica*. 2006; 91(10):1400–1404.
 58. Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. *Cancer Causes & Control: CCC*. 2008; 19(4):379–390.
 59. Redaelli A, Bell C, Casagrande J, et al. Clinical and epidemiologic burden of chronic myelogenous leukemia. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2004; 4(1):85–96.
 60. Corm S, Micol J, Leroyer A, et al. Kinetic of chronic myeloid leukaemia (CML) prevalence in Northern France since the introduction of imatinib. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26(15S):7088.
- [REDACTED]
62. Sprawozdanie z działalności NFZ za 2009 rok. http://www.nfz.gov.pl/new/art/4137/011_2010_II_zal.pdf (15.9.2010).
 63. Sprawozdanie z działalności NFZ za 2010 rok. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=11&artnr=4501>.
 64. Zarządzenie Nr 41/2009/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 września 2009 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=3854> (31.12.2010).
 65. Zarządzenie Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4622> (3.1.2012).
 66. Clinical Care Options Oncology - ENESTnd: Superior Molecular and Cytogenetic Response Rates With Nilotinib vs Imatinib for Newly Diagnosed Chronic-Phase CML Persist With Longer Follow-up. <http://www.clinicaloptions.com/Oncology/Conference%20Coverage/Clin%20Onc%20June%202010/Tracks/Hematologic%20Malignancies/Capsules/6501.aspx> (26.1.2011).

10. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

10.1. Spis tabel

[Redacted content]

[REDACTED]

11. ANEKS

11.1. Analiza wrażliwości

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

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie oraz wartość wydatków inkrementalnych (szczegółowe dane, z rozbiciem na poszczególne kategorie kosztowe, dostępne są w arkuszu kalkulacyjnym).

Tabela 18.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		
		0	1	2
Liczba nowych zachorowań na PBSz	Wariant A1	■	■	■
	Wariant A2	■	■	■
Rozpowszechnienie nilotynibu	Wariant B1	■	■	■
Dawkowanie leków	Wariant C1	Średnia dawka z badania ENESTnd po 12 miesiącach obserwacji		
	Wariant C2	Mediana dawki z badania ENESTnd po 24 miesiącach obserwacji		
Metoda wyznaczenia tempa porzucania terapii	Wariant E1	Efekty zdrowotne (porzucanie terapii) szacowane w oparciu o wyniki badań klinicznych, gdzie czas trwania każdej z analizowanych terapii będzie odpowiadał czasowi uzyskanemu dla terapii imatynibem na podstawie publikacji badania ENESTnd [19] dla okresu pierwszych 12 miesięcy terapii, a następnie odpowiednio ekstrapolowanym wyn kom uzyskanym dla terapii imatynibem z badania IRIS [25].		

Oznaczenia wariantów: 0 – wartość podstawowa, 1, 2 i 3 – wartości w analizie wrażliwości.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości przeprowadzanej dla opcji rozważanych w analizie.

Tabela 19.
Analiza wrażliwości – wydatki inkrementalne [mln zł]

Parametr	Wariant	Wydatki inkrementalne				
		0	1	2	3	4
Analiza podstawowa		■	■	■	■	■
Liczba nowych zachorowań na PBSz	Wariant A1	■	■	■	■	■
	Wariant A2	■	■	■	■	■

Parametr	Wariant	Wydatki inkrementalne				
Rozpowszechnienie nilotynibu	Wariant B1	■	■	■	■	■
	Wariant C1	■	■	■	■	■
Dawkowanie leków	Wariant C2	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■
Metoda wyznaczenia tempa porzucania terapii	Wariant E1	■	■	■	■	■

11.2. Populacja docelowa – współczynniki zapadalności i chorobowości na PBSz w populacji polskiej

Populację docelową dla terapii nilotynibem stanowią pacjenci z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową. W literaturze wartości współczynnika zapadalności na tę chorobę wahają się od 0,6 do 2,0 przypadków w odniesieniu do 100 000 osób w populacji. W celu dokładnego oszacowania parametrów epidemiologicznych, takich jak współczynniki zapadalności lub chorobowości, przeszukano bazę MEDLINE (przez PubMed), wykonano dodatkowe niesystematyczne wyszukiwanie na witrynach internetowych oraz wyszukiwanie obejmujące najważniejsze rejestry nowotworowe (KRN, SEER).

11.2.1. Źródła danych

Dane epidemiologiczne

W celu wyszukiwania doniesień naukowych pozwalających oszacować liczebność populacji docelowej przeszukano bazę MEDLINE (przez PubMed). Z uwagi na fakt, że zapadalność na przewlekłą białaczkę szpikową może różnić się w różnych regionach świata, w pierwszym etapie skoncentrowano się na odnalezieniu publikacji pozwalających oszacować wartości współczynników epidemiologicznych związanych z PBSz w Polsce. W tabeli poniżej zamieszczono stworzoną w tym celu strategię wyszukiwania (27 lipca 2010).

Tabela 20.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych związanych z PBSz

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	chronic myeloid leukemia	22298
#2	chronic myeloid leukaemia	22298
#3	chronic myelogenous leukemia	16081
#4	chronic myelogenous	16081

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	23794
#6	epidemiologic	1037272
#7	epidemiologic study	1249872
#8	epidemiologic studies	1235900
#9	epidemiology	1296074
#10	incidence	1554693
#11	prevalence	1418909
#12	registry	63177
#13	registries	43596
#14	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	2469774
#15	#5 AND #14	4088
#16	Poland	88959
#17	polish	174929
#18	#16 OR #17	230210
#19	#15 AND #18	50

Po analizie odnalezionych 50 abstraktów wybrano ostatecznie 5 publikacji, które włączono do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów [23, 32–35]. Przeprowadzono również dodatkowe, niesystematyczne przeszukanie witryn internetowych, w wyniku czego odnaleziono 6. publikację włączoną do analizy [24]. Szczegółowa analiza wybranych badań została zamieszczona w rozdziale 11.2.2.

Z uwagi na fakt, że najbardziej aktualna publikacja odnaleziona w ramach wyszukiwania danych polskich pochodziła z 2004 roku, w drugim etapie przeszukano ponownie bazę MEDLINE w celu odnalezienia najbardziej aktualnych doniesień z innych państw. W tym celu stworzono strategię wyszukiwania bez ograniczenia do danych polskich, natomiast ograniczoną do badań opublikowanych w okresie ostatnich 5 lat (27 lipca 2010).

Tabela 21.
Strategia wyszukiwania ogólnosiwiatowych danych epidemiologicznych związanych z PBSz, opublikowanych w okresie ostatnich 5 lat

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	chronic myeloid leukemia	22298
#2	chronic myeloid leukaemia	22298
#3	chronic myelogenous leukemia	16081
#4	chronic myelogenous	16081
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	23794
#6	epidemiologic	1037272

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
#7	epidemiologic study	1249872
#8	epidemiologic studies	1235900
#9	epidemiology	1296074
#10	incidence	1554693
#11	prevalence	1418909
#12	registry	63177
#13	registries	43596
#14	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	2469774
#15	#5 AND #14	4088
#16	#5 AND #14 Limits: published in the last 5 years	954

Spośród 954 abstraktów do dalszej analizy wybrano 21 publikacji. Przeprowadzono również dodatkowe, niesystematyczne przeszukanie witryn internetowych, w wyniku czego odnaleziono dwie publikacje.

W kolejnym etapie przeanalizowane zostały dane pochodzące z głównych rejestrów raportujących przypadki chorób nowotworowych pochodzące z Polski (Krajowy Rejestr Nowotworów, KRN [22]), Europy (*European Cancer Registry*, EUROCARE [36]) i USA (*Surveillance Epidemiology and End Results*, SEER [37]).

Przeanalizowano również dostępne publikacje, uzyskane na podstawie referencji do odnalezionych badań. Żadna z pozycji nie została jednak włączona do dalszej analizy.

Dla celów niniejszej analizy wykorzystano dane dostarczone przez podmiot odpowiedzialny. Obejmowały one liczbę pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, rozpoczynających leczenie oraz leczonych poszczególnymi dostępnymi na rynku preparatami. Dane pochodziły ze wszystkich ośrodków w Polsce prowadzących terapię pacjentów z PBSz oraz obejmowały okres od stycznia 2009 roku do lipca 2011 roku. Szczegółowe wartości zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 22.
Dane dostarczone przez podmiot odpowiedzialny, dotyczące liczebności populacji chorych na PBSz

Miesiąc	I linia CP					II linia CP				
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
sty-09	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
lut-09	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
mar-09	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
kwi-09	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Miesiąc	I linia CP			II linia CP						
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
maj-09	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
cze-09	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
lip-09	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
sie-09	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
wrz-09	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
paź-09	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
lis-09	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
gru-09	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
sty-10	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
lut-10	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
mar-10	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
kwi-10	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
maj-10	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
cze-10	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
lip-10	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
sie-10	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
wrz-10	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
paź-10	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
lis-10	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
gru-10	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
sty-11	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
lut-11	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
mar-11	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
kwi-11	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
maj-11	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
cze-11	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
lip-11	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Łącznie 2009	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Łącznie 2010	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Łącznie 2011 (do lipca)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

a) Brak możliwości wyznaczenia łącznej liczby pacjentów na podstawie danych miesięcznych.

11.2.2. Analiza danych

W pierwszym etapie analizowano odnalezione publikacje dotyczące epidemiologii przewlekłej białaczki szpikowej w Polsce.

W przypadku publikacji Fornal 2003 [35] skoncentrowano się na analizie przeżyć pacjentów z nowym rozpoznaniem białaczki w Krakowie w latach 1980–1990. W badaniu raportowano liczbę zachorowań na poszczególne typy białaczki w podziale na dwa okresy: 1980–1985 oraz 1985–1990. Z uwagi na możliwość dezaktualizacji danych oraz stosunkowo niewielki obszar ich zbierania, badanie nie zostało włączone do dalszej analizy. Rezultaty badania Fornal 2003 [35] odnoszące się do liczby zachorowań i zgonów na PBSz w Krakowie zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 23.
Rezultaty publikacji Fornal 2003 [35] odnoszące się do zachorowań na PBSz w Krakowie

Okres	Liczba zachorowań	Liczba zgonów
1980–1985	49	47
1985–1990	38	31

W publikacji Kotlarek-Haus 1990 raportowano zachorowalność na nowotwory hematologiczne w latach 1972–1985 na obszarze Dolnego Śląska. Badaniem objęta była populacja byłych województw wrocławskiego, legnickiego, jeleniogórskiego i wałbrzyskiego. Przedmiotem badania było występowanie nowotworów krwi i układu limforetykularnego, w tym zachorowalność na przewlekłą białaczkę szpikową. Ostatnie dane pochodzą jednak z 1985 roku i prawdopodobieństwo ich dezaktualizacji jest wysokie, wobec czego publikacja nie została włączona do dalszej analizy. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane uzyskane w badaniu Kotlarek-Haus 1990 [23].

Tabela 24.
Współczynniki zapadalności (na 100 000 osób) uzyskane w badaniu Kotlarek-Haus 1990 [23]

Płeć	1975	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1972–1985
Kobiety	0,67	0,66	0,87	1,09	0,72	0,64	0,78	1,68	1,18	1,17	0,96	0,94
Mężczyźni	0,7	0,84	0,83	0,99	1,13	0,3	1,26	0,44	1,17	1,31	1,08	0,92
Ogółem	0,68	0,75	0,85	1,04	0,92	0,47	1,01	1,08	1,18	1,24	1,02	0,94

Nie uzyskano dostępu do pełnego tekstu publikacji Kwiatkowski 1994 [32]. Na podstawie abstraktu stwierdzono, że badanie zostało przeprowadzone w latach 1963–1990. Ostatnie prezentowane dane pochodzą więc z 1990 roku, wobec czego z wysokim prawdopodobieństwem są nieaktualne. Publikacja nie została uwzględniona w dalszej analizie.

W publikacji Nurzyńska-Flak 2005 [34] analizowana była populacja dzieci i młodzieży w wieku 0–17 lat, mieszkających w latach 1988–2000 na Lubelszczyźnie (woj. lubelskie). Prezentowane wyniki

obejmowały nowe zachorowania na białaczki, do których zaliczono białaczkę limfoblastyczną, ostrą białaczkę nieлимfoblastyczną, przewlekłą białaczkę szpikową, inne białaczki nieswoiste oraz białaczki niespecyficzne, przy czym rezultaty przedstawione zostały łącznie. Z uwagi na brak zgodności populacji (populacja w niniejszej analizie obejmuje dorosłych pacjentów) oraz brak wyszczególnionych wyników dla zachorowań na PBSz, publikacja ta nie została uwzględniona w dalszej analizie.

W opracowaniu Prejzner 2004 [24] raportowano wskaźniki epidemiologiczne pochodzące z województwa pomorskiego. Analiza obejmowała chorych z rozpoznaniem przewlekłej białaczki szpikowej w latach 1993–2002. Według analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów publikacji wskaźniki demograficzne (np. odsetek kobiet) w województwie pomorskim, wyznaczone na rok 2001, nie odbiegały od średnich obserwowanych w całym kraju, można więc przyjąć założenie, że również wskaźniki epidemiologiczne uzyskane w badaniu odzwierciedlają wartości dla Polski. Rezultaty badania obejmowały surowe i standaryzowane współczynniki zachorowalności w podziale wg płci i grup wiekowych, chorobowość, umieralność oraz śmiertelność z powodu PBSz w województwie pomorskim. Z uwagi na fakt, że prawdopodobieństwo dezaktualizacji danych zamieszczonych w badaniu Prejzner 2004 jest wysokie (ostatnie raportowane wartości pochodzą z roku 2002), wykluczono badanie z dalszej analizy. Szczegółowe wartości uzyskane z badania zaprezentowano w poniższych tabelach.

Tabela 25.
Surowe współczynniki zapadalności na PBSz w województwie pomorskim na podstawie Prejzner 2004 [24]

Rok	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Kobiety	0,3	0,5	0,7	0,3	0,6	0,4	1,1	0,3	0,7	0,8
Mężczyźni	0,7	0,7	0,5	1,3	0,9	0,8	0,9	0,7	1,6	1,4
Ogółem	0,5	0,6	0,6	0,8	0,8	0,6	1,0	0,5	1,1	1,1

Tabela 26.
Współczynniki chorobowości na PBSz w województwie pomorskim na podstawie Prejzner 2004 [24]

Rok	2000	2001	2002
Współczynnik chorobowości	2,9	3,5	4,0

Publikacja Waszkiewicz 1991 [33] przedstawia dane dotyczące tej samej populacji, co badanie Kotlarek-Haus 1990. W obrębie tej publikacji przedstawiona została zachorowalność na białaczki w latach 1972–1985 w podziale na dawne województwa regionu Dolnego Śląska, przy czym raportowano rezultaty z podziałem na ostrą białaczkę szpikową, przewlekłą białaczkę szpikową oraz czerwienicę prawdziwą. Z przyczyny wysokiego prawdopodobieństwa dezaktualizacji danych publikacji nie uwzględniono w dalszej analizie. W poniższej tabeli zaprezentowano współczynniki zachorowalności na przewlekłą białaczkę szpikową z obszaru poszczególnych województw (dawny podział administracyjny).

Tabela 27.
Współczynniki zapadalności uzyskane w badaniu Waszkiewicz 1991 [33]

Województwo	Współczynnik zapadalności w latach 1972–1985
Wrocławskie	1,14
Jeleniogórskie	1,01
Legnickie	0,89
Wałbrzyskie	0,62

W kolejnym etapie przeanalizowano publikacje uzyskane w ramach wyszukiwania najbardziej aktualnych doniesień, bez ograniczenia do populacji polskiej. Spośród odnalezionych 23 publikacji, 10 odrzucono z przyczyny braku danych [38–47], populację dwóch badań stanowiły wyłącznie dzieci [48, 49], jedno badanie odrzucono z powodu niezgodności jednostki chorobowej [50], jedna publikacja stanowiła przegląd systematyczny oceniający ryzyko białaczek wśród pacjentów narażonych na działanie benzenu [51], natomiast populację jednego z badań stanowili górnicy z kopalni uranu [52], wobec czego również nie zostało ono włączone do dalszej analizy. Dwa badania opisywały populację azjatycką, odwołując się przy tym do innych publikacji lub rejestrów [53, 54]. Zapadalność na przewlekłą białaczkę szpikową w populacji azjatyckiej jest niższa niż w populacji europejskiej, wobec czego dane z tych publikacji nie zostały uwzględnione w dalszej analizie.

W publikacji Rohrbacher 2009 [55] nie zamieszczono danych źródłowych, odwołano się więc jedynie do zamieszczonych referencji, nie uwzględniając tej publikacji w dalszej analizie.

W publikacji Thygesen 2009 [56] analizowano dane z duńskiego rejestru nowotworów (*Danish Cancer Registry*). Rezultaty przedstawiono w postaci liczby przypadków zachorowań na poszczególne typy białaczki w podziale na okresy 1943–1962, 1963–1982, 1983–2003. Po przyjęciu liczebności populacji Danii w tych okresach równej liczbie z 2010 roku, uzyskane średnie roczne współczynniki zapadalności wynoszą odpowiednio 1,30; 1,44; 1,38. Zakładając zwiększanie liczebności mieszkańców w kolejnych latach, rzeczywiste wartości prawdopodobnie są wyższe od oszacowanych. Szczegółowe rezultaty analizy zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 28.
Rezultaty badania Thygsen 2009 [56]

Okres	Całkowita liczba zachorowań	Wielkość populacji	Długość okresu	Średni roczny współczynnik zapadalności (/ 100 000 osób) w Danii
1943–1962	1445		20 lat	1,30
1963–1982	1597	5 540 241 ^a	20 lat	1,44
1983–2003	1607		21 lat	1,38

a) Wartość z 2010 roku.

W badaniu Phekoo 2006 [57] przeanalizowane zostały przypadki zachorowań oraz przeżycie pacjentów z nowotworami wywodzącymi się ze szpiku, w wieku powyżej 16 r.ż., w rejonie South

Thames w latach 1999–2000. W publikacji raportowano współczynniki zapadalności surowe, współczynniki standaryzowane do populacji europejskiej oraz do populacji ogółnoświatowej, dodatkowo z podziałem na poszczególne typy nowotworów. Z uwagi na fakt, że w publikacji nie podano surowego współczynnika w całej populacji oraz wyniki uniemożliwiają wyznaczenie trendu, badanie nie zostało uwzględnione w dalszej analizie. Szczegółowe wartości uzyskane dla przewlekłej białaczki szpikowej zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 29.
Rezultaty badania Phekoo 2006 [57]

Płeć	Współczynniki zapadalności		
	Surowe	Standaryzowane do populacji europejskiej	Standaryzowane do populacji światowej
Kobiety	1,39	0,87	1,00
Mężczyźni	2,06	1,34	0,67
Ogółem	–	1,09	0,83

W publikacji Yamamoto 2008 [58] prezentowane są współczynniki zapadalności w populacji USA z podziałem na poszczególne rasy. Rezultaty jednakże raportowane są z podziałem wg płci, w postaci standaryzowanej do populacji USA z 2000 roku, co uniemożliwiło uwzględnienie ich w dalszej analizie. Szczegółowe wartości w całej populacji oraz dla rasy białej przedstawiono poniżej.

Tabela 30.
Rezultaty badania Yamamoto 2008 [58]

Płeć	Współczynniki zapadalności na PBSz standaryzowane do populacji USA z 2000 roku	
	Ogółem	Rasa biała
Kobiety	1,16	1,15
Mężczyźni	1,96	1,96

Publikacja Redaelli 2004 [59] stanowiła przegląd systematyczny przeprowadzony w celu identyfikacji doniesień naukowych opisujących epidemiologię oraz stosowane schematy terapeutyczne w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej. Przegląd obejmował angielskojęzyczne opracowania opublikowane pomiędzy 1990 a 2002 rokiem. Z uwagi na brak danych źródłowych odwołano się jedynie do zamieszczonych referencji, nie uwzględniając tej publikacji w dalszej analizie.

Doniesienie Corm 2008 [60] stanowiło abstrakt prezentacji z 2008 ASCO Annual Meeting. Raportowano w nim rezultaty retrospektywnego badania przeprowadzonego we Francji, w regionie Nord Pas de Calais, w celu oszacowania zmian w chorobowości na PBSz po wprowadzeniu terapii imatynibem. Rezultaty obejmowały współczynniki chorobowości w latach 1998–2007, przy czym trend wzrostowy przed wprowadzeniem terapii imatynibem (lata 1998–2001) był zdecydowanie niższy niż w latach późniejszych (2002–2007). Roczny wzrost chorobowości wynosił 4,1% oraz 9,3%

odpowiednio dla okresu przed i po rozpoczęciu finansowania terapii imatynibem. Szczegółowe wielkości współczynnika chorobowości zamieszczono poniżej.

Tabela 31.
Rezultaty badania Corm 2008 [60]

Okres	Przed wprowadzeniem imatynibu			Po wprowadzeniu imatynibu						
	Rok	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Współczynnik chorobowości	5,76	5,78	6,17	6,48	6,77	7,31	7,97	8,83	9,75	10,42
Odsetek pacjentów leczonych imatynibem	–	–	–	20%	15,1%	50,3%	62,3%	67,7%	65,5%	67,3%

Zestawienie badań wraz z przyczyną odrzucenia zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 32.
Publikacje odrzucone wraz z przyczyną odrzucenia

Badanie	Opis
Epidemiologia w Polsce	
Fornal 2003 [35]	Dezaktualizacja danych, niewielki obszar zbierania danych
Kotlarek-Haus 1990 [23]	Dezaktualizacja danych
Kwiatkowski 1994 [32]	Brak pełnego tekstu, dezaktualizacja danych
Nurzyńska-Flak 2005 [34]	Populacja dzieci i młodzieży, rezultaty prezentowane łącznie dla różnych typów białaczek
Waszkiewicz 1991 [33]	Dezaktualizacja danych
Epidemiologia na świecie	
An 2010 [43]	Brak danych
Au 2009 [53]	Brak danych źródłowych, populacja azjatycka
D'Antonio 2005 [40]	Brak danych
Coebergh 2006 [49]	Populację badania stanowiły dzieci
van Bubnhoff 2010 [41]	Brak danych
Cortes 2009 [42]	Brak danych
Fernberg 2007 [46]	Brak danych
Grawoehl 2006 [44]	Brak danych
Khalde 2010 [51]	Populację badania stanowili robotnicy narażeni na działanie benzenu
Krol 2008 [48]	Populację badania stanowiły dzieci
Luke 2006 [38]	Brak danych
Morel 2010 [50]	Niezgodna jednostka chorobowa
Papardani 2009 [47]	Brak danych
Redaelli 2004 [59]	Przegląd systematyczny, brak danych źródłowych
Rericha 2006 [52]	Populację stanowili robotnicy kopalni uranu
Rochnbacher 2009 [55]	Brak danych źródłowych

Badanie	Opis
Verdecchia 2007 [45]	Brak danych
Wang 2010 [54]	Populacja azjatycka
Yamamoto 2008 [58]	Wyniki w postaci współczynników standaryzowanych do populacji USA z 2000 roku
StatBite 2008 [39]	Brak danych

Kolejny etap wyszukiwania danych epidemiologicznych obejmował pozyskanie danych z rejestrów nowotworowych takich jak KRN [22], EUROCARE [37] oraz SEER [36].

Dane pochodzące z polskiego rejestru nowotworów (KRN [22]) obejmują nowe przypadki zachorowań na nowotwory z podziałem na kody ICD-10 w latach 1999–2007. Wg tej klasyfikacji do tej samej grupy (C92) zostały zaliczone przypadki ostrej białaczki szpikowej, przewlekłej białaczki szpikowej, podostrej białaczki szpikowej, mięsaka szpikowego, ostrej białaczki promielocytowej, ostrej białaczki szpikowo-monocytowej oraz innych białaczek szpikowych. Sposób raportowania danych przez Centrum Onkologii uniemożliwił uwzględnienie ich w dalszej analizie. Szczegółowe liczby zachorowań na choroby objęte kodem C92 wg klasyfikacji ICD-10 w latach 1999–2007 zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 33.
Liczba nowych zachorowań na choroby objęte kodem C92 wg klasyfikacji ICD-10 wg raportów KRN [22]

Rok	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Kobiety	420	419	456	419	458	506	515	518	506
Mężczyźni	452	471	443	476	582	607	555	528	525
Łącznie	872	890	899	895	1130	1113	1070	1046	1031

W europejskim rejestrze chorób nowotworowych EUROCARE [36] nie odnaleziono danych epidemiologicznych odnoszących się do przewlekłej białaczki szpikowej.

Aмерыkański rejestr SEER [37] swoim zasięgiem obejmuje szacunkowo 26% populacji USA. Zebrane dane odnośnie zapadalności podzielone zostały na trzy okresy 1975–2007, 1992–2007, 2000–2007, zróżnicowane pod względem obszaru pochodzenia (program obejmował kolejno coraz więcej stanów). Wartości uzyskane dla lat 2000–2007 obejmują w związku z tym największy obszar. Raportowane dane zostały skorygowane do standardowej populacji US z 2000 roku, wobec czego niemożliwe okazało się wykorzystanie ich w dalszej analizie. Szczegółowe wartości uzyskane dla lat 2000–2007 zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 34.
Współczynnik zapadalności standaryzowany do populacji USA z 2000 roku z rejestru SEER [37]

Rok	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Zapadalność	1,7278	1,7059	1,4633	1,5485	1,5587	1,4971	1,5094	1,4469

Przyjmując populację Polski z lat 2009–2010 równą odpowiednio 38 167 329 i 38 200 037 oraz wykorzystując dane dostarczone przez podmiot odpowiedzialny dotyczące zapadalności na rok 2009 i 2010, wyznaczono współczynnik zapadalności dla lat 2009–2010. Szczegółowe wartości zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 35.
Współczynnik zapadalności na PBSz na podstawie danych dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny

Rok	Liczba nowych zachorowań	Populacja Polski	Współczynnik zapadalności [./100 000 osób]
2009	■	■	■
2010	■	■	■

Uwzględniając dodatkowo dane dostarczone przez podmiot odpowiedzialny dotyczące liczby chorych z lat 2009–2010 roku, wyznaczono współczynnik chorobowości dla tego okresu. Szczegółowe wartości zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 36.
Współczynnik chorobowości na PBSz na podstawie danych dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny

Rok	Liczba chorych	Populacja Polski	Współczynnik chorobowości [./100 000 osób]
2009	■	■	■
2010	■	■	■

11.2.3. Synteza danych

Odnalezione polskie badania epidemiologiczne raportują zarówno chorobowość, jak i zapadalność na przewlekłą białaczkę szpikową. Mając jednak na uwadze, że w 2005 roku rozpoczęto w Polsce finansowanie terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej (imatynibem) w ramach leczenia przewlekłej białaczki szpikowej, można spodziewać się, że wraz z wydłużeniem średniego przeżycia, wzrosła chorobowość na PBSz. Najnowsze odnalezione dane dotyczące chorobowości w Polsce dotyczą lat 2000–2002. Z uwagi na prawdopodobną różnicę w dynamice zmian chorobowości (w okresach przed i po 2005 roku), wykorzystanie takich danych mogłoby więc znacząco zaniżyć populację docelową analizy. Wiarygodnymi pozostają dane udostępnione przez podmiot odpowiedzialny pochodzące z okresu po 2005 roku, dotyczące liczebności populacji chorych na PBSz (I 2009 – VII 2011), oraz ■ (2010–2011). W oparciu o nie możliwe było oszacowanie

wielkości populacji w latach 2011–2015. Szczegółowe rozważania dotyczące wykorzystanych w oszacowaniu wielkości populacji docelowej danych sprzedażowych [redacted] znaleźć można w rozdziale 11.4.2.

Powyższe ograniczenie nie dotyczy danych o zapadalności, w przypadku których dynamika zmian w kolejnych latach nie powinna ulegać znaczącej zmianie. Ich wykorzystanie podczas kalkulacji wielkości populacji wymaga jednak dodatkowo oszacowania czasu trwania terapii poszczególnymi analizowanymi substancjami, zarówno u pacjentów, którzy terapię TKI dopiero rozpoczynają (czas trwania terapii I linii), jak i u tych, których terapia rozpoczęła się wcześniej. Brak danych w tym zakresie o dłuższym czasie obserwacji dyskwalifikuje metodę wyznaczenia populacji docelowej analizy poprzez wykorzystanie danych o zapadalności. W konsekwencji odnalezione dane dotyczące zapadalności wykorzystane zostały jedynie w celu oszacowania liczby pacjentów nowo diagnozowanych, stanowiących populację docelową dla terapii nilotynibem w I linii leczenia PBSz.

Podejściem pozwalającym uzyskać najlepsze oszacowanie liczby pacjentów rozpoczynających terapię przewlekłej białaczki szpikowej jest wykorzystanie zapadalności w każdym roku analizy. Spośród odnalezionych i opisanych w poprzednim rozdziale publikacji najlepsze dane stanowią wartości wyznaczone z badania epidemiologicznego Prejzner 2004 [24], pozwalające wyznaczyć trend w liczbie nowych zachorowań na PBSz w Polsce. Zachorowalność na przewlekłą białaczkę szpikową jest zróżnicowana w zależności od kraju, wobec czego wykorzystanie rezultatów uzyskanych dla polskiej populacji wydaje się być podejściem najlepszym. Niemniej jednak dostępne dane z badania epidemiologicznego odnoszą się do lat 1993–2002, wobec czego prawdopodobne jest, że nie są to dane aktualne. Doniesienia europejskie przedstawiają wartości nieco wyższe od uzyskanych dla Polski.

Poniżej przedstawiono porównanie analogicznych wartości surowych współczynników zapadalności dla populacji polskiej oraz doniesień z innych krajów europejskich.

Tabela 37.
Porównanie surowych współczynników zapadalności na PBSz uzyskanych dla Polski, Danii i Anglii

Państwo (Źródło danych)	Polska (Prejzner 2004 [24])	Dania (Thygesen 2009 [56]) ^a	Anglia (Phekoo 2006 [57])
Okres czasu	1993–2002	1983–2003	1999–2000
Kobiety	0,3–1,1	–	1,39
Mężczyźni	0,5–1,3	–	2,06
Ogółem	0,5–1,1	1,38	–

a) Wyznaczono korzystając z liczebności populacji Danii z 2010 roku.

Ze względu na fakt, że najbardziej aktualne dane dotyczące liczby nowych zachorowań na przewlekłą białaczkę szpikową pochodzą z informacji uzyskanej od podmiotu odpowiedzialnego, zdecydowano o wykorzystaniu ich w niniejszym opracowaniu. Analizując dane pochodzące z Krajowego Rejestru Nowotworów zauważono, że od roku 2003 liczba zachorowań na PBSz nieznacznie maleje. Wobec

powyższego przyjęto konserwatywne założenie, że współczynnik zapadalności w kolejnych latach analizy jest stały i równy wartości wyznaczonej dla roku 2010.



Szczegółowe dane wykorzystane w niniejszej analizie zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 38.
Prognoza liczby nowych zachorowań na PBSz w latach [redacted]

Rok	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Podstawowy wariant analizy (wariant A0)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant A1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant A2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

11.3. Czas trwania terapii

Czas trwania terapii wraz z oszacowaną w poprzednim rozdziale zapadalnością na PBSz stanowią podstawowe elementy niezbędne w procesie wyznaczania populacji pacjentów nowo zdiagnozowanych w fazie przewlekłej PBSz, stanowiących populację docelową dla terapii nilotynibem w I linii leczenia PBSz.

Szczegółowy opis metod wykorzystanych w celu wyznaczenia odpowiednich krzywych trwania terapii został zawarty w aneksie analizy ekonomicznej dotyczącej stosowania nilotynibu w I linii leczenia PBSz ([redacted]). W niniejszym rozdziale zagadnienie to przedstawione jest jedynie w zarysie ogólnym. [61]

11.3.1. Źródła danych

Oszacowanie czasu trwania terapii zostało przeprowadzone w oparciu o publikacje uwzględnione w ramach przeglądu systematycznego [redacted] (Saglio 2010, Kantarjian 2011) oraz publikację, w której przedstawiono wyniki dotyczące badania IRIS w dłuższym (7 letnim) okresie czasowym (Hughes 2010). [19, 25, 27]

11.3.2. Analiza i synteza danych

Jedyne odnalezione w ramach przeglądu systematycznego doniesienia naukowe dla porównania nilotynibu z imatynibem (badania Saglio 2010, Kantarjian 2011) spełniające kryteria włączenia do analizy dotyczyły jednego badania klinicznego ENESTnd i charakteryzowały się stosunkowo krótkim okresem obserwacji, wynoszącym odpowiednio [REDACTED] miesiące. W konsekwencji modelowanie krzywych trwania terapii zostało przeprowadzone w ramach dwóch rozłącznych okresów czasu. [19, 27]

Pierwszy z nich pokrywał się z czasem obserwacji, dla którego raportowane były wyniki w ramach publikacji Saglio 2010 ([REDACTED]) oraz Kantarjian 2011 ([REDACTED]). Zaprezentowane w publikacjach wyniki zostały wykorzystane jako wartości docelowe dla odsetka pacjentów kontynuujących terapię odpowiednio w [REDACTED] dla poszczególnych terapii opcjonalnych. W okresach pośrednich [REDACTED] odpowiednie wartości zostały wyznaczone przy założeniu stałego natężenia tempa porzucania terapii opcjonalnymi substancjami. [19, 27]

Drugi obejmuje okres po [REDACTED] terapii. Ze względu na fakt, iż jedynie dla terapii imatynibem odnaleziono dane o dłuższym okresie obserwacji (Hughes 2010 [25]), przyjęto założenie, iż charakterystyka tempa porzucania terapii [REDACTED] jej trwania jest identyczna dla analizowanych terapii nilotynibem i imatynibem. W szczególności kształt uzyskanych krzywych trwania terapii [REDACTED] dla nilotynibu i imatynibu jest identyczny. Odpowiednie krzywe różnią się jedynie poziomem startu (są przesunięte w pionie względem siebie) wyznaczonym przez oszacowane wartości odsetka pacjentów kontynuujących terapię [REDACTED] okresu. Odpowiednio w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono symulację przy założeniu, iż jedynie dla [REDACTED] zostaną wykorzystane dane z badania ENESTnd, natomiast odsetki pacjentów kontynuujących terapię [REDACTED] zostaną ustalone na poziomie odpowiadającym terapii imatynibem, raportowanym w ramach badania IRIS.

Szczegółowy opis metody kalkulacji krzywych trwania terapii, jak również ich krytyczna ocena zamieszczone zostały w aneksie do analizy ekonomicznej [REDACTED]. [61]

11.4. Populacja ogólna

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią nowo zdiagnozowani pacjenci z PBSz z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia (Ph+), będący w fazie przewlekłej (CP), u których nie stosowano dotąd leczenia przeciwnowotworowego (I linia leczenia).

Odnalezione w ramach prowadzonych prac dane pozwoliły na oszacowanie liczby nowych zachorowań (opisane w rozdziale 11.2) oraz oszacowanie czasu trwania terapii w populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów, opisane w rozdziale 11.3.

Oszacowanie wielkości populacji leczonej w I linii w latach [REDACTED] przeprowadzono na podstawie dostępnych danych dotyczących chorobowości dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny, danych sprzedażowych [REDACTED] z lat 2010–2011 oraz danych z kontraktów zawartych przez NFZ na substancje czynne w TPZ leczenia PBSz, odnalezionych na stronach internetowych NFZ.

11.4.1. Źródła danych

Dane podmiotu odpowiedzialnego z ośrodków hematologicznych w Polsce

Szczegółowe dane obejmujące liczbę leczonych pacjentów w okresie od I 2009 do VII 2011 roku w ośrodkach hematologicznych w Polsce, z podziałem ze względu na: czas, podawane substancje oraz ich dawki, zostały udostępnione autorom opracowania przez podmiot odpowiedzialny. Szczegółowe zestawienie danych zostało zaprezentowane w rozdziale 11.2.1 (Tabela 22).

Dane [REDACTED]

Szczegółowe dane [REDACTED] obejmujące sprzedaż leków TKI w latach 2010–2011 zostały udostępnione autorom opracowania przez podmiot odpowiedzialny. Szczegółowe zestawienie danych zostało zaprezentowane w rozdziale 11.4.2.

Dane NFZ

W celu oszacowania liczby pacjentów leczonych w ramach TPZ w 2009 i 2010 roku wykorzystano dane opublikowane przez NFZ, dotyczące kwoty kontraktów na substancje czynne w TPZ leczenia PBSz we wszystkich ośrodkach w Polsce [15]. Dodatkowo uwzględniono wydatki poniesione na substancje czynne takie jak imatynib oraz dazatynib w ramach finansowania TPZ, uzyskane ze sprawozdania z działalności NFZ za 2009 i 2010 rok [62, 63]. Na podstawie odnalezionych danych, przy założeniu, że pacjenci w 2009 roku byli leczeni wyłącznie imatynibem i dazatynibem, oszacowano pożądaną liczbę pacjentów. Dane pozyskane z NFZ zamieszczono w poniższych tabelach (Tabela 39 i Tabela 40), natomiast szczegóły obliczeń przedstawione zostały w rozdziale 11.4.2.

Tabela 39.
Wydatki poniesione przez NFZ w 2009 i 2010 roku na imatynib i dazatynib [62]

Substancja czynna	TPZ, w których lek jest stosowany	Wydatki poniesione w 2009 roku w ramach TPZ	Wydatki poniesione w 2010 roku w ramach TPZ
Imatynib	Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), leczenie przewlekłej białaczki szp kowej	142 605 473 zł ^a	153 391 913 zł ^a
Dazatynib	Leczenie przewlekłej białaczki szp kowej	31 447 615 zł	35 684 541 zł

a) Dane niewykorzystane z uwagi na finansowanie imatynibu również w ramach TPZ dla nowotworu podścieliska przewodu pokarmowego (GIST).

Tabela 40.
Wydatki poniesione na substancje czynne w TPZ leczenia PBSz w latach 2009—2010 [15]

Oddział NFZ	Świadczeniodawca	Kwota kontraktu na substancje czynne w TPZ leczenia PBSz	
		2009	2010
Dolnośląski	Akademicki Szpital Kliniczny im. Jana M kulicza-Radeckiego we Wrocławiu	53 860 zł	
	Dolnośląskie Centrum Transplantacji Komórkowych z Krajowym Bankiem Dawców Szpiku	1 214 000 zł	2 193 430 zł
		62 772 zł	
	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 we Wrocławiu	332 120 zł	10 159 520 zł 430 850 zł
	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Legnicy	502 840 zł	1 143 030 zł
Kujawsko-Pomorski	Specjalistyczny Szpital Miejski im. M. Kopernika w Toruniu	3 583 597 zł	3 904 488 zł
	Szpital Uniwersytecki nr 1 im. dr Antoniego Jurasza w Bydgoszczy	144 500 zł	107 647 zł
	Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr Jana Biziela w Bydgoszczy	2 344 089 zł	3 097 813 zł 12 923 zł
Lubelski	Dziecięcy Szpital Kliniczny im. prof. A. Gębali w Lublinie	43 200 zł	21 000 zł
	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 w Lublinie	6 021 075 zł	7 127 200 zł 201 256 zł
	Zamojski Szpital Niepubliczny spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	1 269 600 zł	1 687 420 zł
Lubuski	Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp.	1 172 060 zł	1 446 810 zł
	Szpital Wojewódzki SP ZOZ	2 266 880 zł	2 477 190 zł
Łódzki	SP ZOZ Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 4 im. Marii Konopnickiej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi	0 zł	0 zł
	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi	4 075 800 zł 4 225 630 zł	9 599 950 zł
Małopolski	SPZOZ Szpital Uniwersytecki w Krakowie	16 671 540 zł	18 579 040 zł 102 710 zł
	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera w Krakowie	2 918 810 zł	1 953 680 zł
	Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie		12 620 zł 3 150 zł
	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera w Krakowie		1 902 320 zł

Oddział NFZ	Świadczeniodawca	Kwota kontraktu na substancje czynne w TPZ leczenia PBSz	
		2009	2010
Mazowiecki	Centralny Szpital Kliniczny MSWIA w Warszawie	385 980 zł	290 zł
			399 430 zł
	Instytut Hematologii i Transfuzjologii	9 501 850 zł	11 333 495 zł
	Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny	6 207 200 zł	7 673 280 zł
			471 330 zł
Opolski	Szpital Wojewódzki	28 040 zł	558 410 zł
		4 750 000 zł	5 450 370 zł
Podkarpacki	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie	5 527 980 zł	5 495 860 zł
Podlaski	Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku	4 583 570 zł	5 087 690 zł
	Uniwersytecki Dziecięcy Szpital Kliniczny im. L. Zamenhofs w Białymstoku		10 zł
Pomorski	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne	0 zł	33 700 zł
	Wojewódzkie Centrum Onkologii	9 836 320 zł	11 048 300 zł
Śląski	Chorzowskie Centrum Pediatrii i Onkologii im. dr E. Hankego	0 zł	0 zł
	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mielęckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach	3 116 260 zł	2 154 100 zł
		7 416 010 zł	13 681 190 zł
		1 648 600 zł	
	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 6 Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka	75 180 zł	193 590 zł
	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Zespół Szpitali Miejskich w Chorzowie	646 230 zł	1 244 920 zł
	Szpital Specjalistyczny nr 1 w Bytomiu	62 840 zł	10 zł
53 860 zł		151 440 zł	
Świętokrzyski	Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach	38 910 zł	5 555 130 zł
		5 059 130 zł	158 680 zł
Warmińsko-Mazurski	Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy im. Wł. Buszkowskiego – Kielce	0 zł	0 zł
	Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy im. prof. dr S. Popowskiego	9 900 zł	99 933 zł
			8 976 zł
	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny	3 671 630 zł	4 526 393 zł

Oddział NFZ	Świadczeniodawca	Kwota kontraktu na substancje czynne w TPZ leczenia PBSz	
		2009	2010
Wielkopolski	Szpital Kliniczny im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	221 940 zł	257 580 zł
	Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	7 924 570 zł	9 308 860 zł
	Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. Józefa Strusia z Zakładem Opiekuńczo Leczniczym SPZOZ	3 132 980 zł	3 418 260 zł
Zachodniopomorski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 im. prof. Tadeusza Sokołowskiego PAM	6 675 370 zł	176 530 zł
			8 522 720 zł
	Łącznie	129 708 094 zł	166 864 498 zł
	Łącznie z wykluczeniem szpitali dziecięcych	129 579 814 zł	166 525 219 zł

Wydatki poniesione na terapię imatynibem w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej wyznaczono jako różnicę w całkowitych wydatkach na substancje czynne w programie leczenia PBSz i wydatków na dazatynib. Uzyskane wartości po wykluczeniu szpitali dziecięcych przedstawiono poniżej (Tabela 41). Pominięto przy tym wydatki poniesione na nilotynib, który był obecny w wykazie substancji czynnych w TPZ leczenia PBSz od września 2009 roku.

Tabela 41.
Wydatki poniesione przez NFZ na imatynib i dazatynib w leczeniu PBSz w latach 2009–2010

Substancja czynna	Wydatki związane z programem leczenia PBSz	
	2009	2010
Imatynib	98 132 198,72 zł	130 840 677,64 zł
Dazatynib	31 447 615,28	35 684 541,02 zł

11.4.2. Analiza danych

Liczba pacjentów w 2009, 2010 i 2011 roku na podstawie danych podmiotu odpowiedzialnego

Przekazane przez podmiot odpowiedzialny dane (Tabela 22) skategoryzowane zostały ze względu na:

- czas,
- typ podawanej substancji,
- dawkę podawanej substancji.

W celu porównania dostępnych danych dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny oraz przeprowadzenia oceny ich wiarygodności i spójności została przeprowadzona prosta agregacja w postaci kalkulacji średnich poziomów liczb pacjentów leczonych opcjonalnymi substancjami w latach

2009–2011. W przypadku roku 2011 agregacja oparta została na dostępnych danych z okresu pierwszych siedmiu miesięcy przeliczonych na okres całego roku, przy założeniu stałego natężenia współczynnika zapadalności. Przyjęto założenie, iż uzyskane w ten sposób oszacowanie jest reprezentatywne dla całego 2011 roku.

Tabela 42.
Liczba leczonych pacjentów w kolejnych latach

Preparat	2009	2010	2011 ^a
Glivec	■	■	■
Sprycel	■	■	■
Tasigna	■	■	■

a) Pacjenci leczeni od stycznia do lipca 2011 roku, wartość średnia dla okresu ekstrapolowanego na cały rok.

Liczba pacjentów w latach 2010–2011 na podstawie [REDACTED]

W celu wyznaczenia liczby pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w latach 2010–2011 wykorzystano dane [REDACTED] [REDACTED], dostarczone przez podmiot odpowiedzialny. Szczegółowe wartości zamieszczono poniżej.

Tabela 43.
Wartość sprzedanych opakowań w kolejnych latach [zł]

Preparat	2010	2011 ^b
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

a) Dane z grudnia.
b) Dane od stycznia do lipca.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 44.

a) Dane od stycznia do lipca.

Tabela 45.

Liczba leczonych pacjentów w kolejnych latach

Preparat	2010	2011 ^a
Glivec ^b		
Sprycel		
Tasigna		

a) Pacjenci leczeni od stycznia do lipca (przy założeniu, że przyjmują lek przez pełne 12 miesięcy).

b) Założenie, że 75% pacjentów jest leczonych Gliveciem z powodu PBSz.

Liczba pacjentów w 2009 roku na podstawie danych NFZ

W celu wyznaczenia liczby pacjentów leczonych w ramach TPZ w roku 2009 założono, że wszyscy pacjenci przyjmują leczenie imatynibem lub dazatynibem. Terapia nilotynibem została włączona do TPZ Zarządzeniem Nr 41/2009/DGL Prezesa NFZ z dnia 15 września 2009 roku [64], założono więc, że udział nilotynibu w kosztach substancji czynnych stosowanych w PLe jest znikomy. Po wyznaczeniu średniego kosztu dziennej terapii poszczególnymi preparatami oraz założeniu, że pacjenci przyjmują lek przez 365 dni w roku, wyznaczono liczbę pacjentów leczonych poszczególnymi terapeutykami. Przyjęto dawkowanie preparatów badania zgodne ze wskazaniami charakterystyk produktów leczniczych [17, 18] dla fazy przewlekłej, natomiast cenę 1 mg substancji założono zgodnie z *Katalogiem substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych* [65]. Szczegółowe wartości zamieszczono w poniższych tabelach.

Powyższego algorytmu obliczeń nie udało się wykorzystać do wyznaczenia odpowiedniej liczby pacjentów leczonych w ramach TPZ dla roku 2010. Nie odnaleziono danych dotyczących poziomu refundacji nilotynibu w ramach TPZ leczenia PBSz w roku 2010.

Tabela 46.
Koszt dziennej terapii imatynibem i dazatynibem

Substancja czynna	Średnia dawka dzienna	Koszt 1 mg substancji	Średni koszt dziennej terapii
Imatynib	400 mg	0,75 zł	299,20 zł
Dazatynib	100 mg	4,86 zł	485,80 zł

Tabela 47.
Liczba pacjentów leczonych w TPZ leczenia PBSz w 2009 roku

Substancja czynna	Wydatki poniesione w 2009 roku	Koszt dziennej terapii	Liczba pacjentów
Imatynib	98 132 198,75 zł	299,20 zł	■
Dazatynib	31 447 615,28 zł	485,80 zł	■
Łączna liczba pacjentów leczonych w TPZ w 2009 roku			■

11.4.3. Synteza danych

Wyniki oszacowania liczby pacjentów leczonych z powodu PBSz w Polsce w ramach PLe przedstawione zostały w tabeli poniżej.

Liczby pacjentów uzyskane na podstawie dostępnych danych źródłowych charakteryzują się zbliżonymi wartościami, a w przypadku porównania danych podmiotu odpowiedzialnego i danych sprzedażowych również zbliżoną dynamiką zmian. Drobne rozbieżności w liczbach pacjentów uzyskane na podstawie poszczególnych źródeł danych wynikają z odmiennej metodyki ich wyznaczenia. W przypadku danych podmiotu odpowiedzialnego odpowiednie liczby uzyskano jako wartości średnie liczby pacjentów poddawanych terapii w poszczególnych miesiącach (pełne lata 2009 i 2010 oraz pierwsze siedem miesięcy roku 2011). Dane NFZ przekształcono na liczby pacjentów z wykorzystaniem danych obejmujących dawkowanie, uzyskanych na podstawie ChPL poszczególnych substancji, przy założeniu, iż terapia każdego z pacjentów trwała cały rok (365 dni).

Podobną metodykę jak w przypadku przekształceń danych NFZ wykorzystano dla danych ■■■■■. Dodatkowo przyjęto założenie, iż 75% wartości sprzedaży imatynibu przypisać można stosowaniu w leczeniu PBSz. Wyznaczenie odpowiedniego odsetka było konieczne ze względu na posiadanie przez imatynib szerszych wskazań terapeutycznych.

Przyjęta na potrzeby kalkulacji liczby pacjentów leczonych z powodu PBSz metodyka w przypadku przekształceń ■■■■■ i danych NFZ niesie ze sobą szereg zniekształceń. W obu przypadkach wykorzystanie danych o dawkowaniu na podstawie ChPL związane jest z dwoma z nich. Pierwszy wynika z faktu, iż dawkowanie w rzeczywistości dostosowywane jest indywidualnie do potrzeb pacjenta. Drugi dotyczy wykorzystania w kalkulacji dawek imatynibu z I linii leczenia, bez uwzględniania dawkowania II linii imatynibu (dawka 400 mg w I linii i 600 mg w II linii), podczas gdy część pacjentów nadal przyjmuje imatynib jako terapię II linii, w dawkach wyższych niż ma to miejsce w przypadku terapii I linii.

W szczególności trudno określić wpływ pierwszego z wyżej wymienionych ograniczeń, natomiast drugie z pewnością wiąże się z przeszacowaniem liczby pacjentów poddawanych leczeniu.

Dodatkowym ograniczeniem jest przyjęcie założenia o pełnym roku (365 dni) trwania terapii u poszczególnych pacjentów. Wyznaczone w ten sposób liczby przedstawiają ilość finansowanych przez płatnika pełnych rocznych terapii, a nie liczbę leczonych pacjentów. Można przypuszczać, iż w rzeczywistości liczba pacjentów będzie wyższa ze względu na możliwość przerwania terapii w ciągu roku.

Powyższe ograniczenia nie dotyczą danych pochodzących od podmiotu odpowiedzialnego, opartych na raportowanych liczbach leczonych pacjentów z wszystkich ośrodków hematologicznych w Polsce. W szczególności dane te posłużyły jako podstawa dla dalszych prac, mających na celu wyznaczenie populacji ogólnej analizy.

Tabela 48.
Liczba leczonych pacjentów w kolejnych latach – zestawienie uzyskanych wyników oszacowań

Preparat	2009	2010	2011
Dane podmiotu odpowiedzialnego			
Glivec	■	■	■
Sprycel	■	■	■
Tasigna	■	■	■
■			
Glivec	■	■	■
Sprycel	■	■	■
Tasigna	■	■	■
Dane NFZ			
Glivec	■	■	■
Sprycel	■	■	■
Tasigna	■	■	■

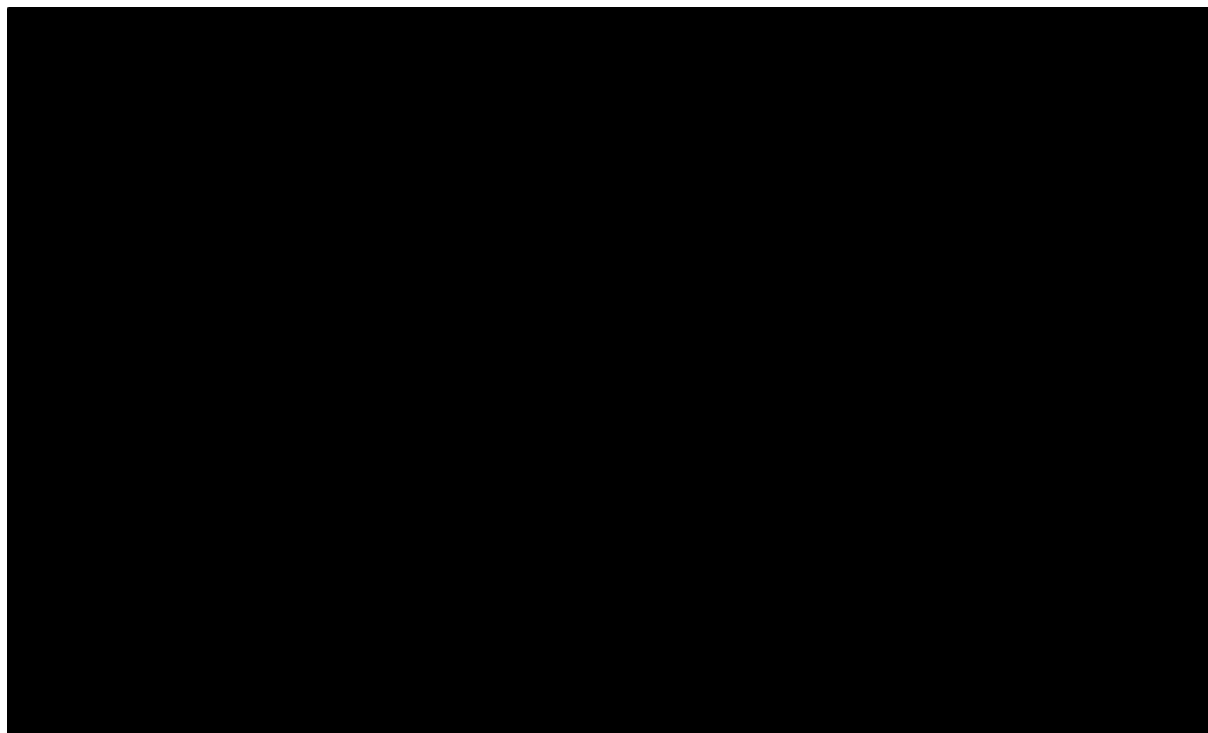
a) Pacjenci leczeni od stycznia do sierpnia (przy założeniu, że przyjmują lek przez pełne 12 miesięcy).

b) Założenie, że 75% pacjentów jest leczonych Glivek'iem z powodu PBSz.

Kalkulacja liczebności populacji ogólnej

Oszacowanie wielkości populacji ogólnej analizy zostało przeprowadzone w oparciu o dane dostarczone przez podmiot odpowiedzialny. Obejmowały one skategoryzowane w okresach miesięcznych ilości pacjentów poddawanych terapii w poszczególnych ośrodkach hematologicznych w Polsce, z podziałem na typ terapii oraz wielkość podawanej dawki.

Szczegółowe zestawienie danych odnaleźć można w rozdziale 11.2.1 (Tabela 22). Poniższy wykres przedstawia zestawienie danych otrzymanych od podmiotu odpowiedzialnego w postaci graficznej.

Rysunek 1.**Liczba pacjentów przyjmujących terapię TKI w ramach PLe leczenia PBSz z podziałem na I i II linię terapii**

Kalkulacja liczebności populacji docelowej przeprowadzona została w kilku etapach. Pierwszy z nich związany był z wyznaczeniem całkowitej populacji osób leczonych z powodu PBSz za pomocą TKI, obejmującej zarówno I, jak i II linię terapii. W kolejnym przeprowadzono oszacowanie udziału terapii II linii leczenia PBSz w całkowitej populacji pacjentów leczonych TKI. Uzyskanie tego oszacowania pozwoliło na wyznaczenie populacji docelowej analizy, tj. pacjentów leczonych, w I linii terapii TKI.

Powyższy schemat kalkulacji podyktowany był charakterystyką dostępnych danych oraz płynących z ich analizy wniosków. W szczególności wyznaczenie bezpośrednio populacji ogólnej (pacjenci przyjmujący I linię terapii TKI) nie było możliwe. Udostępnione przez podmiot odpowiedzialny dane (Tabela 22) charakteryzują się dużą dynamiką zmian w udziałach pomiędzy opcjonalnymi substancjami stosowanymi w II linii terapii. Terapia imatynibem systematycznie zastępowana jest przez inhibitory kinazy tyrozynowej II generacji: nilotynib i dazatynib. W szczególności liczba pacjentów leczonych dazatynibem systematycznie rośnie. Także w przypadku nilotynibu mamy do czynienia z dynamicznym wzrostem.

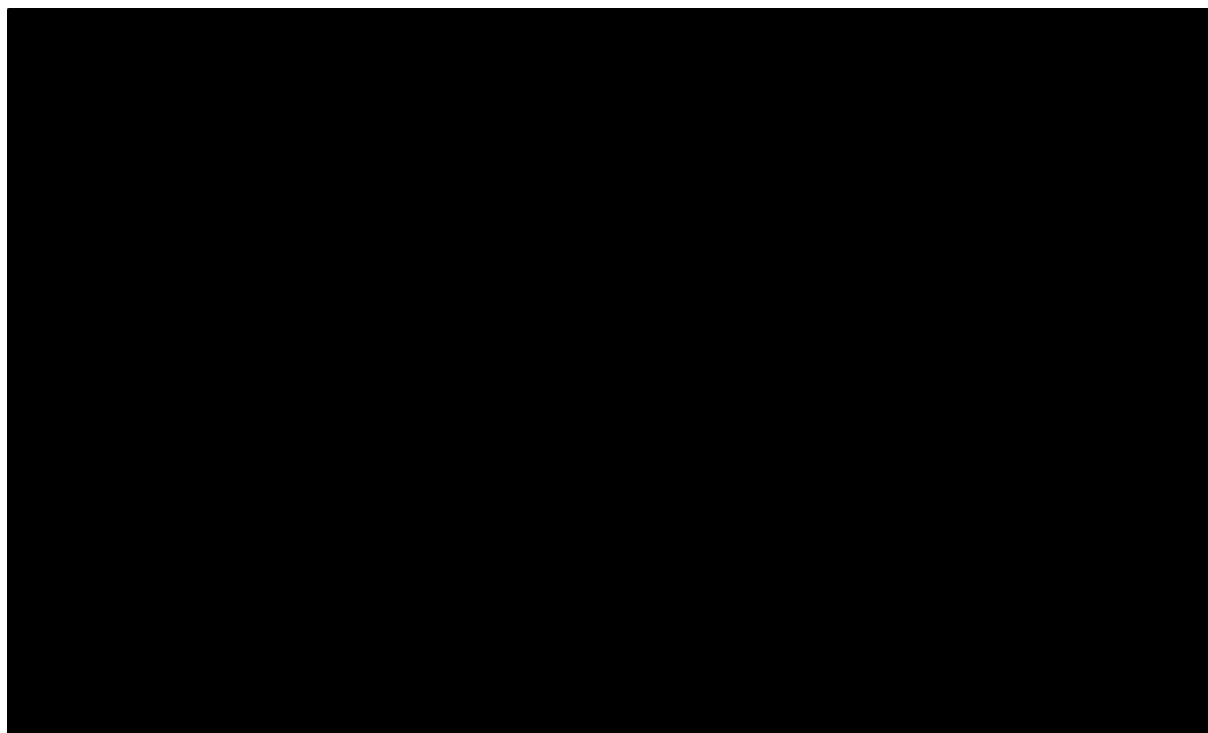
Pacjenci przechodzący do terapii stosowanej w II linii w pierwszej kolejności muszą zostać poddani leczeniu imatynibem w I linii terapii. W szczególności wspomniany wzrost udziałów terapii stosowanych w II linii odbywa się kosztem odpowiednich zmian w zakresie terapii stosowanej w I linii. Tym bardziej, iż odnaleziono dane w zakresie zapadalności (nowo diagnozowanych pacjentów trafiających do I linii leczenia) wykazują na spadek wartości tego parametru.

Brak danych obejmujących charakterystyki pacjentów obecnie leczonych za pomocą TKI w zakresie czasu trwania ich terapii uniemożliwia zbudowanie modelu obliczeniowego pozwalającego na wiarygodne wyznaczenie liczby pacjentów porzucających terapię stosowaną w I linii i przechodzących do terapii stosowanych w II linii w dłuższym horyzoncie czasowym, wymaganym przez niniejszą analizę.

W celu wyznaczenia liczebności populacji ogólnej analizy niezbędne było oszacowanie całkowitej populacji pacjentów leczonych TKI, a następnie wyznaczenie odpowiedniego oszacowania odsetka osób leczonych terapiami stosowanymi w II linii.

Poniższe wykresy przedstawiają dane i prognozy dotyczące liczby pacjentów leczonych z powodu PBSz w ramach PLe (populacja całkowita) oraz odpowiedniego odsetka pacjentów leczonych II linią terapii w populacji całkowitej. W tabeli przedstawiono odpowiednie oszacowane parametry dopasowanych krzywych.

Rysunek 2.
Liczba pacjentów leczonych z powodu PBSz w ramach TPZ/PL wraz z prognozą



Rysunek 3.
Odsetek pacjentów przyjmujących terapię II linii w populacji leczonej z powodu PBSz w ramach TPZ/PL wraz z prognozą

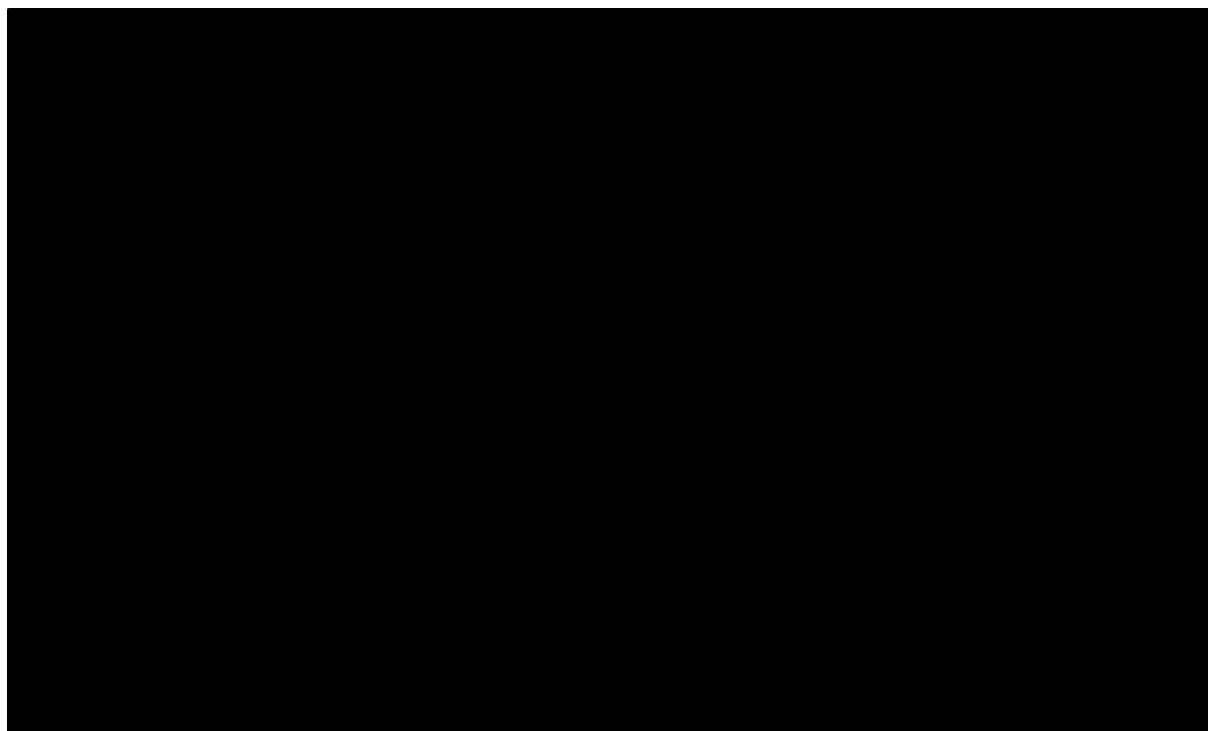


Tabela 49.
Parametry i typ krzywych wykorzystanych do oszacowania liczebności populacji ogólnej

Krzywa	Typ	Współczynnik kierunkowy	Współczynnik stałej	Statystyka R ²
Oszacowanie liczebności populacji chorych leczonych z powodu PBSz	██████	██████	██████████	██████
Oszacowanie odsetka pacjentów przyjmujących II linię terapii w populacji chorych leczonych z powodu PBSz	██████████	██████	██████	██████

11.5. Koszty i zużycie zasobów

W analizie BIA uwzględniono jedynie koszty leków z perspektywy płatnika. Pozostałe kategorie kosztowe zostały w ramach analizy pominięte, między innymi w konsekwencji niskiej częstości ich wystąpień oraz niskiej ich wartości.

Uzasadnienie powyższej metodyki wymagało oszacowania wyżej wspomnianych kategorii kosztowych oraz przedstawienie wyników przeglądu systematycznego w zakresie częstotliwości występowania zdarzeń kosztochłonnych w trakcie leczenia.

Do oszacowania kosztów związanych z leczeniem pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową wykorzystano wyniki analizy kosztowej. Analiza opierała się na badaniu ankietowym przeprowadzonym wśród lekarzy hematologów oraz odpowiednich zarządzeniach Prezesa NFZ. [30]

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- diagnostyka oraz monitorowanie,
- wizyty specjalistyczne oraz wizyty lekarza POZ,
- hospitalizacje,
- leczenie istotnych działań niepożądanych, takich jak:
 - anemia w stopniu 3 lub 4 WHO¹,
 - neutropenia w stopniu 3 lub 4 WHO¹,
 - trombocytopenia w stopniu 3 lub 4 WHO¹,
 - obrzęk obwodowy w stopniu 3 lub 4 WHO¹,
 - wysięk opłucnowy¹.

Dodatkowo uwzględniono wyniki przeglądu systematycznego ██████████ w zakresie działań niepożądanych stopnia 3/4 skali WHO.

Diagnostyka i monitorowanie

W celu oszacowania kosztów diagnostyki oraz monitorowania pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową wykorzystano rezultaty analizy kosztów [30]. W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe wartości przyjęte w niniejszej analizie.

Tabela 50.
Koszty diagnostyki i monitorowania

Parametr	Roczny koszt	Miesięczny koszt
Diagnostyka i monitorowanie	2 754,00 zł	229,50 zł

Wizyty specjalistyczne

Koszt związany ze standardowymi wizytami kontrolnymi u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową oszacowano w oparciu o dane NFZ oraz wyniki badania ankietowego [30].

Z uwagi na fakt, że w praktyce klinicznej częstość wizyt ambulatoryjnych jest zróżnicowana nie tylko dla poszczególnych stadiów choroby, ale również w zależności od zastosowanego preparatu oraz odpowiedzi pacjenta na leczenie, częstość wizyt kontrolnych uzależniono od stosowanej terapii. Przyjęto częstość wizyt specjalistycznych wyznaczoną na podstawie wyników badania ankietowego.

Ze względu na fakt, że w ramach niniejszej analizy porównywane są wyłącznie imatynib i nilotynib, natomiast populację docelową stanowią pacjenci w fazie przewlekłej, nie uwzględniono wyników badania ankietowego ani też zaleceń TPZ dotyczących dazatynibu oraz fazy akceleracji lub kryzy blastycznej. Szczegółową analizę danych przedstawiono w analizie kosztowej [30].

Wartości przyjęte w analizie zaprezentowano w poniższych tabelach.

Tabela 51.
Koszt wizyty kontrolnej związanej z leczeniem PBSz

Parametr	Koszt przypadający na pojedynczą wizytę
Wizyta kontrolna	102,00 zł

Tabela 52.
Częstość wizyt kontrolnych (miesięczna) związanych z I linią leczenia PBSz w fazie przewlekłej

	Miesięczna liczba / koszt wizyt specjalistycznych ^a
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

a) Wartości dla średniej liczby wizyt / miesiąc wyznaczono wyłącznie dla leczenia po pierwszym miesiącu uzyskanychw oparciu o wyniki z badania ankietowego (zgodnie z przyjętą w analizie kosztowej metodyką obliczeń).

Wizyty u lekarza POZ

Koszty wizyt u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej przyjęto w oparciu o analizę kosztów [30]. Obliczoną wartość zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 53.
Koszt świadczeń POZ

Parametr	Roczny koszt	Miesięczny koszt
Świadczenia POZ	96,00 zł	8,00 zł

Hospitalizacje

W celu oszacowania kosztów hospitalizacji z powodów innych niż leczenie działań niepożądanych wykorzystano rezultaty analizy kosztów [30]. Z uwagi na metodykę analizy BIA uwzględniono wyłącznie wyniki uzyskane dla fazy przewlekłej.

Wartości przyjęte w ramach niniejszej analizy zaprezentowano w poniższej tabeli. Szczegółową analizę danych wraz z opisem obliczeń kosztów hospitalizacji przedstawiono w analizie kosztowej [30].

Tabela 54.
Średni koszt hospitalizacji oraz odsetek hospitalizowanych pacjentów

Parametr	Koszt hospitalizacji	Odsetek hospitalizowanych pacjentów
██████████	██████████	██████████
████████████████████	██████████	██████████

Leczenie istotnych działań niepożądanych

Koszt leczenia działań niepożądanych przypadający na jeden epizod przyjęto zgodnie z analizą kosztów [30]. W przypadku każdego z działań niepożądanych uwzględniono następujące kategorie związane z kosztami: dodatkowe leczenie (leki, przetoczenia krwi, przetoczenia koncentratu płytek), hospitalizacje oraz dodatkowe wizyty ambulatoryjne. W przypadku wystąpienia epizodu neutropenii rozpatrzono dwa warianty kosztu leczenia: wariant podstawowy, uwzględniający całkowity koszt wyznaczony na podstawie badania ankietowego, oraz wariant uwzględniający wyłącznie koszt preparatów G-CSF oraz dodatkowych wizyt ambulatoryjnych (zgodnie z opinią eksperta). W dokumencie analizy kosztowej [30] znajduje się bardziej szczegółowy opis uwzględnionych kategorii kosztowych wpływających na wydatki związane z leczeniem działań niepożądanych. Odsetek pacjentów, u których występuje dane działanie niepożądane, w zależności od rodzaju leczenia przyjęto z badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego Wojciechowski 2012.

Szczegółowe wartości zamieszczono w poniższych tabelach.

Tabela 55.
Koszty jednostkowe leczenia działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Koszt leczenia przypadający na epizod	
	Wariant na podstawie badania ankietowego	Wariant uwzględniający jedynie G-CSF oraz wizyty ambulatoryjne
████████████████████	██████████	██████████
████████████████████	██████████	██████████
████████████████████	██████████	██████████
████████████████████	██████████	██████████
████████████████████	██████████	██████████

Tabela 56.
Odsetki pacjentów, u których występują działania niepożądane

Działanie niepożądane	Odsetek pacjentów, u których dane działanie niepożądane występuje	Źródło
Pierwsza linia – faza przewlekła – imatynib		
Trombocytopenia w stopniu $\frac{3}{4}$	8,66%	Kantarjian 2011 [27]
Neutropenia w stopniu $\frac{3}{4}$	21,30%	Kantarjian 2011 [27]
Anemia w stopniu $\frac{3}{4}$	5,05%	Kantarjian 2011 [27]
Wysięk opłucnowy	0,00%	Abstrakt ASCO 2010 [66]
Obrzęk obwodowy w stopniu $\frac{3}{4}$	0,00%	Saglio 2010 [19]
Pierwsza linia – faza przewlekła – nilotynib		
Trombocytopenia w stopniu $\frac{3}{4}$	12,14%	Kantarjian 2011 [27]
Neutropenia w stopniu $\frac{3}{4}$	10,71%	Kantarjian 2011 [27]
Anemia w stopniu $\frac{3}{4}$	3,93%	Kantarjian 2011 [27]
Wysięk opłucnowy	0,36%	Abstrakt ASCO 2010 [66]
Obrzęk obwodowy w stopniu $\frac{3}{4}$	0,00%	Saglio 2010 [19]

11.5.6. Zestawienie uzyskanych wyników oszacowania kategorii kosztowych

W tabeli poniżej zaprezentowane zostały wyniki zestawienia kosztów dla analizowanych kategorii kosztowych, w szczególności łącznego kosztu rocznego. Dodatkowo zaprezentowano koszt rocznej (365-dniowej) terapii analizowanymi substancjami, przy założeniu dawkowania na poziomie prezentowanym w ChPL oraz koszcie mg na poziomie uzyskanym na podstawie odpowiedniego katalogu NFZ. Podkreślić należy, iż uzyskane oszacowanie potwierdza niewielką wartość kosztów związanych z analizowanymi kategoriami w stosunku do kosztu samej terapii (kosztu leku). Odpowiednio uzyskane wartości wynoszą 4,30% i 3,18% dla terapii imatynibem oraz terapii nilotynibem.

Jednocześnie kategorie kosztowe obejmujące diagnostykę, monitorowanie, koszt wizyt specjalistycznych oraz świadczenia wykonane w ramach POZ stanowią kategorie kosztów wspólnych dla analizowanych terapii. Ich pominięcie nie wpłynie zatem na uzyskiwane w analizie wyniki.

Koszty hospitalizacji z powodów innych niż działania niepożądane oszacowane w ramach analizy kosztów uzależnione są od stanu chorobowego pacjenta – fazy choroby. W przypadku analizowanych terapii, z racji wyższej skuteczności terapii nilotynibem w porównaniu z terapią imatynibem w zakresie progresji choroby, należy oczekiwać, iż uzyskanie danych o dłuższym okresie obserwacji dla terapii nilotynibem w zakresie tej kategorii kosztowej może skutkować oszczędnościami związanymi ze stosowaniem terapii nilotynibem.

Analogiczne wnioski uzyskano analizując kategorie kosztowe związane z działaniami niepożądanymi. Różnice w kosztach pomiędzy analizowanymi terapiami wynikają przede wszystkim z niższej

częstotliwości występowania działań niepożądanych w przypadku stosowania terapii nilotynibem. Ewentualne pominięcie tych kategorii zgodne jest zatem z podejściem konserwatywnym, niepremującym terapii ocenianej.

Tabela 57.
Zestawienie oszacowań kosztów dla analizowanych kategorii kosztowych oraz oszacowanie łącznego kosztu rocznego

Kategoria	Koszt roczny [zł]	Imatynib		Nilotynib	
		Odsetek [%]	Koszt [zł]	Odsetek [%]	Koszt [zł]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]

a) Koszt wyznaczony przy założeniu dawkowania na poziomie dawek zaprezentowanych w ChPL oraz przy koszcie mg leku uzyskanym na podstawie katalogu NFZ.