

Mitoksantron (produkt leczniczy
Mitoxantron-Ebewe®)
– analiza wpływu na system
ochrony zdrowia

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, maj 2015



SPIS TREŚCI

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY	4
INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	6
1. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	8
1.1. CEL ANALIZY	8
1.2. METODYKA I ZAŁOŻENIA.....	8
1.2.1. <i>Populacja</i>	8
1.2.2. <i>Perspektywa</i>	8
1.2.3. <i>Horizont czasowy</i>	9
1.2.4. <i>Porównywane scenariusze</i>	9
1.2.5. <i>Farma przedstawienia wyników</i>	9
1.2.6. <i>Dyskantowanie</i>	10
1.2.7. <i>Współczynnik compliance</i>	10
1.3. OSZACOWANIE POPULACJI	10
1.3.1. <i>Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana</i>	10
1.3.2. <i>Populacja docelowa, wskazana we wniosku o refundację produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe®</i> 13	
1.3.2.1. <i>Ostra białaczka nieлимfocytowa u dorosłych</i>	13
1.3.2.2. <i>Rak piersi z przerzutami</i>	16
1.3.2.3. <i>Chłoniak nieziarniczny (typu non-Hodgkin)</i>	20
1.3.2.4. <i>Stwardnienie rozsiane w postaci RRMS lub SPMS</i>	22
1.3.3. <i>Populacja, w której produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe® (mitaksantron) jest obecnie stosowany</i> 23	
1.3.4. <i>Populacja, w której obecnie stosuje się substancję czynną mitaksantron</i>	23
1.3.4.1. <i>Nowotwory</i>	23
1.3.4.2. <i>Stwardnienie rozsiane</i>	25
1.3.4.3. <i>Podsumowanie</i>	27
1.3.5. <i>Oszacowanie liczebności populacji – zestawienie</i>	27
1.4. UDZIAŁY W RYNKU	28
1.4.1. <i>Scenariusz „istniejący”</i>	28
1.4.2. <i>Scenariusz „nowy”</i>	28
1.5. KOSZTY	29
1.5.1. <i>Koszt produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe®</i>	29
1.5.2. <i>Aktualny koszt substancji mitaksantron dostępnej w ramach importu docelowego</i>	30
1.5.3. <i>Oszacowanie kosztów leczenia mitaksantronem w rozważanych wskazaniach rejestracyjnych</i> 30	
1.5.4. <i>Koszty hospitalizacji</i>	32
1.6. ZUŻYCIE ZASOBÓW.....	32
1.7. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	33
1.7.1. <i>Analiza podstawowa</i>	33
1.7.2. <i>Analiza scenariuszy skrajnych</i>	34
1.7.2.1. <i>Założenia analizy scenariuszy skrajnych</i>	34
1.7.2.2. <i>Wyniki analizy scenariuszy skrajnych</i>	36
1.8. WPŁYW NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	38

1.9.	WYNIKI I WNIOSKI KOŃCOWE.....	39
1.9.1.	<i>Analiza podstawowa</i>	39
1.9.2.	<i>Wnioski końcowe</i>	40
2.	PIŚMIENNICTWO.....	41
3.	SPIS TABEL	44

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Funkcja	Udział
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Eksperti kliniczni

Imię i nazwisko	Miejsce pracy/Stnowisko	Udział
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Data zakończenia analizy: 27 maja 2015 r.

© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax. +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy:

Sandoz – Novartis Group

INDEKS SKRÓTÓW

AML	Acute myeloid leukemia
ANLL	Acute nonlymphocytic leukemia
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
mBC	Przerzutowy rak piersi (ang. metastatic breast cancer)
MS	Stwardnienie rozsiane (ang. multiple sclerosis)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	Non-Hodgkin lymphoma (chłoniak nieziarniczny)
p.c.	Powierzchnia ciała
RRMS	Nawracająco-ustępująca postać MS (ang. relapsing-remitting multiple sclerosis)
SPMS	Wtórnie postępująca postać MS (ang. secondary progressive multiple sclerosis)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia (BIA, ang. budget impact analysis) wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji produktu Mitoxantron-Ebewe® (mitoxantron) we wskazaniach zgodnych z charakterystyką produktu leczniczego [8]:

- raka piersi z przerzutami
- chłoniaka nieziarniczego (typu non-Hodgkin)
- ostrej białaczki nieлимfocytowej u dorosłych
- wtórnej postępującej (SPMS) lub nawracająco-ustępującej (RRMS) postaci stwardnienia rozsianego

Raport wykonano na zlecenie firmy: Sandoz-Novartis Group.

Metodyka i założenia

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego refundacji produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® we wskazaniach zgodnych z charakterystyką produktu leczniczego. Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel (kalkulator BIA_Mitoxantron-Ebewe.xlsx dołączony do niniejszej analizy).

Populacja docelowa jest zgodna z charakterystyką produktu leczniczego [8] i obejmuje pacjentów cierpiących na raka piersi z przerzutami, chłoniaka nieziarniczego (typu non-Hodgkin), ostrą białaczkę nieлимfocytową (u osób dorosłych) oraz stwardnienie rozsiane w postaci wtórnie postępującej (SPMS) lub nawracająco-ustępującej (RRMS).

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia) w dwuletnim horyzoncie czasowym (lata 2016-2017).

Aktualnie leczenie lekami zawierającymi substancję czynną mitoxantron jest finansowane przez płatnika publicznego (budżet NFZ) w przypadku terapii nowotworów (m.in. raka piersi z przerzutami, chłoniaka nieziarniczego (typu non-Hodgkin) oraz w ostrej białaczce nieлимfocytowej) w ramach procedury **5.08.05.0000037 „Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Mitoxantronum) – 100 mg”** [60]. Dodatkowo zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [8] oraz opinią eksperta medycznego mitoxantron podaje się w powolnej infuzji dożylniej w ramach hospitalizacji pacjenta. Z uwagi na wnioskowane wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® w ramach wykazu refundowanych leków: **C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym** we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach [8] oraz obecny dostęp do terapii mitoxantronem w ramach leczenia szpitalnego (hospitalizacja) pacjent nie ponosi kosztów związanych z terapią, stąd perspektywa pacjenta nie została uwzględniona.

W analizie porównano skutki dla budżetu refundacyjnego NFZ dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

1. Scenariusza „istniejącego”, zakładającego:
 - zgodnie z obowiązującym zarządzeniem Prezesa NFZ [60] substancja mitoxantron jest refundowana w leczeniu nowotworów w ramach tzw. importu docelowego w przypadku, gdy sprowadzenie produktu leczniczego z zagranicy nastąpiło na podstawie decyzji Ministra Zdrowia, wydanej w trybie art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne [56];

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza wpływu na system ochrony zdrowia

- w leczeniu stwardnienia rozsianego (RRMS oraz SPMS) mitoksantron nie jest refundowany, lecz zgodnie z opinią eksperta medycznego podawany w ramach hospitalizacji (świadczeniodawca ponosi pełny koszt zakupu leku dla pacjenta – oznacza to aktualne przerzucenie kosztów terapii mitoksantronem na świadczeniodawcę)
2. Scenariusza „nowego”, zakładającego, że produkt Mitoxantron-Ebewe® uzyskuje refundację w ramach wykazu refundowanych leków: **C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach** (patrz rozdział 1.3.2).

W analizie oszacowano bezwzględną zmianę kosztów płatnika wynikającą z wprowadzenia refundacji produktu Mitoxantron-Ebewe®. Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy scenariuszy skrajnych – scenariusza minimalnego i maksymalnego.

Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® wydatki płatnika publicznego wzrosną w latach 2016-2017 o odpowiednio [REDAKTOWANE].

Wnioski końcowe

Pozytywna decyzja refundacyjna przyniesie płatnikowi publicznemu oszczędności w wysokości [REDAKTOWANE] w leczeniu pacjentów onkologicznych przy równoczesnym ograniczeniu prawdopodobnych strat finansowych związanych z niedoszacowaniem wyceny hospitalizacji pacjentów z RRMS oraz SPMS poddanych leczeniu mitoksantronem (dotychczas świadczeniodawca ponosił koszt zakupu leku dla pacjentów z RRMS oraz SPMS).

1. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

1.1. Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia (BIA, ang. budget impact analysis) wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji produktu Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron) we wskazaniach zgodnych z charakterystyką produktu leczniczego [8]:

- raka piersi z przerzutami
- chłoniaka nieziarniczego (typu non-Hodgkin)
- ostrej białaczki nielimfocytowej u dorosłych
- wtórnej postępującej (SPMS) lub nawracająco-ustępującej (RRMS) postaci stwardnienia rozsianego

Raport wykonano na zlecenie firmy: Sandoz-Novartis Group.

1.2. Metodyka i założenia

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego refundacji produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® we wskazaniach zgodnych z charakterystyką produktu leczniczego. Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel (kalkulator BIA_Mitoxantron-Ebewe.xlsx dołączony do niniejszej analizy).

1.2.1. Populacja

Populacja docelowa jest zgodna z charakterystyką produktu leczniczego [8] i obejmuje pacjentów cierpiących na raka piersi z przerzutami, chłoniaka nieziarniczego (typu non-Hodgkin), ostrą białaczkę nielimfocytową (u osób dorosłych) oraz stwardnienie rozsiane w postaci wtórnie postępującej (SPMS) lub nawracająco-ustępującej (RRMS). Szczegółowy opis oszacowania populacji zamieszczono w rozdziale 1.3.

1.2.2. Perspektywa

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia).

Aktualnie leczenie lekami zawierającymi substancję czynną mitoksantron jest finansowane przez płatnika publicznego (budżet NFZ) w przypadku terapii nowotworów (m.in. raka piersi z przerzutami, chłoniaka nieziarniczego (typu non-Hodgkin) oraz w ostrej białaczce nielimfocytowej) w ramach procedury **5.08.05.0000037 „Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Mitoxantronum) – 100 mg”** [60]. Dodatkowo zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [8] oraz [REDACTED] mitoksantron podaje się w powolnej infuzji dożylniej w ramach hospitalizacji pacjenta. Z uwagi na wnioskowane wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® w ramach wykazu refundowanych leków: **C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym** we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach [8] oraz obecny dostęp do terapii mitoksantronem w ramach leczenia

szpitalnego (hospitalizacja) pacjent nie ponosi kosztów związanych z terapią, stąd perspektywa pacjenta nie została uwzględniona.

1.2.3. Horyzont czasowy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia refundacji (w ramach wykazu refundowanych leków) produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego (lata 2016-2017). Z uwagi na długoletnie stosowanie mitoksantron w rozważanych subpopulacjach chorych (patrz rozdział 1.3.2 oraz 1.3.4) zmiana sposobu finansowania terapii mitoksantronem nie powinna wpłynąć na wzrost lub spadek zużycia leku w rozpatrywanych grupach pacjentów, stąd dwuletni okres czasu jest wystarczający do zobrazowania potencjalnych oszczędności / wydatków związanych z wprowadzeniem refundacji produktu Mitoxantron-Ebewe®.

1.2.4. Porównywane scenariusze

W analizie porównano skutki dla budżetu refundacyjnego NFZ dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

1. Scenariusza „istniejącego”, zakładającego:
 - zgodnie z obowiązującym zarządzeniem Prezesa NFZ [60] substancja mitoksantron jest refundowana w leczeniu nowotworów w ramach tzw. importu docelowego w przypadku, gdy sprowadzenie produktu leczniczego z zagranicy nastąpiło na podstawie decyzji Ministra Zdrowia, wydanej w trybie art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne [56];
 - w leczeniu stwardnienia rozsianego (RRMS oraz SPMS) mitoksantron nie jest refundowany, lecz zgodnie z opinią eksperta medycznego podawany w ramach hospitalizacji (świadczeniodawca ponosi pełny koszt zakupu leku dla pacjenta – oznacza to aktualne przerzucenie kosztów terapii mitoksantronem na świadczeniodawcę);
2. Scenariusza „nowego”, zakładającego, że produkt Mitoxantron-Ebewe® uzyskuje refundację w ramach wykazu refundowanych leków: ***C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (patrz rozdział 1.3.2).***

W analizie oszacowano bezwzględną zmianę kosztów płatnika wynikającą z wprowadzenia refundacji produktu Mitoxantron-Ebewe®. Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy scenariuszy skrajnych – scenariusza minimalnego i maksymalnego.

1.2.5. Forma przedstawienia wyników

W analizie dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego oszacowano wpływ na roczne wydatki płatnika publicznego wynikający z wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® w populacji docelowej. Zgodnie z Wytycznymi AOTM dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego przedstawiono również zużycie zasobów w postaci liczby leczonych pacjentów, liczby zużytej substancji (w mg) oraz liczby zużytych opakowań.

Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia).

Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy scenariuszy skrajnych – scenariusza minimalnego i maksymalnego. Założenia przyjęte dla scenariusza minimalnego i maksymalnego zaprezentowano w rozdziale 1.7.2.1.

1.2.6. Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie, wobec czego dyskontowanie nie jest wymagane [4].

1.2.7. Współczynnik *compliance*

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® [8] może być podawany wyłącznie przez wykwalifikowany personel medyczny, pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Dodatkowo na podstawie ██████████ mitoksantron należy podawać w warunkach szpitalnych (w ramach hospitalizacji), stąd z uwagi na nadzór lekarski nad pacjentem oraz sposób podania leku w niniejszej analizie przyjęto pełne stosowanie zalecanej przez lekarza dawki MTX (*compliance* na poziomie 100%).

1.3. Oszacowanie populacji

1.3.1. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe® może być stosowany, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) [8] u chorych na:

- przerzutowego raka piersi (**mBC**, ang. metastatic breast cancer),
- chłoniaki nieziarnicze (**NHL**, ang. non-Hodgkin lymphoma),
- ostrą białaczkę nieлимfocytową (**AML**, ang. acute myeloid leukemia)
- stwardnienie rozsiane w postaci wtórnie postępującej (**SPMS**, ang. secondary progressive multiple sclerosis) lub nawracająco-ustępującej (**RRMS**, ang. relapsing-remitting multiple sclerosis).

Liczebność populacji obejmującej pacjentów z rozpoznaniem jednej z powyższych chorób przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowe oszacowanie populacji docelowej wskazanej we wniosku refundacyjnym zostało zaprezentowane w rozdziale 1.3.2.

Tabela 1. Oszacowana chorobowość na mBC, AML, NHL i stwardnienie rozsiane (RRMS oraz SPMS) łącznie

Rok	mBC + AML + NHL + RRMS + SPMS
2015	59 049
2016	59 923
2017	60 809

Mitoksantron po raz pierwszy stał się przedmiotem badań klinicznych w 1980 roku, a już w połowie lat 80-tych był stosowany w leczeniu nowotworów [29]. Jego skuteczność została udowodniona na grupie pacjentów z rakiem piersi, chłoniakiem nie-Hodgkina i niektórymi białaczkami i wciąż najczęściej stosowany jest w leczeniu tych nowotworów [29]. W ciągu następnych lat wprowadzono leczenie mitoksantronem w kolejnych nowotworach [29]. Obecnie stosowanie mitoksantronu w chemioterapii (w skojarzeniu z innymi lekami, rzadziej w monoterapii) ma już długą historię, stąd np. w Polsce istnieje dla niego wiele wskazań pozarejestacyjnych [44].

Zgodnie z aktualnie obowiązującym zarządzeniem Prezesa NFZ [60] substancja mitoksantron jest refundowana w ramach tzw. importu docelowego w przypadku, gdy sprowadzenie produktu leczniczego z zagranicy nastąpiło na podstawie decyzji Ministra Zdrowia, wydanej w trybie art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne [56] w poniższych wskazaniach [44] (kolorem oznaczono wskazania zgodne z CHPL):

Tabela 2. Wskazania refundacyjne dla substancji czynnej mitoxantron na podstawie Wykazu substancji czynnych zawartych w lekach sprowadzanych z zagranicy [44]

Wskazania refundacyjne dla substancji czynnej mitoxantron (<i>mitoxantronum</i>) [59] (Kod ICD-10 oraz Nazwa ICD-10)	
C50 nowotwór złośliwy sutka	C91.7 inna białaczka limfatyczna
C50.0 brodawka i otoczka brodawki sutkowej	C91.9 białaczka limfatyczna, nieokreślona
C50.1 centralna część sutka	C92 białaczka szpikowa
C50.2 ćwiartka górna wewnętrzna sutka	C92.0 ostra białaczka szpikowa
C50.3 ćwiartka dolna wewnętrzna sutka	C92.1 przewlekła białaczka szpikowa
C50.4 ćwiartka górna zewnętrzna sutka	C92.2 podostra białaczka szpikowa
C50.5 ćwiartka dolna zewnętrzna sutka	C92.3 mięsak szpikowy
C50.6 część pachowa sutka	C92.4 ostra białaczka promielocytowa
C50.8 zmiana przekraczająca granice sutka	C92.5 ostra białaczka szpikowo-monocytowa
C50.9 sutek, nieokreślony	C92.7 inna białaczka szpikowa
C61 nowotwór złośliwy gruczołu krokowego	C92.9 białaczka szpikowa, nieokreślona
C82 chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy)	C93 białaczka monocytowa
C82.0 z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) komórek, guzkowy	C93.0 ostra białaczka monocytowa
C82.1 mieszany z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) i wielkich komórek, guzkowy	C93.1 przewlekła białaczka monocytowa
C82.3 wielkokomórkowy, guzkowy	C93.2 podostra białaczka monocytowa
C82.7 inne postacie chłoniaka nieziarniczego guzkowego	C93.7 inna białaczka monocytowa
C82.9 chłoniak nieziarniczny, nieokreślony	C93.9 białaczka monocytowa, nieokreślona
C83 chłoniaki nieziarniczne rozlane	C94 inne białaczki określonego rodzaju
C83.0 z małych komórek (rozlany)	C94.0 ostra czerwienica i białaczka erytroblastyczna (erytroleukemia)
C83.1 z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) komórek (rozlany)	C94.1 przewlekła czerwienica
C83.2 mieszany z dużych i małych komórek (rozlany)	C94.2 ostra białaczka megakarioblastyczna
C83.3 wielkokomórkowy (rozlany)	C94.3 białaczka z komórek tucznych
C83.4 immunoblastyczny (rozlany)	C94.4 ostra szpikowica uogólniona
C83.5 limfoblastyczny (rozlany)	C94.5 ostre zwłóknienie szpiku
C83.6 niezróżnicowany (rozlany)	C94.7 inna określona białaczka
C83.7 guz (chłoniak) Burkitta	C95 białaczka z komórek nieokreślonego rodzaju
C83.8 inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarnicznych	C95.0 ostra białaczka z komórek nieokreślonego rodzaju
C83.9 rozlany chłoniak nieziarniczny, nieokreślony	C95.1 przewlekła białaczka z komórek nieokreślonego rodzaju
C84 obwodowy i skórny chłoniak z komórek T	C95.2 podostra białaczka z komórek nieokreślonego rodzaju
C84.0 ziarniniak grzybiasty	C95.7 inna białaczka z komórek nieokreślonego rodzaju
C84.1 choroba Sezary'ego	C95.9 białaczka, nieokreślona
C84.2 chłoniak strefy T	C96 inny i nieokreślony nowotwór złośliwy tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych
C84.3 chłoniak limfoepitelioidalny	C96.0 choroba Letterera-5iwego
C84.4 obwodowy chłoniak z komórek T	C96.1 histiocytoza złośliwa
C84.5 inne i nieokreślone chłoniaki T	C96.2 guzy złośliwe z komórek tucznych
C85 inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarnicznych	C96.3 prawdziwy chłoniak histiocytarny
C85.0 mięsak limfatyczny	C96.7 inne określone nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych
C85.1 chłoniak z komórek B, nieokreślony	C96.9 nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i pokrewnych, nieokreślone
C85.7 inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego	D46 zespoły mielodysplastyczne

Wskazania refundacyjne dla substancji czynnej mitoksantron (<i>mitoxantronum</i>) [59] (Kod ICD-10 oraz Nazwa ICD-10)	
C85.9 chłoniak niezziarniczny, nieokreślony	D46.0 oporna niedokrwistość bez syderoblastów
C91 białaczka limfatyczna	D46.1 oporna niedokrwistość z syderoblastami
C91.0 ostra białaczka limfoblastyczna	D46.2 oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów
C91.1 przewlekła białaczka limfocytowa	D46.3 oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów z transformacją
C91.2 podostra białaczka limfocytowa	D46.4 oporna niedokrwistość, nieokreślona
C91.3 białaczka prolimfocytarna	D46.7 inne zespoły mielodysplastyczne
C91.4 białaczka włochatokomórkowa (hairy-cell)	D46.9 zespół mielodysplastyczny, nieokreślony
C91.5 białaczka dorosłych z komórek T	

Ponadto w latach 2013-2014, zgodnie z danymi uzyskanymi od 12 oddziałów wojewódzkich NFZ (Dolnośląskiego, Kujawsko – Pomorskiego, Lubelskiego, Małopolskiego, Opolskiego, Podkarpackiego, Podlaskiego, Pomorskiego, Śląskiego, Warmińsko-Mazurskiego, Wielkopolskiego i Zachodniopomorskiego) wynika, że procedura podania leku zawierającego substancję czynną mitoksantron była dodatkowo rozliczana w ramach następujących kodów ICD-10:

Tabela 3. Wskazania w rozliczaniu procedury podania leku zawierającego mitoksantron

Wskazania w rozliczaniu procedury podania leku zawierającego mitoksantron (Kod ICD-10 oraz Nazwa ICD-10)	
D47 Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze układu limfatycznego, krwiotwórczego i tkanek pokrewnych	C08 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych dużych gruczołów ślinowych
D47.0 Guzy histiocyty i komórek tucznych o niepewnym lub nieznanym charakterze	C81 Choroba Hodgkina
D47.1 Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku	C81.1 Choroba Hodgkina (stwardnienie guzkowe)
D75.2 Nadpłytkowość samoistna	C90.0 Szpiczak mnogi
D76.2 Zespół hemofagocytowy związany z zakażeniem	Z51.1 Cykle chemioterapii nowotworów
C07 Nowotwór złośliwy ślinianki przyusznej	C63.7 Nowotwór złośliwy (inne określone narządy płciowe męskie)
C64 Nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej	C78.7 Wtórny nowotwór złośliwy wątroby
C75.8 Nowotwór złośliwy (zajęcie wielu gruczołów dokrewnych, nie określone)	C79.5 Wtórny nowotwór złośliwy kości i szpiku kostnego
C77.0 Nowotwór złośliwy (węzły chłonne głowy, twarzy i szyi)	C81.0 Choroba Hodgkina (przewaga limfocytów)
C77.1 Nowotwór złośliwy (węzły chłonne wnętrza klatki piersiowej)	C81.1 Choroba Hodgkina (stwardnienie guzkowe)
C78.0 Wtórny nowotwór złośliwy płuc	C81.9 Choroba Hodgkina (choroba Hodgkina, nie określona)
Z51.2 Inna chemioterapia	C00.9 Warga, nieokreślona
C08.0 Ślinianka podżuchwowa	C08.1 Nowotwór złośliwy (ślinianka podjęzykowa)

Powyższe dane (patrz Tabela 3) uzyskano w drodze bezpośredniego zapytania skierowanego do każdego z 16 oddziałów wojewódzkich NFZ oraz Centrali NFZ. Do dnia 25.05.2015 uzyskano odpowiedzi od Centrali NFZ oraz od 15 oddziałów wojewódzkich NFZ:

- 13 oddziałów dostarczyło dane o łącznej liczbie osób leczonych mitoksantronem, w tym 12 z podziałem na rozpoznania wg kodów ICD-10
- oddziały Łódzki oraz Mazowiecki nie udostępniły wnioskowanych danych
- do dnia 25 maja 2015 roku nie otrzymano odpowiedzi od oddziału Świętokrzyskiego NFZ.

Szczegółowe zestawienie otrzymanych informacji przedstawiono w kalkulatorze BIA_Mitoxantron-Ebewe.xlsx stanowiącym integralną część niniejszej analizy. Należy podkreślić, że kodami ICD-10 o wartościach **Z51.1** i **Z51.2** potencjalnie mogą być oznaczone osoby z dowolnym typem nowotworu.

Na podstawie powyższych informacji, z uwagi na możliwość rozliczenia procedury podania substancji mitoksantron u pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 Z51.1 lub Z51.2 teoretycznie mitoksantron może być

stosowany w chemioterapii dowolnego typu nowotworu. Wobec powyższego liczebność maksymalnej populacji chorych onkologicznych, w której można zastosować mitoksantron jest rzędu kilkuset tysięcy (w różnych publikacjach można znaleźć wartości od 320 tys. [10] do 600 tys. [48]). Dodatkowo przyjmując liczebność chorych z RRMS lub SPMS na poziomie około 36 tys. osób (patrz rozdział 1.3.2.4), łączna liczebność populacji wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi około 636 tys. osób (= 600 tys. chorych onkologicznych + 36 tys. chorych z RRMS oraz SPMS).

Tabela 4. Oszacowana populacja pacjentów, u których można stosować mitoksantron

Rok	Populacja pacjentów, u których można stosować mitoksantron
2015	636 tys.
2016	636 tys.
2017	636 tys.

Chorobowość na nowotwory w Polsce stale rośnie, a przedstawione dane dotyczą chorobowości w latach 2006 i 2002, wobec czego faktyczna liczebność populacji, u której można stosować mitoksantron może być znacznie wyższa.

W leczeniu stwardnienia rozsianego (RRMS oraz SPMS) mitoksantron nie jest refundowany, lecz zgodnie z opinią eksperta medycznego podawany w ramach hospitalizacji. Ekspert szacuje, że chorych na stwardnienie rozsiane kwalifikujących się do leczenia mitoksantronem jest ok. 350. Przedstawione w niniejszym rozdziale oszacowania mają charakter wyłącznie teoretyczny, a otrzymane wyniki są bardzo odległe od aktualnej praktyki klinicznej. Z informacji uzyskanych z Centrali NFZ wynika, że liczba pacjentów, którym podaje się mitoksantron w chemioterapii nowotworów nie powinna przekraczać 800 rocznie (patrz rozdział 1.3.4).

1.3.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku o refundację produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe®

1.3.2.1. Ostra białaczka nielimfocytowa u dorosłych

Ostra nielimfocytowa białaczka szpikowa (ANLL, ang. acute nonlymphocytic leukemia) częściej nazywana ostrą białaczką szpikową (AML, ang. acute non-lymphoblastic leukaemia) należy do grupy nowotworów złośliwych krwi i szpiku kostnego (wg klasyfikacji ICD-10 – C92.0). Nowotwór ten może występować także u dzieci, jednak w przeważającej części AML dotyczy osób starszych – mediana wieku chorych na AML wynosi 67 lat [57], natomiast w pracy Turbeville 2014 [53] podano, że 75% chorych na białaczkę szpikową jest w wieku 65 lat lub więcej. Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) [22] zawiera zbiorcze dane dotyczące zachorowalności na białaczki szpikowe, bez wyróżnienia ostrych białaczek szpikowych (wobec czego liczba zachorowań na AML wymagała oszacowania). W poniższej tabeli (Tabela 5) przedstawiono zachorowania i zgony na białaczki (C91-C95) w latach 1999-2012 oparte na danych KRN [22] dla populacji w wieku powyżej 15 lat.

Tabela 5. Liczba nowych zachorowań i zgonów wśród osób w wieku powyżej 15 lat w latach 1999-2012 dla białaczek – ICD-10: C91-C95 (dane KRN [22])

Rok	Zachorowania	Zgony
1999	838	957
2000	866	1 021
2001	864	1 154
2002	861	1 090
2003	1 079	1 183
2004	1 077	1 151
2005	1 031	1 168
2006	1 008	1 220

Rok	Zachorowania	Zgony
2007	997	1 205
2008	985	1 178
2009	975	1 206
2010	1 017	1 190
2011	1 093	1 259
2012	1 150	1 226

Oszacowanie chorobowości dla AML (ICD-10 C92.0) bazuje na danych z pracy Seferyńska 2014 [46], w których podano liczbę zachorowań w Polsce w 2010 roku w wybranych grupach wiekowych. Na tej podstawie wyznaczono współczynniki zachorowalności dla każdej z podanych grup wiekowych, co z kolei pozwoliło zaprognozować liczbę nowych zachorowań w latach 2013 – 2020 (Krajowy Rejestr Nowotworów podaje dane tylko do 2012 roku). Tabela 6 przedstawia uzyskane współczynniki zachorowalności, natomiast Tabela 7 przedstawia wynikającą z nich liczbę zachorowań w kolejnych latach.

Tabela 6. Oszacowanie współczynników zachorowalności dla wybranych grup wiekowych na podstawie pracy Seferyńska 2014 [46]

Wiek	Liczba zachorowań	Populacja ogólna w 2010 r.	Współczynnik zachorowalności (=Liczba zachorowań/ Populacja ogólna w 2010 r.)
18-29	32	7 153 988	0,0004%
30-39	42	5 895 155	0,0007%
40-49	49	4 847 195	0,0010%
50-59	109	5 847 720	0,0019%
60-69	127	3 711 989	0,0034%
70+	186	3 830 580	0,0049%
łącznie	545		

Tabela 7. Liczba nowych zachorowań na AML w latach 2013-2017 w wybranych grupach wiekowych

Wiek	Liczba zachorowań				
	2013	2014	2015	2016	2017
18-29	29	28	27	26	25
30-39	44	45	45	45	45
40-49	49	50	51	53	54
50-59	103	101	98	95	92
60-69	151	159	167	172	176
70+	189	189	190	195	202
łącznie	566	572	578	586	593

W 2010 roku liczba zachorowań na AML wyniosła 545 (patrz Tabela 6), co stanowi 53,59% (= 545/1017) [46,22] zachorowań w 2010 roku wśród wszystkich białaczek szpikowych. Uwzględniając powyższy odsetek zachorowań na ostre białaczki szpikowe wśród zachorowań na białaczki szpikowe ogółem dla lat 1999-2012 (okres dla którego przedstawiono dane KRN [22]) oszacowano liczbę zachorowań na AML w tym okresie. Ponadto, [redacted] potwierdził, że ostre białaczki szpikowe stanowią około połowy przypadków zachorowań na białaczki szpikowe. Liczba zachorowań na AML w latach 2013-2017 została obliczona w tabeli Tabela 7. Poniższa tabela przedstawia oszacowaną liczbę zachorowań na AML w latach 1999 – 2012.

Tabela 8. Liczba zachorowań na AML w latach 1999-2017

Rok	Liczba zachorowań	Rok	Liczba zachorowań
1999	449	2009	522
2000	464	2010	545

Rok	Liczba zachorowań	Rok	Liczba zachorowań
2001	463	2011	586
2002	461	2012	616
2003	578	Prognoza z tabeli Tabela 7	
2004	577	2013	586
2005	553	2014	572
2006	540	2015	578
2007	534	2016	586
2008	528	2017	593

W pracy Seferyńska 2014 [46] podano również 1-, 3- oraz 5-letnie wskaźniki przeżyć względnych (patrz Tabela 9).

Tabela 9. Wskaźniki przeżyć względnych u polskich pacjentów z białaczką szpikową w wieku 15-99 lat, zdiagnozowanych w latach 2000-2002 [58]

	Wskaźniki przeżyć względnych		
	1-roczy	3-letni	5-letni
Mężczyźni	41,9%	44,8%	43,3%
Kobiety	23,1%	25,3%	24,2%
Ogółem	16,5%	19,0%	17,7%

Estymując za pomocą regresji wykładniczej zmieniający się wraz z upływem czasu odsetek chorych pozostałych przy życiu oszacowano chorobowość 18-letnią (maksymalny okres dla którego znana była liczba nowych zachorowań) na AML. Wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 10. Chorobowość na AML oszacowana na podstawie Seferyńska 2014 [46]

Rok	Liczba chorych na AML
2015	1 633
2016	1 647
2017	1 663

O opinię na temat dokonanego oszacowania poproszono eksperta, który tak prognozowaną liczbę zachorowań, jak i chorobowość uznał za prawdopodobne.

Uzyskane opisaną metodą wyniki dotyczące chorobowości w latach 2010-2012 (patrz kalkulator BIA_Mitoxantron-Ebewe.xlsx) są niemalże o połowę mniejsze od wartości, które dla tego okresu podaje NFZ [36], co prawdopodobnie może być związane z przedstawieniem danych NFZ dla wszystkich białacek szpikowych (ICD-10 C92), a nie wyłącznie dla ostrej białaczki szpikowej (ICD-10 –C92.0).

Tabela 11. Dane NFZ dotyczące chorobowości na AML w latach 2010-2012

Rok	Liczba dorosłych chorych na AML w Polsce wg NFZ	54% x Liczba dorosłych chorych na AML w Polsce wg NFZ	Oszacowania własne
2010	2 461	1 319	1 501
2011	2 609	1 398	1 555
2012	2 731	1 464	1 616

W niniejszym raporcie w dalszych kalkulacjach wykorzystano dane płatnika (NFZ), uznając je jako bardziej wiarygodne od estymowanych wartości.

Bazując na danych NFZ liczebność populacji chorych na AML w kolejnych latach (2013-2017) estymowano za pomocą regresji logarytmicznej (patrz Tabela 12) ponieważ okres z którego pochodzą dane jest krótki – 3 lata, a okres prognozy jest względnie długi – ponad 3 lata – regresja liniowa może przeszacowywać liczebność populacji. Szczegółowe kalkulacje przedstawiono w kalkulatorze BIA_Mitoxantron-Ebewe.xlsx.

Tabela 12. Chorobowość na AML w latach 2015 - 2017 wg danych NFZ, estymowana za pomocą regresji logarytmicznej

Rok	Liczba dorosłych chorych na AML w Polsce
2015	2 890
2016	2 927
2017	2 959

1.3.2.2. Rak piersi z przerzutami

Rak piersi (rak sutka, rak gruczołu sutkowego) jest nowotworem złośliwym występującym głównie u kobiet, który wywodzi się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego [49]. Rak sutka wykrywa się rzadko także u mężczyzn – w roku 2012 zanotowano 144 zachorowania, a w latach 1999-2011 liczba zachorowań nie przekraczała 122 rocznie [22]. Mężczyźni diagnozowani są zazwyczaj w zaawansowanym stadium, nowotwór częściej zajmuje regionalne węzły chłonne, a co za tym idzie rokowania dla mężczyzn są gorsze niż dla kobiet [50].

Liczba wykrytych w danym roku nowotworów piersi u kobiet zwiększa się rokrocznie od 1999 roku. Początkowy wzrost zachorowalności najprawdopodobniej związany był z kampaniami informacyjnymi dotyczącymi raka piersi i wprowadzeniem w 2006 roku badań przesiewowych w grupie kobiet w wieku 50-69 lat [50]. Natomiast wśród przyczyn utrzymującego się wzrostu zachorowalności wymienia się przede wszystkim starzenie się społeczeństwa (80% zachorowań dotyczy kobiet po 50 roku życia) oraz rozwój cywilizacyjny [22].

Rokowania zależą m.in. od stadium zaawansowania raka w momencie diagnozy. W Polsce pacjentki zdiagnozowane w stadium uogólnionym stanowią od 5% do 10% wszystkich zdiagnozowanych w danym roku [22]. Statystyki poprawiły się po wprowadzeniu badań przesiewowych. Wśród kobiet diagnozowanych z rakiem piersi w województwie podlaskim w latach 2001-2002, aż u 12,6% nowotwór znajdował się w stadium uogólnionym (Krzyżak 2010 [23]). Na potrzeby obliczeń przyjęto, że wśród nowodiagnozowanych chorych z rakiem piersi 7,5% (=średnia z 5% i 10%) stanowią osoby z nowotworem w stadium uogólnionym. Poniższa tabela (Tabela 13) przedstawia przyjęty w analizie (i oparty na danych KRN[22]) rozkład stadiów wśród nowodiagnozowanych. Wartości dla lat 2013-2020 oszacowano za pomocą regresji liniowej. Wprawdzie dostępna jest prognoza zachorowalności na raka piersi Didkowska 2009 [12], ale opiera się ona na danych do roku 2006, co może być powodem otrzymania mniejszej niż przyjęta w niniejszej analizie zachorowalności (w 2015 roku prognoza Didkowska 2009 [12] zakłada pojawienie się 17 479 nowych chorych, tymczasem już w 2012 zanotowano ich 17 000).

Tabela 13. Rozkład stadiów wśród nowodiagnozowanych kobiet z rakiem piersi

Rok	Zachorowania ogółem	Zachorowania - rak miejscowy lub regionalny	Zachorowania – rak uogólniony
1999	10 903	10 085	818
2000	11 853	10 964	889
2001	12 118	11 209	909
2002	12 132	11 222	910
2003	11 733	10 853	880
2004	12 049	11 145	904
2005	13 385	12 381	1 004
2006	13 322	12 323	999
2007	14 484	13 398	1 086
2008	14 576	13 483	1 093
2009	15 752	14 571	1 181
2010	15 784	14 600	1 184
2011	16 534	15 294	1 240
2012	17 000	15 725	1 275

Rok	Zachorowania ogółem	Zachorowania - rak miejscowy lub regionalny	Zachorowania – rak uogólniony
Prognoza na podstawie regresji liniowej			
2013	17 158	15 871	1 287
2014	17 621	16 299	1 322
2015	18 083	16 727	1 356
2016	18 546	17 155	1 391
2017	19 009	17 583	1 426

Chorobowość pacjentek zdiagnozowanych w stadium uogólnionym (inaczej: **stadium IV** wg opinii eksperta) została oszacowana na podstawie względnego przeżycia rocznego (57%) i pięcioletniego (15%) [7]. Za pomocą regresji wykładniczej estymowano krzywą przeżycia dla kobiet zdiagnozowanych w **stadium IV**. Wyniki przedstawia Tabela 14.

Tabela 14. Estymacja krzywej przeżycia dla kobiet zdiagnozowanych w stadium uogólnionym raka piersi regresją wykładniczą

Czas od diagnozy w latach	Prawdopodobieństwo przeżycia
0	100,0%
1	57,0%
2	44,1%
3	30,5%
4	21,2%
5	15,0%
6	10,2%
7	7,1%
8	4,9%
9	3,4%
10	2,4%

Wynikająca z powyższych oszacowań chorobowość 10-letnia dotycząca pacjentek zdiagnozowanych w **stadium IV** została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 15. Chorobowość 10-letnia dla pacjentek zdiagnozowanych w stadium IV

Rok	Liczba chorych, którzy zdiagnozowani zostali w stadium IV
2015	3 814
2016	3 913
2017	4 013

Liczba chorych, którzy zostali zdiagnozowani w niższym niż **stadium IV**, lecz przeszli do **stadium IV** w wyniku progresji choroby została oszacowana na dwa sposoby.

Pierwsze oszacowanie opiera się na informacji z pracy Dyczka 2011 [13], w której podano, że osoby zdiagnozowane w stadium uogólnionym stanowią 10% wszystkich chorych na raka piersi, natomiast osoby cierpiące na raka przerzutowego, które zostały zdiagnozowane w stadium niższym niż **stadium IV**, stanowią 20% chorych na przerzutowego raka piersi. Wynika z tego, że chorych na przerzutowego raka piersi, którzy zostali zdiagnozowani w stadium miejscowym lub regionalnym jest dwa razy więcej niż chorych opisanych w tabeli Tabela 15. Wobec tego chorobowość 10-letnia na przerzutowego raka piersi przedstawia się tak, jak opisano to w poniższej tabeli.

Tabela 16. Chorobowość 10-letnia dla przerzutowego raka piersi

Rok	Liczba chorych na raka przerzutowego piersi, którzy zdiagnozowani zostali w stadium IV	Liczba chorych, którzy zdiagnozowani zostali bez przerzutów, ale pojawiły się one w wyniku progresji choroby (=2 x Liczba chorych, którzy zdiagnozowani zostali w stadium IV)	Łączna liczba chorych na raka przerzutowego piersi
2015	3 814	7 628	11 442
2016	3 913	7 825	11 738
2017	4 013	8 027	12 040

Drugie oszacowanie bazuje na schemacie szacowania kosztów raka piersi stworzonym przez NICE (National Institute for Clinical Excellence) [30]. W stworzonym przez NICE modelu przyjęto, że w ciągu 10 lat spośród wszystkich zdiagnozowanych w tym okresie kobiet, 30% umrze przed progresją do uogólnionego stadium raka piersi. Spośród pozostałych, 35% przejdzie do stadium uogólnionego. W niniejszej analizie, w celu obliczenia rocznych prawdopodobieństw zgonu i progresji założono, że są one stałe.

Korzystając ze standardowej formuły:

$$p_t = 1 - (1 - p_T)^{(t/T)},$$

gdzie t – oznacza okres czasu dla którego należy wyznaczyć prawdopodobieństwo p_t wystąpienia danego zdarzenia w czasie t , natomiast T – oznacza okres czasu z badania dla którego znane jest prawdopodobieństwo p_T wystąpienia danego zdarzenia, wyznaczono roczne prawdopodobieństwo:

- zgonu: 3,5% ($= 1 - (1 - 30\%)^{(1/10)}$)
- progresji do stadium uogólnionego: 4,22% ($= 1 - (1 - 35\%)^{(1/10)}$)

W celu oszacowania chorobowości 10-letniej związanej z pacjentami, którzy weszli w stadium IV po zdiagnozowaniu nowotworu, należy wyznaczyć odsetek osób żywych z przerzutami w roku n -tym spośród osób zdiagnozowanych w stadium niższym niż IV w roku $(n-i)$ -tym, dla $i=1,2, \dots, 10$ oraz $n=2016, 2017$. W tym celu obliczono ile osób z grupy zdiagnozowanej bez przerzutów w roku $(n-i)$ -tym przechodziło do stadium IV w każdym roku. Następnie uwzględniono dla tych osób krzywą przeżycia (patrz Tabela 14) i w ten sposób oszacowano odsetek w roku n -tym osób żywych z przerzutami, które zdiagnozowane zostały bez przerzutów w roku $(n-i)$ -tym. Poniższa tabela przedstawia schemat obliczania tego odsetka.

Tabela 17. Odsetki osób, u których pojawiły się przerzuty w kolejnych latach od momentu diagnozy w roku $(n-i)$ -tym

Rok	Odsetek osób żywych i bez przerzutów	Odsetek osób, u których pojawiły się przerzuty w danym roku
$n-i$	100%	0%
$n-i+1$	96,5% [$=(100\%-0\%)*(100\%-3,5\%)$]	4,07% [$=4,22\%*96,5\%$]
$n-i+2$	89,2% [$=(96,5\%-4,07%)*(100\%-3,5\%)$]	3,76% [$=4,22\%*89,2\%$]
...*

* Obliczenia kontynuuje się aż do roku n -tego

Założono, że w roku, w którym pacjentki zostają zdiagnozowane bez przerzutów, u żadnej z nich nie następuje progresja do **stadium IV**. Pierwsze przypadki progresji mogą wystąpić dopiero w kolejnym roku. Szczegółowe obliczenia znajdują się arkusza BIA_Mitoxantron.xlsx. W tabeli przedstawiono uzyskane w opisany sposób odsetki pacjentów zdiagnozowanych od roku do 10 lat wcześniej, którzy w danym roku znajdują się w **stadium IV** (należy podkreślić, że opisywane w tym miejscu rachunki dotyczą pacjentów, którzy w momencie diagnozy nie mieli przerzutów).

Tabela 18. Odsetki pacjentów z przerzutami w roku n-tym dla pacjentów zdiagnozowanych od roku do 10 lat wcześniej

Rok diagnozy	Odsetek pacjentów z przerzutami w roku n-tym
n-10	6,97%
n-9	7,39%
n-8	7,78%
n-7	8,10%
n-6	8,32%
n-5	8,34%
n-4	8,09%
n-3	7,41%
n-2	6,08%
n-1	4,07%

Na podstawie powyższej tabeli wyznaczono chorobowość dotyczącą pacjentek, które zostały zdiagnozowane bez przerzutów, ale pojawiły się one w wyniku progresji choroby.

Tabela 19. Chorobowość 10-letnia u kobiet dla przerzutowego raka piersi wyznaczona na podstawie schematu NICE [30]

Rok	Liczba chorych na raka przerzutowego piersi, którzy zdiagnozowani zostali w stadium IV	Liczba chorych, którzy zdiagnozowani zostali bez przerzutów, ale pojawiły się one w wyniku progresji choroby	Łączna liczba chorych na raka przerzutowego piersi
2015	3 814	10 369	14 183
2016	3 913	10 689	14 601
2017	4 013	11 037	15 051

W analizie zdecydowano się na drugi sposób szacowania chorobowości, ponieważ wydaje się lepiej odzwierciedlać złożoną dynamikę progresji raka piersi.

Chorobowość na raka piersi u mężczyzn, z braku danych specyficznych dla płci męskiej, obliczono według schematu zastosowanego do szacowania chorobowości kobiet, bazując na danych dotyczących zapadalności z KRN. Liczbę zachorowań na raka piersi u mężczyzn w latach 1999 – 2012 wraz z podziałem na stadia w momencie diagnozy przedstawia Tabela 20.

Tabela 20. Rozkład stadiów wśród nowodiagnostowanych mężczyzn z rakiem piersi

Rok	Zachorowania ogółem	Zachorowania - rak miejscowy lub regionalny	Zachorowania – rak uogólniony
1999	103	95	8
2000	122	113	9
2001	110	102	8
2002	109	101	8
2003	98	91	7
2004	106	98	8
2005	98	91	7
2006	97	90	7
2007	87	80	7
2008	119	110	9
2009	112	104	8
2010	107	99	8
2011	109	101	8
2012	144	133	11

Rok	Zachorowania ogółem	Zachorowania - rak miejscowy lub regionalny	Zachorowania – rak uogólniony
Prognoza na podstawie regresji liniowej			
2013	116	107	9
2014	117	108	9
2015	118	109	9
2016	119	110	9
2017	120	111	9

Chorobowość w latach 2015-2016 na raka piersi u mężczyzn, obliczona na podstawie danych z tabeli Tabela 20 wykonano według schematu zastosowanego do szacowania chorobowości kobiet. Szczegółowe obliczenia znajdują się skoroszybie BIA_Mitoxantron.xlsx. Otrzymano następujące wyniki.

Tabela 21. Chorobowość 10-letnia u mężczyzn dla przerzutowego raka piersi wyznaczona na podstawie schematu NICE [30]

Rok	Liczba chorych na raka przerzutowego piersi, którzy zdiagnozowani zostali w stadium IV	Liczba chorych, którzy zdiagnozowani zostali bez przerzutów, ale pojawiły się one w wyniku progresji choroby	Łączna liczba chorych na raka przerzutowego piersi
2015	26	76	101
2016	26	77	103
2017	26	79	105

Łącznie, chorobowość na raka piersi wśród kobiet i mężczyzn przedstawia się następująco:

Tabela 22. Chorobowość 10-letnia dla przerzutowego raka piersi wyznaczona na podstawie schematu NICE [30] (kobiety i mężczyźni łącznie)

Rok	Liczba chorych na raka przerzutowego piersi
2015	14 284
2016	14 704
2017	15 156

1.3.2.3. Chłoniak nieziarniczny (typu non-Hodgkin)

Chłoniaki nieziarnicze (NHL, ang. non-Hodgkin lymphoma) to choroby nowotworowe polegające na nieprawidłowym rozroście komórek układu limfoidalnego [22], w klasyfikacji ICD-10 oznaczane kodami C82-C85 oraz C96 (). Odkąd prowadzony jest rejestr zachorowań, zachorowalność na chłoniaki stale rośnie – w 2012 roku liczba nowych zachorowań przekroczyła 3 000 [22]. Liczbę nowych zachorowań w latach 2013-2017 zaprognozowano za pomocą regresji liniowej.

Tabela 23. Liczba zachorowań na chłoniaki nieziarnicze (ICD-10: C82-C85) w latach 1999-2020

Rok	Liczba zachorowań	Rok	Liczba zachorowań
1999	1 937	2009	2 664
2000	1 871	2010	2 819
2001	2 059	2011	2 754
2002	2 111	2012	3 078
2003	2 222	Prognoza przy użyciu regresji liniowej	
2004	2 336	2013	3 043
2005	2 409	2014	3 126
2006	2 485	2015	3 209
2007	2 548	2016	3 292
2008	2 588	2017	3 375

Zapadalność na NHL stale rośnie choć przyczyna tego zjawiska nie jest dobrze poznana. W ciągu ostatnich trzech dekad zachorowalność na chłoniaki nie-Hodgkina w Polsce, mierzona współczynnikiem standaryzowanym zwiększała się u obu płci [22].

Zgodnie z danymi KRN chłoniaki nieziarnicze dużo częściej dotyczą dorosłych niż dzieci – w Polsce w 2012 roku odnotowano 61 zachorowań wśród dzieci i młodzieży poniżej 19. roku życia wobec 3017 zachorowań w pozostałych grupach wiekowych.

Chorobowość dla chłoniaków nie-Hodgkina oszacowano na podstawie danych KRN [22] dotyczących przeżyć 1-letnich i 5-letnich. Wskaźnik 1-letniego przeżycia względnego wynosi 69,3%, a 5-letniego 49,1%. Na tej podstawie wyznaczono krzywą przeżycia za pomocą regresji wykładniczej. Uzyskane wyniki przedstawia Tabela 24.

Tabela 24. Estymacja krzywej przeżycia dla NHL za pomocą regresji wykładniczej

Czas od diagnozy w latach	Prawdopodobieństwo przeżycia
0	100%
1	69%
2	70%
3	52%
4	54%
5	46%
6	42%
7	37%
8	33%
9	29%
10	25%

Oszacowana w ten sposób chorobowość dla chłoniaków nie-Hodgkina oscyluje wokół 16 000 (patrz Tabela 25).

Pewną walidacją przedstawionego oszacowania jest sprawdzenie wartości chorobowości 5-letniej w roku 2006. Zastosowana w niniejszej analizie metoda zwraca liczbę 8 078 chorych na chłoniaki nie-Hodgkina w roku 2006 (przy uwzględnieniu chorobowości 5-letniej). Natomiast w pracy Didkowska & Wojciechowska 2011 [10] podano, że w 2006 roku chorobowość 5-letnia dla chłoniaków nie-Hodgkina wynosiła 7 390 osób. Oszacowania przedstawione w podanej wyżej pracy nieznacznie niedoszacowują rzeczywistą liczbę chorych, co zweryfikował rok 2012. Wg danych KRN liczba zachorowań wyniosła wtedy 3 078, natomiast praca Didkowska & Wojciechowska 2011 prognozowała na rok 2012 2 950 zachorowań.

Podobna relacja pomiędzy szacunkami zachodzi dla chorobowości 10-letniej w 2012 roku. Wg informacji z Krajowego Rejestru Nowotworów, w 2012 roku żyło w Polsce 13 125 osób z chłoniakami nieziarniczymi rozpoznanymi w latach 2003-2012 [11]. Metoda zastosowana w niniejszej analizie zwraca wartość 14 255.

Jak widać otrzymane szacunki są ze sobą spójne, przy czym bardziej prawdopodobne, że liczba chorych oszacowana w niniejszej analizie jest nieznacznie zawyżona.

Tabela 25. Chorobowość 10-letnia – NHL

Rok	Liczba chorych na NHL
2015	15 517
2016	15 968
2017	16 406

1.3.2.4. Stwardnienie rozsiane w postaci RRMS lub SPMS

Odnalezione dane dotyczące epidemiologii stwardnienia rozsianego są bardzo rozbieżne. Ekstrapolacja na całą Polskę współczynników chorobowości pochodzących z jednego województwa zwraca obarczone dużym błędem oszacowania, ze względu na istotne różnice w rozpowszechnieniu MS między regionami. Mając to na uwadze, rozważono tylko dane dotyczące całego kraju. Otrzymana w ten sposób liczba chorych waha się od ok. 11 do 60 tysięcy (jeżeli w źródle podana została średnia liczba chorych przypadająca na 100 000 osób, obliczono wynikającą z tej wartości liczbę chorych w Polsce w 2014 roku bazując na danych GUS [15]).

Tabela 26. Rozpowszechnienie stwardnienia rozsianego w polskiej populacji w 2014r.

Region	Liczba chorych na 100 000 osób	Liczba chorych*	Źródło
Polska	40	15 385	Selmaj 2005 [47]
Polska	130	50 000	Raport AOTM 2011 [3]
Polska	156	60 000	
Polska	104	40 000	
Polska	104	40 000	AWA Avonex 2014 [2]
Polska	78	30 000	BIA Betaferon 2014 [5]
Polska	120	46 154	
Polska	150	57 693	
Polska	167	64 231	PTSR 2011 [37]
Polska	99	38 050	
Polska	150	57 693	Selmaj 2005 [47] Narodowy Program Leczenia Chorych z SM - 08.2006 [28]
Średnia	118	45 382	

* W przypadku podania współczynnika chorobowości w danej pracy, liczbę chorych na MS przeliczono bazując na danych GUS [15] dotyczących liczby ludności w Polsce w 2014 roku: 38 461 750 osób

W przeglądzie piśmiennictwa krajowego i zagranicznego z lat 2008-2014 [16], wykonanym w celu odnalezienia danych dotyczących częstości występowania stwardnienia rozsianego w Polsce i na świecie, podano, że w skali całego kraju na MS cierpi od 40 do 60 tys. osób. Są to jednak dane szacunkowe, które wymagają weryfikacji za pomocą badań populacyjnych.

Zakładając, że wyznaczony w tabeli Tabela 26 współczynnik chorobowości utrzymuje się (i będzie się utrzymywał) od 2014 roku na stałym poziomie, oszacowano chorobowość na stwardnienie rozsiane w latach 2015 – 2017. Wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 27. Oszacowanie populacji chorych na MS w Polsce w 2015-2017 r.

Rok	Liczba chorych na stwardnienie rozsiane
2015	45 332
2016	45 273
2017	45 210

Postać nawracająco – ustępująca (RRMS) i wtórnie postępująca (SPMS) to dwie najczęściej występujące postaci stwardnienia rozsianego. Udział procentowy tych dwóch postaci choroby w ogólnej populacji chorych na MS raportowany jest różnie. Wskazuje to na duże zróżnicowanie w badanych subpopulacjach. W niniejszej analizie zdecydowano przyjąć średnie odsetki z wartości przedstawionych w tabeli Tabela 28.

Tabela 28. Oszacowanie odsetka chorych na SPMS lub RRMS wśród chorych na MS

Odsetek chorych w postaci SPMS	Odsetek chorych w postaci RRMS	Źródło
16,80%	70,5%	Kuśkowska 2010 [24]

Odsetek chorych w postaci SPMS	Odsetek chorych w postaci RRMS	Źródło
32%	60%	Pugliatti 2006 [40]
40%-45%	45%	Thomas 2000 [52]
40,60%	30,3%	Łobińska 2004 [27]
40,91%-44,90%	21,21%	Potemkowski 2001 [38]
27%	58%	Potemkowski 2009 [39]
37%	42,9%	średnia

Ekspert pozytywnie odniósł się do oszacowanych w tabeli Tabela 28 odsetków. Na tej podstawie oszacowano liczbę chorych na stwardnienie rozsiane w postaci odpowiednio SPMS i RRMS. Wyniki przedstawia Tabela 29.

Tabela 29. Oszacowanie populacji chorych na SPMS lub RRMS w Polsce w 2015 r. (na podstawie tabeli Tabela 28 oraz danych GUS [14])

Rok	SPMS	RRMS	łącznie
2015	16 773	19 448	36 222
2016	16 752	19 423	36 175
2017	16 728	19 396	36 124

1.3.3. Populacja, w której produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron) jest obecnie stosowany

Zgodnie z najbardziej aktualnymi danymi IMS (dostarczonymi przez producenta) w 2014 roku w Polsce sprzedano 2 opakowania (tj. 2 fiołki 20 mg/10ml) produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe®, co przekłada się na maksymalnie 2 pacjentów (patrz rozdział 1.5.1).

1.3.4. Populacja, w której obecnie stosuje się substancję czynną mitoksantron

1.3.4.1. Nowotwory

Do 16 oddziałów wojewódzkich NFZ oraz Centrali NFZ wysłano prośbę o udostępnienie informacji dotyczącej liczby udzielonych zgód na refundację leków (w ramach tzw. importu docelowego) zawierających substancję czynną mitoksantron (**5.08.05.0000037 Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Mitoxantronum) - 100 mg**) z okresu 2013-2014. Odpowiedź zawierającą opisane powyżej dane uzyskano od Centrali NFZ oraz od 13 oddziałów wojewódzkich NFZ:

1. Dolnośląskiego
2. Kujawsko – Pomorskiego
3. Lubelskiego
4. Lubuskiego
5. Małopolskiego
6. Opolskiego
7. Podkarpackiego
8. Podlaskiego
9. Pomorskiego
10. Śląskiego
11. Warmińsko - Mazurskiego
12. Wielkopolskiego
13. Zachodniopomorskiego

Szczegółowe informacje zebrane są w arkuszu BIA_Mitoxantron-Ebewe.xlsx dołączonym do niniejszej analizy. W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące rozważanych jednostek chorobowych.

Tabela 30. Oszacowanie populacji, w której w latach 2013-2014 były stosowane leki zawierające mitoksantron

Rok	Liczba pacjentów leczonych w ramach chemioterapii lekami zawierającymi substancję mitoksantron w 12 województwach*	Liczba pacjentów leczonych w ramach chemioterapii lekami zawierającymi substancję mitoksantron w Polsce (dane z Centrali NFZ)
Ostra białaczka nielimfocytowa		
2013	189	119
2014	234	150
Rak piersi		
2013	45	21
2014	22	15
Chłoniaki nie-Hodgkina		
2013	30	18
2014	24	11

* dotyczy województw, w których ośrodki NFZ odpowiedziały na pytanie o liczbę tychże pacjentów. Oddział Lubuski podał łączną liczbę pacjentów bez podziału na rozpoznania

W wielu przypadkach łączna liczba osób raportowanych w danym wskazaniu przez wspomniane 12 oddziałów NFZ przekracza liczbę osób podaną przez Centralę NFZ. Jest to spowodowane tym, że Centrala NFZ podała liczbę unikalnych numerów PESEL odpowiadającą każdemu wskazaniu, natomiast niektóre oddziały NFZ podkreślały, że ze względu na możliwość wykazania trzech rozpoznań współistniejących z rozpoznaniem głównym możliwe jest dublowanie się tego samego pacjenta dla różnych rozpoznań ICD-10. Z tego powodu w analizie oparto się wyłącznie na danych otrzymanych z Centrali NFZ.

W ramach niniejszej analizy założono, że osoby leczone mitoksantronem i z rozpoznaniem oznaczonym kodami C50, C50.0-C50.9 cierpią na przerzutowego raka piersi – tym samym należą do rozważanej populacji docelowej.

Dodatkowo, dla ostrej białaczki nielimfocytowej dostępne są dane NFZ o liczbie osób leczonych mitoksantronem w tym wskazaniu w latach 2010-2012 [36]. Przedstawiają się one następująco:

Tabela 31. Liczebność populacji osób leczonych mitoksantronem na AML

Rok	Liczebność populacji chorych na AML	Liczebność populacji osób leczonych mitoksantronem na AML
2010	2 461	181
2011	2 609	125
2012	2 731	44

Dane z roku 2012 wyraźnie odstają od pozostałych, co spowodowane jest wyjątkową sytuacją, związaną z niedoborem leków na rynku [20, 21] i nie zostały uwzględnione w oszacowaniach.

W celu zaprognozowania liczby chorych leczonych mitoksantronem w latach 2015-2017 obliczono jaki odsetek populacji docelowej związanej z danym wskazaniem stanowiły (w latach 2013 – 2014) osoby leczone mitoksantronem. Dla populacji odnoszącej się do wszystkich wskazań w jakich zastosowano mitoksantron obliczono średni odsetek jaki stanowiły te osoby w stosunku do ogólnej liczby ludności w Polsce. Wyniki zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 32. Oszacowanie odsetków osób leczonych mitoksantronem w wybranych subpopulacjach

Ostra białaczka nielimfocytowa AML			
Rok	Liczebność populacji chorych na AML	Liczebność populacji osób leczonych mitoksantronem na AML	Odsetek leczonych mitoksantronem
2010	2 461	181	7,35%
2011	2 609	125	4,79%

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza wpływu na system ochrony zdrowia

2013	2 791	119	4,26%
2014	2 845	150	5,27%
		średnia	5,42%
Rak piersi BC			
Rok	Liczebność populacji chorych na mBC	Liczebność populacji osób leczonych mitoksantronem na mBC	Odsetek leczonych mitoksantronem
2013	13 327	21	0,16%
2014	13 804	15	0,11%
		średnia	0,13%
Chłoniaki nie-Hodgkina NHL			
Rok	Liczebność populacji chorych na NHL	Liczebność populacji osób leczonych mitoksantronem na NHL	Odsetek leczonych mitoksantronem
2013	14 650	18	0,12%
2014	15 107	11	0,07%
		średnia	0,10%

Następnie, przy założeniu, że otrzymane w tabeli Tabela 32 odsetki nie zmieniają swojej wartości w latach 2015-2017, oszacowano liczbę osób leczonych mitoksantronem.

Tabela 33. Oszacowanie populacji, w której w latach 2015-2017 będzie stosowało się leki zawierające mitoksantron

Ostra białaczka nielimfocytowa AML		
Rok	Liczebność populacji chorych na AML	Liczebność populacji osób leczonych mitoksantronem na AML
2015	2 890	157
2016	2 927	159
2017	2 959	160
Rak piersi BC		
Rok	Liczebność populacji chorych na BC	Liczebność populacji osób leczonych mitoksantronem na BC
2015	14 284	19
2016	14 704	20
2017	15 156	20
Chłoniaki nie-Hodgkina NHL		
Rok	Liczebność populacji chorych na NHL	Liczebność populacji osób leczonych mitoksantronem na NHL
2015	15 517	15
2016	15 968	16
2017	16 406	16

1.3.4.2. Stwardnienie rozsiane

Zgodnie z analizą problemu decyzyjnego [REDAKTOWANE], analizą ekonomiczną [REDAKTOWANE] leczenie lekami zawierającymi substancję mitoksantron stosowane jest u pacjentów chorych na stwardnienie rozsiane, jeżeli nie można u nich zastosować leczenia I lub II linii (octan glatirameru, interferon beta-1a, interferon beta-1b, natalizumab, fingolimod) lub leczenie to okazało się nieskuteczne.

I Oszacowanie

Na podstawie opinii eksperta odnalezionej w raporcie AOTM [2] leczenia mitoksantronem stanowią 1% wszystkich leczonych na MS, natomiast pacjenci leczeni w programie lekowym stanowią ok. 93% wszystkich leczonych. Wynikałoby z tego (przy założeniu, że wartości opisywanych odsetków się nie zmieniły), że mitoksantronem leczy się ok. 92 pacjentów chorych na MS. Szczegółowe obliczenia przedstawia poniższa tabela.

Tabela 34. Oszacowanie populacji chorych na MS w Polsce w 2014 r., którzy byli leczeni lekami zawierającymi mitoksantron

Rok	Liczba osób leczonych w ramach leczenia I lub II linii	Odsetek wszystkich leczonych jaki stanowią osoby leczone w ramach leczenia I lub II linii	Liczba wszystkich pacjentów leczonych na MS	Odsetek osób leczonych mitoksantronem wśród osób leczonych na MS	Liczba osób leczonych na MS mitoksantronem
2014	8 517	93%	9 158 (=8 517 x 100%/93%)	1%	92 (=1% x 9 158)

II Oszacowanie

W innej analizie weryfikacyjnej AOTM [1] jeden z ekspertów ocenił, że liczba osób leczonych na MS mitoksantronem wynosi kilkadziesiąt osób. Jak widać odnalezione opinie są zgodne, ale inne źródła podają znacznie większą liczebność opisywanej tu populacji.

III Oszacowanie

Na 34. posiedzeniu Senatu w dniu 28.05.2009 roku senator Stanisław Gogacz wydał oświadczenie [35], w którym mówi o 65 chorych na MS w Lublinie i 150 w innych ośrodkach, którzy nie mogą dokończyć leczenia mitoksantronem. Oznaczałoby to ok. 215 osób leczonych na stwardnienie rozsiane mitoksantronem w roku 2009. Jeżeli przyjąć, że wielkość szacowanej populacji jest stabilna, to podobną liczebność populacji chorych na MS leczonych mitoksantronem należy założyć dla 2014 i 2015 r.

IV Oszacowanie

W pracy Kułakowska 2010 [24] spośród 3 581 ankietowanych osób w trakcie prowadzonego badania 76 chorych było leczonych mitoksantronem. Ponadto, autorzy badania szacują, że objęło ono 18% populacji chorych. Na tej podstawie można wnioskować, że łączna liczba osób leczonych na MS w całym kraju wynosiła 423 (=76 x 100%/18%).

V Oszacowanie

Z kolei zgodnie z [redacted], od 120 do 150 pacjentów z RRMS kwalifikuje się do leczenia mitoksantronem po niepowodzeniu leczenia I lub II linii. Ponadto od 200 do 300 pacjentów z MS w postaci SPMS kwalifikuje się do leczenia mitoksantronem, co daje łącznie od 320 do 450 pacjentów, którzy mogą być leczeni mitoksantronem.

Ostatecznie, ekspert liczbę osób kwalifikujących się do leczenia w 2016 roku ocenił na 350, a liczbę nowych osób, które będą leczone w 2017 roku na ok. 250.

Podsumowanie MS

W opisywanych tu oszacowaniach zdecydowano się przyjąć, że w 2015 roku liczba osób chorych na MS i leczonych mitoksantronem jest taka sama jak ta przewidziana przez eksperta na rok 2016. Aby obliczyć liczbę osób, które rozpoczęły terapię w 2016 roku i kontynuują ją w roku 2017 oparto się na badaniu, wedle którego po I roku mitoksantron przestaje przyjmować 34,4% początkowej grupy pacjentów [41].

Tabela 35. Oszacowanie populacji chorych na MS, u których będą stosowane leki zawierające mitoksantron

Rok	Liczebność populacji, w której będą stosowane leki zawierające mitoksantron
2015	350
2016	350
2017	480 (= (1-34,4%) x 350 + 250)

1.3.4.3. Podsumowanie

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowana liczebność populacji osób leczonych mitoksantronem w rozważanej populacji docelowej latach 2015-2017 (szczegółowy opis kalkulacji zamieszczono w rozdziałach 1.3.4.1 oraz 1.3.4.2 oraz kalkulatorze BIA_Mitoxantron-Ebewe.xlsx).

Tabela 36. Oszacowanie populacji, w której w latach 2015-2017 będą stosowane leki zawierające mitoksantron

Rok	Liczebność populacji, w której będą stosowane leki zawierające mitoksantron
AML + BC + NHL + RRMS/SPMS	
2015	541
2016	544
2017	676

W ramach niniejszej analizy rozważono populację docelową zgodną z charakterystyka produktu leczniczego (patrz rozdział 1.3.2), stąd nie rozpatrywano sytuacji chorych u których lek będzie stosowany „off-label” (np. chorzy na raka prostaty). Uwzględnienie w kalkulacjach stosowania produktu mitoksantron we wskazaniach pozarestrycyjnych prawdopodobnie spowodowałoby wygenerowanie oszczędności – po wprowadzeniu refundacji produktu Mitoxantron-Ebewe® w ramach wykazu refundowanych leków: **C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym** we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach przy równoczesnej rezygnacji z refundacji we wskazaniach pozarestrycyjnych spowodowałoby przerzucenie kosztów na świadczeniodawców (jak ma to miejsce aktualnie w stwardnieniu rozsianym).

1.3.5. Oszacowanie liczebności populacji – zestawienie

W tabeli poniżej zestawiono oszacowanie liczebności populacji:

- obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (rozdział 1.3.1);
- docelowej, wskazanej we wniosku (rozdział 1.3.2);
- w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (rozdział 1.3.3).

Tabela 37. Zestawienie oszacowań liczebności populacji

Wariant	Rok 2015 - stan aktualny	2016	2017
Liczebność populacji wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	636 tys.	636 tys.	636 tys.
Liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku	68 912	69 774	70 645
Liczebność populacji w której wnioskowana technologia (Mitoksantron-Ebewe) jest obecnie stosowana	2	–	–

1.4. Udziały w rynku

1.4.1. Scenariusz „istniejący”

W rozdziale 1.3.4 oszacowano liczebność populacji osób leczonych mitoksantronem i równocześnie należących do rozważanej w niniejszej analizie BIA populacji docelowej.

Tabela 38. Prognozowana liczebność populacji docelowej leczonej mitoksantronem w latach 2015-2017

Rok	Liczba osób (ostra białaczka nieлимfocytowa, rak piersi z przerzutami, chłoniaki niezłośliwe oraz stwardnienie rozsiane w postaci RRMS lub SPMS)
2015	541
2016	544
2017	676

Zgodnie z danymi IMS [9] łączna liczba sprzedanych fiolek (o zawartości 20 mg mitoksantronu) w 2014 roku wyniosła 3 328 sztuk, w tym 2 sztuki produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe®. Ze względu na praktycznie znikome zużycie produktu Mitoxantron-Ebewe® w scenariuszu „istniejącym” przyjęto brak udziału w rynku rozważanego produktu (udziały na poziomie 0,00%) – wszyscy pacjenci są leczeni innymi (sprowadzonymi w ramach importu docelowego) produktami zawierającymi mitoksantron.

Tabela 39. Udziały w rynku – scenariusz „istniejący”

Parametr	2016	2017
Produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®	0,00%	0,00%
Inne produkty lecznicze zawierające substancję czynną mitoksantron	100,00%	100,00%

1.4.2. Scenariusz „nowy”

W scenariuszu nowym założono, że produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®, jako jedyny refundowany lek zawierający mitoksantron przejmie całkowicie udziały w rynku. Wydaje się wysoce prawdopodobne, iż w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu Mitoxantron-Ebewe® w krótkim okresie czasu powinny pojawić się na obwieszczeniu MZ również odpowiedniki dla rozważanego leku. Jednakże z uwagi na niepewność w zakresie terminów kolejnych decyzji refundacyjnych dotyczących odpowiedników w niniejszej analizie zdecydowano się na podejście konserwatywne (tj. prawdopodobnie zawyżające koszty z perspektywy budżetu NFZ, gdyż w przypadku uwzględnienia tańszych odpowiedników dla produktu Mitoxantron-Ebewe® koszty budżetu NFZ zostają ograniczone) i nie uwzględnianie w horyzoncie czasowym analizy kolejnych decyzji refundacyjnych dla odpowiedników rozważanego leku.

Aktualnie żaden produkt leczniczy zawierający substancję mitoksantron nie znajduje się na liście leków refundowanych MZ [32], jednakże istnieje możliwość refundacji kosztów związanych z podaniem substancji mitoksantron w rozważanych nowotworach w ramach procedury 5.08.05.0000037 „Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Mitoxantronum) – 100 mg” [60]. Zgodnie z [redacted] w rozważanej populacji pacjentów z RRMS oraz SPMS stosuje się mitoksantron podawany w ramach leczenia szpitalnego, stąd z uwagi na względnie niewielki koszt leku oraz stosunkowo nieliczną grupę pacjentów dostęp do terapii mitoksantronem powinien być zapewniony wszystkim chorym którzy wymagają podania rozważanego leku.

Na podstawie powyższych informacji założono, że osoby, które kwalifikują się do leczenia mitoksantronem już otrzymują odpowiednią dla nich terapię i zmiana sposobu finansowania (tj. refundacja ramach wykazu refundowanych leków: *C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym*) nie spowoduje zwiększenia liczebności populacji



1.5.2. Aktualny koszt substancji mitoksantron dostępnej w ramach importu docelowego

Zgodnie z *Katalogiem świadczeń dodatkowych (leczenie szpitalne – chemioterapia)* [60] wartość punktowa świadczenia **5.08.05.0000037 „Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Mitoxantronum) – 100 mg”** wynosi 64,0519 punktów. Na podstawie Informatora o umowach NFZ [19] przyjęto, że koszt jednego punktu to 52 PLN. Wobec tego koszt 1 mg mitoksantronu (rozliczanego w ramach powyższej procedury) wynosi 33,3070 PLN (=52 x 64,0519/100).

Powyższa procedura dotyczy chorych onkologicznych. W leczeniu stwardnienia rozsianego (RRMS oraz SPMS) mitoksantron nie jest refundowany, lecz zgodnie z opinią eksperta medycznego podawany w ramach hospitalizacji (świadczeniodawca ponosi pełny koszt zakupu leku dla pacjenta – oznacza to aktualne przeliczenie kosztów terapii mitoksantronem na świadczeniodawcę).

Na podstawie powyższych informacji koszty z perspektywy budżetu NFZ ponoszone na refundację substancji mitoksantron w grupie pacjentów z RRMS oraz SPMS wynoszą 0,00 PLN (aktualnie koszt został przeliczony na świadczeniodawcę).

1.5.3. Oszacowanie kosztów leczenia mitoksantronem w rozważanych wskazaniach rejestracyjnych

Bazując na kosztach produktu Mitoksantron-Ebewe® (patrz rozdział 1.5.1) oraz substancji mitoksantron rozliczanej aktualnie procedurą **5.08.05.0000037 „Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Mitoxantronum) – 100 mg”** (patrz rozdział 1.5.2) oszacowano koszty terapii substancją mitoksantron w scenariuszy istniejącym oraz nowym (tj. po wprowadzeniu refundacji produktu Mitoksantron-Ebewe®). Schematy dawkowania wybrano opierając się na ustaleniach analizy klinicznej i analizy problemu decyzyjnego dla Mitoxantron-Ebewe® [25,26], a także opiniach ekspertów oraz charakterystyce produktu leczniczego [8]

Rak piersi

Założono, że chemioterapia przerzutowego raka piersi polega na przyjmowaniu co 21 dni dawki 12 mg/m² p.c. [8]. Liczbę cykli oszacowano na podstawie badania Bennet 1988 [6]. Średnia ważona liczba cykli chemioterapii mitoksantronem, którym zostały poddane pacjentki w tym badaniu, to 5,32. Tak, jak w analizie ekonomicznej dla Mitoxantron-Ebewe® [31], przyjęto, że średnia powierzchnia ciała pacjentów cierpiących na raka piersi wynosi 1,7 m².

Chłoniak nieziarniczy

Założono, że w chemioterapii chłoniaków nieziarniczych mitoksantron podawany jest raz na 21 dni w dawce 10 mg/m². Ekspert ocenił, że w polskiej praktyce klinicznej podaje się zazwyczaj 6 cykli chemioterapii. Tak, jak w analizie ekonomicznej dla Mitoxantron-Ebewe® [31], przyjęto, że średnia powierzchnia ciała pacjentów cierpiących na raka piersi wynosi 1,74 m².

Ostra białaczka szpikowa

Na podstawie opinii eksperta założono, że w chemioterapii ostrej białaczki szpikowej mitoksantron stosowany jest w tzw. drugiej wczesnej indukcji, jeżeli po pierwszej indukcji liczba mieloblastów w szpiku kostnym przekracza 10% (tj. jeżeli z pewnością nie uzyskano całkowitej remisji). Opierając się na badaniu Holowiecki

2012 [18] założono, że taka sytuacja dotyczy 32,5% pacjentów poddanych pierwszej indukcji. U pacjentów w wieku powyżej 60 lat nie stosuje się mitoksantronu w indukcji (osoby w wieku powyżej 60 lat stanowią minimum 75% populacji chorych – patrz: Turbeville 2014 [53]). Dawka mitoksantronu wynosi wtedy 10 mg/m² p.c. i podawana jest raz dziennie przez 3 dni. Po zakończeniu indukcji pacjent otrzymuje leczenie konsolidacyjne. U osób w wieku poniżej 60 lat, w leczeniu konsolidacyjnym mitoksantron podawany jest w dawce 10 mg/m² i raz dziennie przez 3 dni. Pacjenci w wieku powyżej 60 roku życia, w leczeniu konsolidacyjnym otrzymują mitoksantron w dawce 6 mg/m² p.c. raz dziennie przez 2 dni. Średnią ważoną dawkę, liczbę podań/cykl oraz liczbę cykli przedstawiono w tabeli poniżej, a szczegółowe obliczenia znajdują się w skoroszycie BIA_Mitoxantron.xlsx. Tak, jak w analizie ekonomicznej dla Mitoxantron-Ebewe® [31] przyjęto, że średnia powierzchnia ciała pacjentów cierpiących na raka piersi wynosi 1,79 m².

Stwardnienie rozsiane

Dawkowanie w stwardnieniu rozsianym przyjęto na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® [8] oraz badania Hartung 2002 [17]. Minimalna dawka mitoksantronu to 6 mg/m² p.c., a maksymalna 12 mg/m² p.c.. W badaniu Hartung 2002 [17] średnia skumulowana dawka mitoksantronu wyniosła 82,5 mg/m² p.c., a średnia liczba podań wyniosła 8, z czego wynika, że średnia dawka wyniosła 10,33 mg/m² (=82,5/8 mg/m²) p.c.. Mitoksantron w terapii stwardnienia rozsianego podaje się raz na 3 miesiące, tak długo jak nie uzyskuje się pożądanego efektu terapeutycznego i nie zostaje przekroczona maksymalna zalecana skumulowana dawka (140 mg/m² p.c.). W badaniu Rivera 2009 [42] tylko 3,5% badanych było leczonych dłużej niż 3 lata. Ze względu na ograniczoną możliwą do przyjęcia skumulowaną dawkę, oznacza to, że ta grupa pacjentów musiała przyjmować bardzo niskie dawki mitoksantronu w okresie leczenia. Nieuwzględnienie bardzo małej liczby pacjentów przyjmujących bardzo małe dawki nie wpływa istotnie na wyniki obliczeń. Wobec tego w analizie przyjęto, że leczenie stwardnienia rozsianego mitoksantronem może trwać maksymalnie 3 lata. Następnie na podstawie badania Rivera 2009 [42] obliczono średnią ważoną liczbę cykli, które otrzymują pacjenci w 1, 2 i 3 roku leczenia. Wyniosła ona odpowiednio 3,6, 3,1 i 2,09 cyklu. Opierając się na tych obliczeniach założono, że minimalna liczba cykli to 2,09 cyklu (przy założeniu, że wszyscy pacjenci są w swoim trzecim roku leczenia). Z kolei średnia ważona liczba cykli w populacji pacjentów mających za sobą różne okresy leczenia mitoksantronem wynosi 3,29 i taka wartość została przyjęta w analizie podstawowej. Średnią powierzchnię ciała pacjentów ustalono jako równą 1,7 m² [51].

Tabela 42. Kalkulacja kosztów stosowania produktu Mitoxantron-Ebewe® (dotyczy scenariusza nowego) oraz innych produktów zawierających substancję mitoksantron (dotyczy scenariusza istniejącego) w ramach chemioterapii w przeliczeniu na 1 cykl leczenia

Parametr	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy
Koszt jednostkowy produktu Mitoxantron-Ebewe® [PLN/mg]	33,31	■
Rak piersi CS0.0		
Zalecane dawkowanie	12 mg/m ² p.c.	
Liczba podań/cykl	1	
Średnia powierzchnia ciała	1,7 m ²	
Zużycie leku/cykl [mg]	20,4 mg (=12 mg/m ² x 1,7 m ² x 1)	
Liczba cykli/rok	5,32	
Koszt leku/cykl [PLN]	680,30	■
Chłoniak niezziarniczny		
Zalecane dawkowanie	10 mg/m ² p.c.	
Liczba podań/cykl	1	
Średnia powierzchnia ciała	1,74 m ²	
Zużycie leku/cykl [mg]	17,4 mg (=10 mg/m ² x 1,74 m ² x 1)	
Liczba cykli/rok	6	

Parametr	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy
Koszt leku/cykl [PLN]	579,54	■
Ostra białaczka szpikowa		
Zalecane dawkowanie	7 mg/m ² p.c.	
Liczba podań/cykl	2,25	
Średnia powierzchnia ciała	1,79 m ²	
Zużycie leku/cykl [mg]	28,2 mg (=7 mg/m ² x 1,79 m ² x 2,25)	
Liczba cykli/rok	1,09	
Koszt leku/cykl [PLN]	939,01	■
Stwardnienie rozsiane w postaci RRMS i SPMS		
Zalecane dawkowanie	10,33 mg/m ² p.c.	
Liczba podań/cykl	1	
Średnia powierzchnia ciała	1,7 m ²	
Zużycie leku/cykl [mg]	17,6 mg (=10,33 mg/m ² x 1,7 m ² x 1)	
Liczba cykli/rok	3,29	
Koszt leku/cykl [PLN]	0,00*	■

*Aktualnie mitoksantron nie jest refundowany w stwardnieniu rozsianym i koszt leku ponosi świadczeniodawca, stąd koszt z perspektywy budżetu NFZ wynosi 0,00 PLN.

1.5.4. Koszty hospitalizacji

Koszt hospitalizacji pacjentów został uwzględniony tylko w przypadku stwardnienia rozsianego. Podanie leku zawierającego mitoksantron jest rozliczane przez świadczeniodawcę w ramach hospitalizacji grupy JGP A36. Wartość punktowa tej hospitalizacji wynosi 70 pkt. [61]. Na podstawie Informatora o umowach NFZ przyjęto, że średnia cena punktu to 52 PLN [19]. Wobec tego koszt każdego podania mitoksantronu jest równy kosztowi hospitalizacji rozliczanej w ramach grupy JGP A36 i wynosi 3 640 PLN (= 52 x 70 PLN). Koszt ten jest identyczny zarówno w scenariuszu istniejącym i nowym.

1.6. Zużycie zasobów

Zużycie zasobów przedstawiono w postaci liczby leczonych pacjentów, ilości zużytego mitoksantronu (w mg) oraz liczby zużytych opakowań. Liczbę zużytych opakowań obliczono w następujący sposób. Ilość substancji przypadającej na grupę pacjentów odpowiadających danemu wskazaniu w jednym cyklu podzielono przez ilość substancji w opakowaniu (20 mg), a następnie zaokrąglono w górę do całkowitych wartości. Liczbę zużytych opakowań w roku uzyskano mnożąc liczbę zużytych opakowań w cyklu (dla całej populacji pacjentów odpowiadających danemu wskazaniu) przez liczbę cykli w roku. Zastosowana metoda ma odzwierciedlać fakt, że świadczeniodawca może podać lek kilku pacjentom jednocześnie, aby zminimalizować straty spowodowane niewykorzystaniem pełnego opakowania leku. Ponieważ producent zaleca zużycie opakowania do 28 dni po otwarciu, założono, że w kolejnych cyklach używane są nowe opakowania (stąd zaokrąglanie w górę po przeliczeniu ilości zużytej substancji/ cykl).

Jedyna różnica w zużyciu zasobów pomiędzy scenariuszem nowym i istniejącym polega na liczbie zużytych opakowań produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® (zero opakowań w scenariuszu istniejącym i 100% opakowań w scenariuszu nowym).

Zużycie zasobów przedstawia poniższa tabela.

Tabela 43. Zużycie zasobów

Parametr	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	2016	2017	2016	2017
Liczba pacjentów leczonych lekami zawierającymi mitoksantron	544	676	544	676
Ilość zużytej substancji [mg]	28 817	36 458	28 817	36 458
Liczba zużytych opakowań	1 446	1 826	1 446	1 826
W tym produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe®	0	0	1 446	1 826

1.7. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

1.7.1. Analiza podstawowa

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego.

Tabela 44. Wpływ refundacji produktu Mitoxantron-Ebewe® na budżet NFZ – wyniki analizy podstawowej z perspektywy płatnika publicznego

Rok	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY			SCENARIUSZ NOWY			
	Łączne koszty [PLN]	W tym koszty refundacji MTX [PLN]	W tym koszty refundacji produktu Mitoxantron-Ebewe® [PLN]	Łączne koszty [PLN]	W tym koszty refundacji MTX [PLN]	W tym koszty refundacji produktu Mitoxantron-Ebewe® [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]
Populacja AML							
2016	161 999,36	161 999,36	0,00	████████	████████	████████	████████
2017	163 787,92	163 787,92	0,00	████████	████████	████████	████████
Populacja rak piersi z przerzutami							
2016	70 882,35	70 882,35	0,00	████████	████████	████████	████████
2017	73 059,81	73 059,81	0,00	████████	████████	████████	████████
Populacja NHL							
2016	54 324,55	54 324,55	0,00	████████	████████	████████	████████
2017	55 815,79	55 815,79	0,00	████████	████████	████████	████████
Populacja RRMS lub SPMS							
2016	4 187 718,09	0,00	0,00	████████	████████	████████	████████
2017	5 738 370,28	0,00	0,00	████████	████████	████████	████████
Populacja łączna							
2016	4 474 924,36	287 206,27	0,00	████████	████████	████████	████████
2017	6 031 033,80	292 663,52	0,00	████████	████████	████████	████████

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Mitoksantron-Ebewe® wydatki płatnika publicznego w całej populacji docelowej wzrosną o ██████████ w pierwszym i o ██████████ w drugim roku refundacji. W populacji pacjentów cierpiących na nowotwory z perspektywy płatnika publicznego wprowadzenie refundacji przyniesie wyraźne oszczędności. Wzrost wydatków wśród pacjentów z RRMS oraz SPMS związany jest tylko i wyłącznie z uzyskaniem przez świadczeniodawców możliwości refundacji zużytego (na leczenie pacjentów z MS) mitoksantronu (produktu Mitoxantron-Ebewe®) – aktualnie (scenariusz „istniejący”) koszt leku ponosił świadczeniodawca, co w konsekwencji mogło doprowadzać do znaczącego niedoszacowania kosztów hospitalizacji pacjenta i tym samym generować straty finansowe po stronie świadczeniodawcy.

Z uwagi na nie rozważanie w niniejszej analizie kolejnych decyzji refundacyjnych dla odpowiedników produktu Mitoxantron-Ebewe® prognozowane wydatki z perspektywy budżetu NFZ mają charakter maksymalnych możliwych kosztów związanych z wprowadzeniem na listy refundacyjne pierwszego leku zawierającego mitoksantron.

1.7.2. Analiza scenariuszy skrajnych

W ramach analizy scenariuszy skrajnych oceniono wpływ minimalizacji (scenariusz minimalny) i maksymalizacji (scenariusz maksymalny) zużycia zasobów z perspektywy płatnika publicznego.

1.7.2.1. Założenia analizy scenariuszy skrajnych

Biorąc pod uwagę perspektywę płatnika publicznego w ramach analizy scenariuszy skrajnych rozważano następujące scenariusze:

- scenariusz minimalny:
 - W scenariuszu minimalnym założono, że zużycie zasobów będzie minimalne (tj. wybrano minimalną liczebność populacji, minimalne możliwe dawki, minimalną możliwą liczbę podań i minimalną możliwą liczbę cykli).
- scenariusz maksymalny:
 - W scenariuszu maksymalnym założono, że zużycie zasobów będzie maksymalne (tj. wybrano maksymalną liczebność populacji, maksymalne możliwe dawki, maksymalną możliwą liczbę podań i maksymalną możliwą liczbę cykli)

Wartości liczebności populacji przyjęte w poszczególnych scenariuszach zebrane zostały w poniższej tabeli.

Tabela 45. Liczebność populacji przyjęta w poszczególnych scenariuszach

Populacja	Scenariusz minimalny		Analiza podstawowa		Scenariusz maksymalny	
	2016	2017	2016	2017	2016	2017
ostra białaczka szpikowa	140	142	159	160	215	218
chłoniaki nieziarnicze	12	12	16	16	20	20
rak piersi z przerzutami	16	16	20	20	23	24
stwardnienie rozsiane w postaci RRMS lub SPMS	215	391	350	480	423	547
łącznie	383	561	545	676	681	809

Szczegółowy opis przyjętych parametrów zamieszczono poniżej oraz w kalkulatorze BIA_Mitoxantron-Ebewe.xlsx stanowiącym integralną część niniejszej analizy.

Rak piersi

Założono, że w chemioterapii przerzutowego raka piersi minimalna dawka wynosi 10 mg/m² p.c. (jak w badaniu Bennet 1988 [6]), a maksymalna 14 mg/m² p.c. (zgodnie z ChPL [8]). Liczbę cykli oszacowano na podstawie badania Bennet 1988 [6]. Tylko 1% badanych otrzymał więcej niż 12 cykli chemioterapii, stąd przyjęto, że maksymalna liczba cykli to właśnie 12. Minimalna liczba cykli we wspomnianym badaniu to 1. Pozostałe parametry nie zostały zmodyfikowane.

Chłoniak nieziarniczny

Ekspert ocenił, że w polskiej praktyce klinicznej podaje się minimalnie 4, a maksymalnie 8 cykli chemioterapii i tak też przyjęto w analizie scenariuszy skrajnych. Pozostałe parametry nie zostały zmodyfikowane.

Ostra białaczka szpikowa

Minimalne zużycie zasobów w chemioterapii ostrej białaczki szpikowej miałyby miejsce, gdyby wszyscy pacjenci byli w wieku powyżej 60 roku życia (patrz: opinia eksperta w rozdziale 1.5.1). Otrzymaliby wtedy jeden cykl chemioterapii w ramach którego mitoksantron zostałby im podany dwukrotnie w dawce 6 mg/m² p.c.

Maksymalne zużycie zasobów w chemioterapii ostrej białaczki szpikowej miałyby miejsce, gdyby wszyscy pacjenci byli w wieku poniżej 60 roku życia (patrz: opinia eksperta w rozdziale 1.5.1), a ponadto otrzymali drugą wczesną indukcyjną (patrz: opinia eksperta w rozdziale 1.5.1). Otrzymaliby wtedy dwa cykle chemioterapii w ramach których mitoksantron zostałby im podany trzykrotnie w dawce 10 mg/m² p.c..

Pozostałe parametry nie zostały zmodyfikowane.

Stwardnienie rozsiane

Dawkowanie w stwardnieniu rozsianym przyjęto na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® [8] oraz badania Hartung 2002 [17]. Minimalna dawka mitoksantronu to 6 mg/m² p.c., a maksymalna 12 mg/m² p.c. [8]. Mitoksantron w terapii stwardnienia rozsianego podaje się raz na 3 miesiące. Oznacza to, że maksymalna liczba cykli na rok wynosi 4. Lek podaje się tak długo jak nie uzyskuje się pożądanego efektu terapeutycznego i nie zostaje przekroczona maksymalna zalecana skumulowana dawka (140 mg/m² p.c.) [8]. Na podstawie badania Rivera 2009 [42] obliczono średnią ważoną liczbę cykli, które otrzymują pacjenci w 1, 2 i 3 roku leczenia i wyniosła ona odpowiednio 3,6, 3,1 i 2,09 cyklu. Na tej podstawie założono, że minimalna liczba cykli to 2,09 cyklu (przy założeniu, że wszyscy pacjenci są w swoim trzecim roku leczenia). Pozostałe parametry nie zostały zmodyfikowane.

Szczegóły dotyczące parametrów rozważonych w ramach analizy scenariuszy skrajnych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 46. Wartości parametrów wybrane w scenariuszach skrajnych

Parametr	Dane / Obliczenia	
	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
Rak piersi CS0.0		
Zalecane dawkowanie	10 mg/m ² p.c.	14 mg/m ² p.c.
Liczba podań/cykl	1	1
Średnia powierzchnia ciała	1,7 m ²	1,7 m ²
Liczba cykli/rok	1	11
Chłoniak nieziarniczny		
Zalecane dawkowanie	10 mg/m ² p.c.	10 mg/m ² p.c.
Liczba podań/cykl	1	1
Średnia powierzchnia ciała	1,74 m ²	1,74 m ²
Liczba cykli/rok	4	8

Parametr	Dane / Obliczenia	
	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
Ostra białaczka szpikowa		
Zalecane dawkowanie	6 mg/m ² p.c.	10 mg/m ² p.c.
Liczba podań/cykl	2	3
Średnia powierzchnia ciała	1,79 m ²	1,79 m ²
Liczba cykli/rok	1	2
Stwardnienie rozsiane w postaci RRMS i SPMS		
Zalecane dawkowanie	6 mg/m ² p.c.	12 mg/m ² p.c.
Liczba podań/cykl	1	1
Średnia powierzchnia ciała	1,7 m ²	1,7 m ²
Liczba cykli/rok	2,09	4

1.7.2.2. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy scenariuszy skrajnych przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 47. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – perspektywa NFZ

ANALIZA PODSTAWOWA							
Rok	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY			SCENARIUSZ NOWY			Koszt inkrementalny [PLN]
	Łączne koszty [PLN]	W tym koszty refundacji MTX [PLN]	W tym koszty refundacji produktu Mitoxantron-Ebewe® [PLN]	Łączne koszty [PLN]	W tym koszty refundacji MTX [PLN]	W tym koszty refundacji produktu Mitoxantron-Ebewe® [PLN]	
Populacja AML							
2016	161 999,36	161 999,36	0,00				
2017	163 787,92	163 787,92	0,00				
Populacja rak piersi z przerzutami							
2016	70 882,35	70 882,35	0,00				
2017	73 059,81	73 059,81	0,00				
Populacja NHL							
2016	54 324,55	54 324,55	0,00				
2017	55 815,79	55 815,79	0,00				
Populacja RRMS lub SPMS							
2016	4 187 718,09	0,00	0,00				
2017	5 738 370,28	0,00	0,00				
Populacja łączna							
2016	4 474 924,36	287 206,27	0,00				
2017	6 031 033,80	292 663,52	0,00				

SCENARIUSZ MINIMALNY							
SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY				SCENARIUSZ NOWY			
Rok	Łączne koszty [PLN]	W tym koszty refundacji MTX [PLN]	W tym koszty refundacji produktu Mitoxantron-Ebewe® [PLN]	Łączne koszty [PLN]	W tym koszty refundacji MTX [PLN]	W tym koszty refundacji produktu Mitoxantron-Ebewe® [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]
Populacja AML							
2016	100 326,34	100 326,34	0,00	████████	████████	████████	████████
2017	101 434,00	101 434,00	0,00	████████	████████	████████	████████
Populacja rak piersi z przerzutami							
2016	9 058,17	9 058,17	0,00	████████	████████	████████	████████
2017	9 336,43	9 336,43	0,00	████████	████████	████████	████████
Populacja NHL							
2016	26 953,04	26 953,04	0,00	████████	████████	████████	████████
2017	27 692,91	27 692,91	0,00	████████	████████	████████	████████
Populacja RRMS lub SPMS							
2016	1 633 677,50	0,00	0,00	████████	████████	████████	████████
2017	2 971 317,44	0,00	0,00	████████	████████	████████	████████
Populacja łączna							
2016	1 770 015,05	136 337,55	0,00	████████	████████	████████	████████
2017	3 109 780,78	138 463,34	0,00	████████	████████	████████	████████

SCENARIUSZ MAKSYMALNY							
SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY				SCENARIUSZ NOWY			
Rok	Łączne koszty [PLN]	W tym koszty refundacji MTX [PLN]	W tym koszty refundacji produktu Mitoxantron-Ebewe® [PLN]	Łączne koszty [PLN]	W tym koszty refundacji MTX [PLN]	W tym koszty refundacji produktu Mitoxantron-Ebewe® [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]
Populacja AML							
2016	770 044,83	770 044,83	0,00	████████	████████	████████	████████
2017	778 546,52	778 546,52	0,00	████████	████████	████████	████████
Populacja rak piersi z przerzutami							
2016	202 293,06	202 293,06	0,00	████████	████████	████████	████████
2017	208 507,37	208 507,37	0,00	████████	████████	████████	████████
Populacja NHL							
2016	90 959,39	90 959,39	0,00	████████	████████	████████	████████
2017	93 456,28	93 456,28	0,00	████████	████████	████████	████████
Populacja RRMS lub SPMS							
2016	6 158 880,00	0,00	0,00	████████	████████	████████	████████
2017	7 971 425,28	0,00	0,00	████████	████████	████████	████████
Populacja łączna							
2016	7 222 177,29	1 063 297,29	0,00	████████	████████	████████	████████
2017	9 051 935,46	1 080 510,18	0,00	████████	████████	████████	████████

W scenariuszu minimalnym w wyniku wprowadzenia refundacji preparatu Mitoxantron-Ebewe® całkowite wydatki inkrementalne płatnika w porównaniu do wydatków inkrementalnych uzyskanych w analizie podstawowej są mniejsze:

- o ██████████ w roku 2016,

- o ██████████ w roku 2017;

W scenariuszu maksymalnym w wyniku wprowadzenia refundacji preparatu Mitoxantron-Ebewe® całkowite wydatki inkrementalne płatnika w porównaniu do wydatków inkrementalnych uzyskanych w analizie podstawowej są większe:

- o ██████████ w roku 2016,
- o ██████████ w roku 2017;

1.8. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych nie będzie powodować konsekwencji dla wydatków publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia.

Wprowadzenie rozważanej technologii nie będzie wymagało przeszkolenia personelu, opracowania nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki i nie wpłynie na związane z tym koszty. Jakość wyników uzyskiwanych przy zastosowaniu leczenia z wykorzystaniem preparatu Mitoxantron-Ebewe® nie będzie zależeć od doświadczenia wykonawców oraz ośrodka go stosującego.

Aspekty społeczne i etyczne

Ocenę aspektów społecznych i etycznych wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do produktu Mitoxantron-Ebewe® podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 48. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do rozważanej technologii	
Wpływ na koszty lub wyniki dotyczące osób innych niż stosujące rozważaną technologię oraz ich opiekunowie	brak wpływu
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	najprawdopodobniej nie
Niekwestionowana równość dostępu do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	finansowanie zapewni równy dostęp do świadczeń
Spodziewana duża korzyść dla wąskiej grupy osób / korzyść mała, ale powszechna	duża korzyść dla wąskiej grupy osób
Technologia jako odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	nie dotyczy
Technologia jako odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	nie dotyczy
Powodowanie problemów społecznych	nie powoduje problemów społecznych
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	brak
Groźba niezaakceptowania postępowania przez poszczególnych chorych	brak
Powodowanie lub zmiana stygmatyzacji	nie powoduje ani nie zmienia stygmatyzacji
Wywoływanie lęku	nie wywołuje lęku
Powodowanie dylematów moralnych	proces leczenia nie powoduje dylematów moralnych

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do rozważanej technologii

Stwarzanie problemów dotyczących płci lub rodzinnych	nie stwarza takich problemów
Obecność sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	finansowanie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi
Stwarzanie konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach	refundacja nie stwarza potrzeby dokonania zmian w prawie/przepisach
Oddziaływanie na prawa pacjenta lub prawa człowieka	refundacja nie oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka
Konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody na stosowanie technologii	Tak
Potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania przy stosowaniu technologii	stosowanie technologii nie wiąże się z koniecznością zapewnienia pacjentowi poufności postępowania
Potrzeba uwzględnienia indywidualnych preferencji pacjenta, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	Tak

1.9. Wyniki i wnioski końcowe

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji produktu Mitoxantron-Ebewe® przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ) dla dwuletniego horyzontu czasowego (lata 2016-2017).

W analizie wpływu na budżet porównano dwa scenariusze sytuacyjne: „istniejący” tj. brak refundacji produktu Mitoxantron-Ebewe® i „nowy” po wprowadzeniu refundacji preparatu Mitoxantron-Ebewe®.

1.9.1. Analiza podstawowa

W analizie podstawowej przyjęto, że preparat Mitoxantron-Ebewe® będzie refundowany w ramach *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*.

Perspektywa płatnika publicznego (budżet NFZ)

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu Mitoxantron-Ebewe® w leczeniu populacji docelowej wskazanej we wniosku refundacyjnym roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia wzrosłyby o ██████████ w 2016 roku (refundacja począwszy od stycznia 2016 roku) do ██████████ w 2017 roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: zbiorcze zestawienie zmian wydatków w poszczególnych scenariuszach

Scenariusz	Wydatki inkrementalne [PLN]	
	I rok refundacji (2016)	II rok refundacji (2017)
Analiza podstawowa	██████████	██████████
Scenariusz minimalny	██████████	██████████
Scenariusz maksymalny	██████████	██████████

1.9.2. Wnioski końcowe

Pozytywna decyzja refundacyjna przyniesie płatnikowi publicznemu oszczędności w wysokości [REDACTED] w leczeniu pacjentów onkologicznych przy równoczesnym ograniczeniu prawdopodobnych strat finansowych związanych z niedoszacowaniem wyceny hospitalizacji pacjentów z RRMS oraz SPMS poddanych leczeniu mitoksantronem (dotychczas świadczeniodawca ponosił koszt zakupu leku dla pacjentów z RRMS oraz SPMS).

2. PIŚMIENICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wniosek o objęcie refundacją leku TYSABRI (notolizumab) 300 mg koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, (...)*, Nr AOTM – OT – 4351-24/2012, grudzień 2012
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wydział Oceny Technologii Medycznych, *Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Avonex (interferon beta – 1a), we wskozoniu: leczenie stwardnienia rozsianego ze zmianą w zakresie usunięcia ograniczenie czasu leczenia do 60 miesięcy, Analizo weryfikacyjno nr: AOTM-OT-4351-4/2014, data ukończenia: 24.04.2014*
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wydział Oceny Technologii Medycznych, *Terapeutyczny Program Zdrowotny „Leczenie stwardnienia rozsianego” – Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej*, Raport Nr: AOTM-OT-431-9/2011, AOTM-OT-430-7/2011, Warszawa, wrzesień 2011
4. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
5. Analiza wpływu na budżet, *Interferon beta-1b (Betoferon®) w leczeniu długoterminowym postaci ustępująco-nowrocojącej stwardnienia rozsianego*, HealthQuest, Warszawa 2014
6. Bennet J., *A randomized multicenter trial comparing Mitoxantrone, cyclophosphamide, and fluorouracil with doxorubicin, cyclophosphamide, and fluorouracil in the therapy of metastatic breast carcinoma*, Journal of Clinical Oncology, vol. 6, no 10 (October), 1988, p. 1611-1620
7. Cancer Research UK, *Breast cancer survival statistics*, <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/breast/survival/breast-cancer-survival-statistics#source6>, dostęp 27.04.2015 r.
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Mitoxantron-Ebewe, 2mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji – udostępniona przez producenta leku
9. Dane IMS dostarczone przez producenta leku Mitoxantron-Ebewe®, data on file
10. Didkowska J., Wojciechowska U., *Liczba chorych no nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku - chorobowość 5-letnio*, Nowotwory Journal of Oncology 2011, vol. 61, nr 4, s. 332-335
11. Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W., *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2012 roku*, Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej – Curie, <http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Biul2012net.pdf>, dostęp 2.03.2015
12. Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W., *Prognozy zachorowalności i umieralności no nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku*, Narodowy Program Zwalczania Chorób Nowotworowych, Warszawa 2009
13. Dyczka J., *Systemowe leczenie rozsianego raka piersi bez nodekspresji HER2*, Curr. Gynecol. Oncol. 2011, 9(4), p. 238-244
14. Główny Urząd statystyczny, prognoza na lata 2014-2050, <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Prognoza.aspx>, dostęp: 22.05.2015r.
15. GU5, Narodowy Spis Powszechny 2011, <http://stat.gov.pl/spisy-powszechne/nsp-2011/nsp-2011-wyniki/>, dostęp 22.05.2015r.
16. Guzik A., Kwolek A., *Częstość występowania i rozmieszczenie stwardnienia rozsianego w Polsce i no świecie*, Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego i Narodowego Instytutu Leków w Warszawie, Rzeszów 2015, 1, 55-62
17. Hartung H-P et al., *Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: o placebo-controlled, double-blind, randomized, multicentre trial*, The Lancet, vol. 360, December 21/28, 2002
18. Holowiecki J et al., *Addition of cladribine to dounorubicin ond cytarobine increases complete remission rote after o single course of induction treatment in ocute myeloid leukemia. Multicenter, phose III study*, Leukemia 2004, 18, p. 989-997
19. Informator o umowach NFZ, <http://nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/>
20. Interpelacja nr 4933 – tekst <http://search.sejm.gov.pl/SejmSearch/?StartSite>
21. Interpelacja nr 4933- tekst odpowiedzi <http://search.sejm.gov.pl/SejmSearch/?StartSite>
22. Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/raporty/>, dostęp: 17.04.2015 r.
23. Krzyżak M. et al., *Stopień zoowonsowonio raka piersi wśród kobiet w województwie podlaskim w lotoch 2001-2002 - bodonio populacyjne*, Probl Hig Epidemiol 2010, 91(1), s. 83-86
24. Kułakowska A., *Selected aspects of the epidemiology of multiple sclerosis in Poland – o multicentre pilot study*, Neurologia i Neurochirurgia Polska 2010, 44 (5), s. 443 – 452

27. Łobińska A. *Wybrane epidemiologiczne aspekty stwardnienia rozsianego w populacji miasta Lublina*, Neurologia i Neurochirurgia Polska 2004, 38, 5, s. 361-366
 28. Ministerstwo Zdrowia, *Norodowy program leczenia chorych ze stwardnieniem rozszonym no loto 2006 - 2008*
 29. Mitoxantrone, IARC Monographs vol. 76, [<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol76/>], dostęp 14.05.2015r.
 30. National Institute for Clinical Excellence, *Costing template for early and locally advanced breast cancer and advanced breast cancer* [<https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/resources/advanced-breast-cancer-costing-report2>], dostęp 13.05.2015r.
-
32. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.23)
 33. Okresowe sprawozdanie z działalności NFZ za IV kwartał 2014 r. dostęp (19.05.2015r.) [<http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-42015ii,6343.html>]
 34. Orphanet – dane aktualizowane w 2014 r., http://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=519 dostęp: 17.04.2015 r.
 35. Oświadczenie złożone przez senatora Stanisława Gogacza na 34. posiedzeniu Senatu w dniu 28 maja 2009 r. wraz z uzyskaną odpowiedzią Ministra Zdrowia <http://ww2.senat.pl/k7/dok/sten/odp3334.pdf> (ostatni dostęp 23.04.2015)
 36. Pismo NFZ z dn. 25.09.2013, Pismo MZ z dn 27.11.2013 (w Evoltra (klofarabina) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10 C.92.0) - Raport ws. Oceny świadczenia opieki zdrowotnej, Raport nr: AOTM-OT-431-38/2013, Warszawa, marzec 2014)
 37. Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego, *SM w liczbach*, ostatni dostęp: 18.05.2015 [http://www.ptsr.org.pl/pl/stwardnienie_rozsiane_sm_w_liczbach,107.asp]
 38. Potemkowski A., *Analiza epidemiologiczna ogniska stwardnienia rozsianego na terenie byłego województwo szczecińskiego*, Przegląd epidemiologiczny 2001, 55, s. 331-341
 39. Potemkowski A., *Stwardnienie rozsiane w świecie i w Polsce – ocena epidemiologiczna*, Aktualności Neurologiczne 9 (2), 2009, s. 91-97
 40. Pugliatti M., et al., *The epidemiology of multiple sclerosis in Europe*, European Journal of Neurology 2006 (13), p. 700-722
 41. Rivera V. et al., *Final Results From the Registry to Evaluate Novantrone*, 25th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, September 9-12, 2009, Dusseldorf, Germany (Poster)
 42. Rivera V.M. et al., *Results from the 5-year, phase IV RENEW (Registry to Evaluate Novantrone Effects in Worsening Multiple Sclerosis) study*, BMC Neurology 2013, 13, 80
 43. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
 44. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. poz. 1520 wraz z późniejszymi zmianami)
 45. Seferyńska I., Orłowska E., Ejduk A. et al., *Epidemiologia zochorowań no ostre białoczki u ludzi dorosłych w Polsce w latach 2004-2006*, Postępy Nauk Medycznych 2007, 7-8/:268-27
 46. Seferyńska I., Warzocha K., *Raport z rejestru zochorowań no ostre białoczki u osób dorosłych w Polsce w latach 2004–2010 prowadzonego przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w imieniu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG)*, Hematologia 2014, 5(2):162-172
 47. Selmaj K., *Stwardnienie rozsiane – kryteria diagnostyczne i naturalny przebieg choroby*, Polski Przegląd Neurologiczny, 2005, tom 1, nr 3, s.99-105
 48. Syczewska-Weber K., Rucinski P., *The main challenges of Polish oncology*, Public Health Reports, September-October 2008, vol. 123
 49. Szczeklik A (red.), *Interno Szczekliko-podręcznik chorób wewnętrznych*, Medycyna Praktyczna, Kraków 2013
 50. Szewczyk K., *Epidemiologia i profilaktyka raka piersi w Rak piersi pod red. J. Kornafela*, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa 2011
 51. The Technology Assessment Unit of the McGill University Health Centre, *Should the MUHC use Mitoxantrone in the treatment of multiple sclerosis?*, Report nr 3, 2nd December, 2002
 52. Thomas S. et al., *Assessment of interferon-beta and glatiramer for the treatment of multiple sclerosis*, NHS Health Technology Assessment Programme on behalf of the National Institute for Clinical Excellence, April 2000
 53. Turbeville S. et al., *Prevalence and Incidence of Acute Myeloid Leukemia May be Higher Than Currently Accepted Estimates Among the ≥65 Year-Old Population in the United States*, Poster for 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco 2014, <https://ash.confex.com/ash/2014/webprogram/Paper72296.html> dostęp: 17.04.2015

54. US AML Backgrounder, Boehringer Ingelheim 2014,
http://us.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/us_EN/documents/Media_Press_Releases/2013/US-AML-Backgrounder_FINAL.pdf dostęp: 17.04.2015r.
55. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
56. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
57. Wierzbowska A., Czemerska M., *Ostra białaczka szpikowa u osób w wieku podeszłym*, Acta Haematologica Polonica 2013 (44), s. 75-84
58. Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W., *Wskaźniki przeżyć chorych na nowotwory złośliwe w Polsce zdiagnozowanych w latach 2000-2002*, Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2009, [http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Przezycia_Polska.pdf], dostęp 15.05.2015r.
59. Zarządzenie Nr 40/2009/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 września 2009 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii
60. Zarządzenie Nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii
61. Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.

3. SPIS TABEL

Tabela 1. Oszacowana chorobowość na mBC, AML, NHL i stwardnienie rozsiane (RRMS oraz SPMS) łącznie	10
Tabela 2. Wskazania refundacyjne dla substancji czynnej mitoksantron na podstawie Wykazu substancji czynnych zawartych w lekach sprowadzanych z zagranicy [44]	11
Tabela 3. Wskazania w rozliczaniu procedury podania leku zawierającego mitoksantron	12
Tabela 4. Oszacowana populacja pacjentów, u których można stosować mitoksantron	13
Tabela 5. Liczba nowych zachorowań i zgonów wśród osób w wieku powyżej 15 lat w latach 1999-2012 dla białaczek – ICD-10: C91-C95 (dane KRN [22])	13
Tabela 6. Oszacowanie współczynników zachorowalności dla wybranych grup wiekowych na podstawie pracy Seferyńska 2014 [46]	14
Tabela 7. Liczba nowych zachorowań na AML w latach 2013-2017 w wybranych grupach wiekowych	14
Tabela 8. Liczba zachorowań na AML w latach 1999-2017	14
Tabela 9. Wskaźniki przeżyć względnych u polskich pacjentów z białaczką szpikową w wieku 15-99 lat, zdiagnozowanych w latach 2000-2002 [S8]	15
Tabela 10. Chorobowość na AML oszacowana na podstawie Seferyńska 2014 [46]	15
Tabela 11. Dane NFZ dotyczące chorobowości na AML w latach 2010-2012	15
Tabela 12. Chorobowość na AML w latach 2015 - 2017 wg danych NFZ, estymowana za pomocą regresji logarytmicznej	16
Tabela 13. Rozkład stadiów wśród nowodiagnostowanych kobiet z rakiem piersi	16
Tabela 14. Estymacja krzywej przeżycia dla kobiet zdiagnozowanych w stadium uogólnionym raka piersi regresją wykładniczą	17
Tabela 15. Chorobowość 10-letnia dla pacjentek zdiagnozowanych w stadium IV	17
Tabela 16. Chorobowość 10-letnia dla przerzutowego raka piersi	18
Tabela 17. Odsetki osób, u których pojawiły się przerzuty w kolejnych latach od momentu diagnozy w roku (n-i)-tym	18
Tabela 18. Odsetki pacjentów z przerzutami w roku n-tym dla pacjentów zdiagnozowanych od roku do 10 lat wcześniej ..	19
Tabela 19. Chorobowość 10-letnia u kobiet dla przerzutowego raka piersi wyznaczona na podstawie schematu NICE [30]	19
Tabela 20. Rozkład stadiów wśród nowodiagnostowanych mężczyzn z rakiem piersi	19
Tabela 21. Chorobowość 10-letnia u mężczyzn dla przerzutowego raka piersi wyznaczona na podstawie schematu NICE [30]	20
Tabela 22. Chorobowość 10-letnia dla przerzutowego raka piersi wyznaczona na podstawie schematu NICE [30] (kobiety i mężczyźni łącznie)	20
Tabela 23. Liczba zachorowań na chłoniaki nieziarnicze (ICD-10: C82-C85) w latach 1999-2020	20
Tabela 24. Estymacja krzywej przeżycia dla NHL za pomocą regresji wykładniczej	21
Tabela 25. Chorobowość 10-letnia – NHL	21
Tabela 26. Rozpowszechnienie stwardnienia rozsianego w polskiej populacji w 2014r.	22
Tabela 27. Oszacowanie populacji chorych na MS w Polsce w 2015-2017 r.	22
Tabela 28. Oszacowanie odsetka chorych na SPMS lub RRMS wśród chorych na MS	22
Tabela 29. Oszacowanie populacji chorych na SPMS lub RRMS w Polsce w 2015 r. (na podstawie tabeli Tabela 28 oraz danych GUS [14])	23
Tabela 30. Oszacowanie populacji, w której w latach 2013-2014 były stosowane leki zawierające mitoksantron	24
Tabela 31. Liczebność populacji osób leczonych mitoksantronem na AML	24
Tabela 32. Oszacowanie odsetków osób leczonych mitoksantronem w wybranych subpopulacjach	24

Tabela 33. Oszacowanie populacji, w której w latach 2015-2017 będzie stosowało się leki zawierające mitoksantron	25
Tabela 34. Oszacowanie populacji chorych na M5 w Polsce w 2014 r., którzy byli leczeni lekami zawierającymi mitoksantron	26
Tabela 35. Oszacowanie populacji chorych na M5, u których będą stosowane leki zawierające mitoksantron	27
Tabela 36. Oszacowanie populacji, w której w latach 2015-2017 będą stosowane leki zawierające mitoksantron	27
Tabela 37. Zestawienie oszacowań liczebności populacji	27
Tabela 38. Prognozowana liczebność populacji docelowej leczonej mitoksantronem w latach 2015-2017	28
Tabela 39. Udziały w rynku – scenariusz „istniejący”	28
Tabela 40. Udziały w rynku – scenariusz „nowy”	29
Tabela 41. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu Mitoxantron-Ebewe®	29
Tabela 42. Kalkulacja kosztów stosowania produktu Mitoxantron-Ebewe® (dotyczy scenariusza nowego) oraz innych produktów zawierających substancję mitoksantron (dotyczy scenariusza istniejącego) w ramach chemioterapii w przeliczeniu na 1 cykl leczenia	31
Tabela 43. Zużycie zasobów	33
Tabela 44. Wpływ refundacji produktu Mitoxantron-Ebewe® na budżet NFZ – wyniki analizy podstawowej z perspektywy płatnika publicznego	33
Tabela 45. Liczebność populacji przyjęta w poszczególnych scenariuszach	34
Tabela 46. Wartości parametrów wybrane w scenariuszach skrajnych	35
Tabela 47. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – perspektywa NFZ	36
Tabela 48. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych	38
Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: zbiorcze zestawienie zmian wydatków w poszczególnych scenariuszach	39