

Analiza wpływu na system ochrony
zdrowia dla produktu leczniczego
Trisenox[®] (trójtlenek arsenu)
stosowanego w leczeniu dorosłych
pacjentów z ostrą białaczką
promielocytową (APL) z niskim
lub pośrednim ryzykiem

Instytut Arcana

Ul. Plk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, marzec 2017



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. Populacja	8
1.2.2. Perspektywa	8
1.2.3. Horyzont czasowy	9
1.2.4. Porównywane scenariusze	9
1.2.5. Dyskontowanie	9
1.2.6. Współczynnik compliance	9
1.3. OSZACOWANIE POPULACJI	10
1.3.1. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	10
1.3.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku o refundację produktu leczniczego Trisenox®	16
1.3.3. Populacja, w której Trisenox® jest obecnie stosowany	17
1.3.4. Oszacowanie liczebności populacji – zestawienie	17
1.4. UDZIAŁY W RYNKU	18
1.4.1. Scenariusz „istniejący”	18
1.4.2. Scenariusz „nowy”	18
1.5. KOSZTY	18
█ █	19
1.5.2. Koszty kwasu all-trans retinowego (ATRA)	19
1.5.3. Koszty chemioterapii	20
1.5.4. Dawkowanie schematów ATO+ATRA vs ATRA+chemioterapia (AIDA)	22
1.5.5. Koszty podania leków	23
1.5.6. Koszty diagnostyki i monitorowania terapii	24
1.5.7. Koszty przeszczepu (autoSCT / alloSCT)	24
1.5.8. Koszt leczenia „ratunkowego”	25
1.5.9. Koszty leczenia działań niepożądanych (SAEs)	25
█ █	25
█ █	26
1.8. ZUŻYCIE ZASOBÓW	26
1.9. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	26
1.9.1. Analiza podstawowa	26
1.9.2. Analiza scenariuszy skrajnych	28
1.9.2.1. Założenia analizy scenariuszy skrajnych	28
1.9.2.2. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych	28
1.10. WPŁYW NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	29
1.11. WYNIKI I WNIOSKI KOŃCOWE	31
1.11.1. Analiza podstawowa	31

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

1.11.2.	Wnioski końcowe	32
2.	PIŚMIENNICTWO.....	33
3.	SPIS TABEL	36
4.	SPIS WYKRESÓW I RYSUNKÓW	37

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Zakres prac
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]

Data zakończenia analizy: 13 marca 2017 r.

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

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Plk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy:

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

INDEKS SKRÓTÓW

AML	Ostra białaczka szpikowa (ang acute myeloid leukaemia)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APL	Ostra białaczka promielocytowa (ang. acute promyelocytic leukaemia)
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
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)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PICOS	Populacja (ang. Population), interwencja (ang. Intervention), komparator (ang. Comparator), wyniki zdrowotne (ang. Outomes), typ badania (ang. Study)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

STRESZCZENIE

Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji produktu Trisenox® (trójtlenek arsenu; ATO) w indukcji remisji i konsolidacji u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową (ang. Acute Promyelocytic Leucaemia, APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem (liczba białych krwinek $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) w skojarzeniu z kwasem all-trans-retynowym (ang. all-trans-retinoic acid, ATRA), charakteryzującą się translokacją t (15; 17) i(lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR-alfa).

Metodyka i założenia

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego refundacji produktu leczniczego Trisenox® w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL). Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel (kalkulator *BIA_Trisenox.xlsm* dołączony do niniejszej analizy).

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji produktu leczniczego Trisenox® przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia) w horyzoncie pięcioletnim (listopad 2017 – październik 2022). W ramach chemioterapii pacjent otrzymuje leki nieodpłatnie, stąd perspektywa wspólna (płatnik publiczny + pacjent) obejmująca koszty z perspektywy pacjenta nie została uwzględniona.

W raporcie porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- Scenariusza „istniejącego”, w którym produkt Trisenox® nie jest refundowany w ramach chemioterapii w **populacji docelowej** nowo zdiagnozowanych dorosłych pacjentów z **APL** niskiego /pośredniego ryzyka. Aktualnie rozpatrywany produkt jest refundowany u dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym APL oraz u dzieci z APL.
- Scenariusza „nowego”, zakładającego uzyskanie przez produkt Trisenox® dodatkowego wskazania refundacyjnego w ramach chemioterapii w rozważanej populacji docelowej nowo zdiagnozowanych dorosłych pacjentów z **APL** niskiego / pośredniego ryzyka.

Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu Trisenox® w leczeniu nowo zdiagnozowanych pacjentów z APL z niskim lub pośrednim ryzykiem roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na uwzględnione w analizie leki zwiększyłyby się o około **4,45 mln PLN** w I roku refundacji (refundacja począwszy od listopada 2017 roku) w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”. W kolejnych latach refundacji z uwagi na korzystny wpływ leczenia z użyciem produktu Trisenox® na ograniczenie nawrotów choroby, inkrementalne wydatki płatnika publicznego systematycznie zmniejszałyby się (o około **0,52 mln PLN** rocznie) do poziomu około **2,36 mln PLN** w V roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

Wnioski końcowe

Wprowadzenie refundacji produktu Trisenox® w grupie dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową z niskim lub pośrednim ryzykiem umożliwi dostęp do optymalnej opcji terapeutycznej i tym samym przyczyni się do poprawy wyników leczenia.

1. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

1.1. Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji produktu Trisenox® (trójtlenek arsenu; ATO) w indukcji remisji i konsolidacji u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową (ang. Acute Promyelocytic Leucaemia, APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem (liczba białych krwinek $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) w skojarzeniu z kwasem all-trans-retynowym (ang. all-trans-retinoic acid, ATRA), charakteryzującą się translokacją t (15; 17) i(lub) obecnością genu PML/RAR-alfa (ang. Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR-alfa). Wnioskowanym wskazaniem jest indukcja remisji i konsolidacja ostrej białaczki promielocytowej (ang. Acute Promyelocytic Leucaemia–APL), charakteryzującej się translokacją t(15; 17) i/lub obecnością genu fuzyjnego PML/RAR-alfa (ang. Pro-Myelocytic Leukaemia /Retinoic-Acid Receptor–alpha).

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Teva Pharmaceuticals Polska sp. z o.o.

1.2. Metodyka i założenia

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego refundacji produktu leczniczego Trisenox® w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL). Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel (kalkulator *BIA_Trisenox.xlsm* dołączony do niniejszej analizy). W kalkulatorze nie zastosowano zaokrągleń, natomiast w dokumencie Microsoft® Office Word przedstawiono wartości zaokrąglone (z zaokrągleniami do wyświetlanej dokładności).

1.2.1. Populacja

Wnioskowaną populację docelową dla produktu Trisenox® stanowią osoby dorosłe z:

- nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową (ang. Acute Promyelocytic Leucaemia, APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem (liczba białych krwinek $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) w skojarzeniu z kwasem all-trans-retynowym (ang. all-trans-retinoic acid, ATRA) charakteryzującą się translokacją t (15; 17) i(lub) obecnością genu PML/RAR-alfa (ang. Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR-alfa).

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym przedmiotowego produktu leczniczego [12].

Szczegółowy opis oszacowania populacji zamieszczono w rozdziale 1.3.

1.2.2. Perspektywa

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji produktu leczniczego Trisenox® przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia). W ramach chemioterapii pacjent otrzymuje leki nieodpłatnie, stąd perspektywa wspólna (płatnik publiczny + pacjent), obejmująca także koszty z perspektywy pacjenta, nie została uwzględniona.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

1.2.3. Horyzont czasowy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia refundacji we wnioskowanym wskazaniu produktu leczniczego Trisenox® przeprowadzono dla pięcioletniego horyzontu czasowego (okres listopad 2017 – październik 2022). Zgodnie z art. 31 ust. 4 ustawy refundacyjnej [35]: „Wniosek, o którym mowa w art. 24 ust. 1 pkt 1, albo wniosek o ponowne rozpatrzenie sprawy dotyczący tego wniosku, rozpatruje się w terminie 180 dni, z tym że w przypadku konieczności uzupełnienia danych niezbędnych do rozpatrzenia wniosku, bieg tego terminu ulega zawieszeniu do dnia otrzymania uzupełnienia danych albo do dnia upływu terminu uzupełnienia wniosku.”, stąd prawdopodobny termin ewentualnej pozytywnej decyzji refundacyjnej przypada na październikowe obwieszczenie Ministra Zdrowia (tj. refundacja od 01 listopada 2017 roku).

1.2.4. Porównywane scenariusze

W wariantcie podstawowym analizy wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- Scenariusza „istniejącego”, w którym produkt Trisenox® nie jest refundowany w ramach chemioterapii w **populacji docelowej** nowo zdiagnozowanych dorosłych pacjentów z **APL** niskiego / pośredniego ryzyka. Aktualnie rozpatrywany produkt jest refundowany u dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym APL oraz u dzieci z APL.
- Scenariusza „nowego”, zakładającego uzyskanie przez produkt Trisenox® dodatkowego wskazania refundacyjnego w ramach chemioterapii w rozważanej populacji docelowej nowo zdiagnozowanych dorosłych pacjentów z **APL** niskiego / pośredniego ryzyka.

W analizie oszacowano bezwzględną oraz procentową zmianę kosztów płatnika wynikającą z objęcia refundacją preparatu Trisenox® w dodatkowym wskazaniu. Ponieważ pacjent nie ponosi żadnych wydatków związanych z otrzymywaniem leków w ramach chemioterapii, perspektywa wspólna nie została uwzględniona. Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy scenariuszy skrajnych – scenariusza minimalnego i maksymalnego.

1.2.5. 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 [1].

1.2.6. Współczynnik *compliance*

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Trisenox® [12] może być podawany wyłącznie pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu ostrych białaczek. Ponadto pacjenci muszą być hospitalizowani podczas rozpoczęcia leczenia w związku z objawami choroby oraz w celu zapewnienia odpowiedniego monitorowania [12]. W związku z tym w analizie przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 100% (tj. pełne przestrzeganie zalecanego dawkowania).

1.3. Oszacowanie populacji

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

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) Trisenox® (trójtlenek arsenu; ATO) [12] jest wskazany do indukcji remisji i konsolidacji u dorosłych pacjentów z:

- nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową (ang. Acute Promyelocytic Leucaemia, **APL**) z niskim lub pośrednim ryzykiem (liczba białych krwinek $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) w skojarzeniu z kwasem all-trans- retynowym (ang. all-trans-retinoic acid, **ATRA**),
- nawracającą/oporną na leczenie ostrą białaczką promielocytową (**APL**) (wcześniejsze leczenie powinno obejmować stosowanie retynoidu i chemioterapii),

charakteryzującą się translokacją t(15; 17) i(lub) obecnością genu **PML/RAR-alfa** (ang. Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR-alfa).

Nie badano współczynnika odpowiedzi innych podtypów ostrych białacek pochodzenia szpikowego na trójtlenek arsenu [12].

APL z translokacją t(15;17)(q22,q21), w wyniku której powstaje gen fuzyjny **PML/RAR-alfa**, jest uważana za klasyczną postać choroby i występuje u 98% pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (Podhorecka 2013 [28]). W pracy Wierzbowska 2013 [34] autorzy podają, że translokacja t(15;17) leży u podstaw ponad 95% przypadków zachorowań na **APL**, natomiast Szczeklik 2015 [16] wskazuje 90% odsetek translokacji t(15;17)(q22,q21) i onkogenu PML1-RARA. W ramach niniejszej analizy BIA zdecydowano się na podejście wysoce konserwatywne zakładające, że APL z translokacją t(15;17)(q22,q21) i(lub) obecnością genu **PML/RAR-alfa** występuje u **100%** chorych.

Zgodnie z Opinią Rady Przejrzystości nr 320/2016 z dnia 7 listopada 2016 roku [27] w sprawie objęcia refundacją leku Trisenox® we wskazaniach odmiennych niż określone w charakterystyce produktu leczniczego [12], preparat ten może być stosowany u osób w wieku poniżej 18 roku życia z rozpoznaniem ostrej białaczki promielocytowej, charakteryzującej się translokacją t(15; 17) i(lub) obecnością genu PML/RAR-alfa. Dodatkowo od 01 stycznia 2017 roku [26] produkt Trisenox® uzyskał refundację w wyżej wymienionej subpopulacji dzieci z APL, stąd w dalszych obliczeniach uwzględniono nowe wskazanie refundacyjne [26].

W oparciu o analizę weryfikacyjną AOTMiT [37] ostro białaczka promielocytowa należy do chorób rzadkich i stanowi około 5-8% wszystkich ostrych białacek szpikowych, stąd w analizie podstawowej uwzględniono średni wskaźnik występowania APL (**6,5%** = średnia z zakresu 5-8%), a w ramach analizy scenariuszy skrajnych odpowiednio minimalną (5%) i maksymalną (8%) wartość. W celu wyznaczenia liczby nowodiagnostowanych chorych z APL wykorzystano dane z Krajowego Rejestru Nowotworów [18] dostarczające informacji o zachorowaniach i zgonach z powodu białacek szpikowych (ICD-10: C92) z podziałem na płeć dla populacji w wieku powyżej 15 lat.

Tabela 1. Białaczki szpikowe – zachorowania i zgony dla populacji w wieku powyżej 15 lat

Rok	Zachorowania			Zgony		
	Mężczyźni	Kobiety	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Ogółem
1999	437	401	838	517	440	957
2000	460	406	866	537	484	1 021
2001	425	439	864	610	544	1 154
2002	453	408	861	576	514	1 090

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

Rok	Zachorowania			Zgony		
	Mężczyźni	Kobiety	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Ogółem
2003	555	524	1 079	608	575	1 183
2004	581	496	1 077	587	564	1 151
2005	535	496	1 031	595	573	1 168
2006	503	505	1 008	605	615	1 220
2007	507	490	997	653	552	1 205
2008	510	475	985	631	547	1 178
2009	512	463	975	619	587	1 206
2010	517	500	1 017	621	569	1 190
2011	550	543	1 093	657	602	1 259
2012	607	543	1 150	655	571	1 226
2013	609	556	1 165	654	585	1 239
2014	655	581	1 236	723	611	1 334

Należy zauważyć, iż powyższe dane KRN [18] przedstawiają łącznie białaczki ostre (AML, ang. acute myeloid leukaemia) i przewlekłe [33], stąd w oparciu o Rejestr Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych [33] (utworzony w 2003 roku w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie zgodnie z ustaleniami Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych – PALG) wyznaczano odsetek pacjentów z AML wśród nowodiagnozowanych chorych z białaczką szpikową (ICD-10: C92).

Tabela 2. Nowe zachorowania na AML w okresie 2004-2010 [33]

Rok	Liczba chorych na białaczki szpikowe KRN [18]	Liczba chorych na AML [33]	Odsetek AML wśród białaczek szpikowych*
2004	1 077	559	51,90%
2005	1 031	558	54,12%
2006	1 008	647	64,19%
2007	997	526	52,76%
2008	985	587	59,59%
2009	975	558	57,23%
2010	1 017	424	41,69%
Średnia (min; max)			54,50% (41,69%; 64,19%)

* Obliczono, jako iloraz liczby chorych z AML (trzecia kolumna) oraz liczby nowodiagnozowanych białaczek szpikowych w danym roku (druga kolumna)

W analizie wykorzystano średni wskaźnik (54,50%) określający odsetek AML wśród wszystkich białaczek szpikowych (patrz Tabela 2). Analogiczne wyliczenia w oparciu o publikację Seferyńska 2014 [33] przeprowadzono w analizie BIA dla produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe [9]. Bazując na danych KRN [18] oraz przyjętym wskaźniku występowania AML, metodą regresji linowej oszacowano liczbę nowych chorych na AML w latach horyzontu czasowego analizy, a następnie przeprowadzono prognozę liczebności populacji chorych z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową.

Tabela 3. Oszacowanie liczebności populacji chorych z nowo zdiagnozowaną APL w okresie horyzontu czasowego analizy

Rok	Liczba chorych z białaczką szpikową*	Liczba chorych na AML**	Liczba chorych na APL***
2015	1 190	649	42
2016	1 211	660	43

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

Rok	Liczba chorych z białaczką szpikową*	Liczba chorych na AML**	Liczba chorych na APL***
2017	1 231	671	44
2018	1 252	682	44
2019	1 272	693	45
2020	1 293	705	46
2021	1 314	716	47
2022	1 334	727	47
Prognozowana liczba nowodiagnostowanych chorych z APL w okresie horyzontu czasowego analizy[^]			
listopad 2017 – październik 2018			44
listopad 2018 – październik 2019			45
listopad 2019 – październik 2020			46
listopad 2020 – październik 2021			46
listopad 2021 – październik 2022			47

* Prognoza metodą regresji linowej w oparciu o dane KRN [18]

** Obliczono, jako iloczyn przyjętego wskaźnika występowania AML (54,50%) oraz liczby nowodiagnostowanych chorych z białaczką szpikową

*** Obliczono, jako iloczyn przyjętego wskaźnika występowania APL (6,5%) oraz liczby nowodiagnostowanych chorych z AML

[^] Wyznaczono, jako średnia ważona liczbą dni z poszczególnych prognoz rocznych (np. 61/365 x liczba ludności w 2017 roku + 304/365 x liczba ludności w roku 2018 odpowiada okresowi listopad 2017 – październik 2018)

Należy zauważyć, iż przyjmując, analogicznie jak autorzy analizy BIA z 2012 roku dla produktu Trisenox® [34], wskaźnik 3,7% występowania APL wśród chorych z białaczką szpikową otrzymano zbliżoną (około 46-49 pacjentów / rok) prognozę liczby nowych przypadków APL.

Zgodnie z Opinią Rady Przejrzystości nr 320/2016 [27] oraz aktualnym Obwieszczeniem MZ [25] produkt leczniczy Trisenox® można stosować poza wskazaniem rejestracyjnymi w leczeniu APL u dzieci. W celu oszacowania liczebności populacji osób poniżej 18 roku życia z rozpoznaniem ostrej białaczki promielocytowej przeprowadzono analogiczne obliczenia (patrz Tabela 4), jak dla populacji docelowej, z których wynika, że w skali roku występuje średnio 1 nowy przypadek zachorowania na APL wśród dzieci.

Tabela 4. Oszacowanie liczebności populacji dzieci (<15 roku życia) z nowo zdiagnozowaną APL w okresie horyzontu czasowego analizy

Rok	Liczba chorych z białaczką szpikową*	Liczba chorych na AML**	Liczba chorych na APL***
1999	34	19	1
2000	24	13	1
2001	35	19	1
2002	34	19	1
2003	51	28	2
2004	36	20	1
2005	39	21	1
2006	38	21	1
2007	34	19	1
2008	30	16	1
2009	47	26	2
2010	43	23	2
2011	32	17	1

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

Rok	Liczba chorych z białaczką szpikową*	Liczba chorych na AML**	Liczba chorych na APL***
2012	39	21	1
2013	30	16	1
2014	40	22	1
2014	39	21	1
Prognoza metodą regresji linowej w oparciu o dane KRN [18]			
2015	39	21	1
2016	39	21	1
2017	39	21	1
2018	40	22	1
2019	40	22	1
2020	40	22	1
2021	40	22	1
2022	41	22	1
Prognozowana liczba nowodiagnozowanych chorych z APL w okresie horyzontu czasowego analizy[^]			
listopad 2017 – październik 2018			1
listopad 2018 – październik 2019			1
listopad 2019 – październik 2020			1
listopad 2020 – październik 2021			1
listopad 2021 – październik 2022			1

* Prognoza metodą regresji linowej w oparciu o dane KRN [18] – dla populacji dzieci w wieku poniżej 15 lat (dzieci w wieku 15-17 lat zostały uwzględnione w obliczeniach dla populacji osób dorosłych – patrz Tabela 1 oraz Tabela 3)

** Obliczono, jako iloczyn przyjętego wskaźnika występowania AML (54,50% – identyczny jak dla osób dorosłych) oraz liczby nowodiagnozowanych dzieci z białaczką szpikową

*** Obliczono, jako iloczyn przyjętego wskaźnika występowania APL (6,5%) oraz liczby nowodiagnozowanych dzieci z AML

[^] Wyznaczono, jako średnia ważona liczbą dni z poszczególnych prognoz rocznych (np. 61/365 x liczba ludności w 2017 roku + 304/365 x liczba ludności w roku 2018 odpowiada okresowi listopad 2017 – październik 2018)

W celu oszacowania pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie ostrą białaczką promielocytową wykorzystano:

- Krzywą przeżycia (patrz Wykres 1) skonstruowaną w oparciu o pracę Hołowiecka-Goral 2007 [14]:
 - 1-roczone przeżycie dla pacjentów z APL wynosi **76%** (wartość odczytana za pomocą programu Digitize-Pro)
 - przeżycie 5-letnie równe jest **66%** (wartość podana w publikacji [14]). Szczegółowe obliczenia zamieszczono w kalkulatorze **BIA_Trisenox.xlsm** stanowiącym integralną część niniejszej analizy.
- Odsetek chorych z nawracającą/oporną APL (**15%**) w oparciu o BIA z roku 2012 dla produktu Trisenox® [34]

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

Wykres 1. Prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia dla chorych z APL

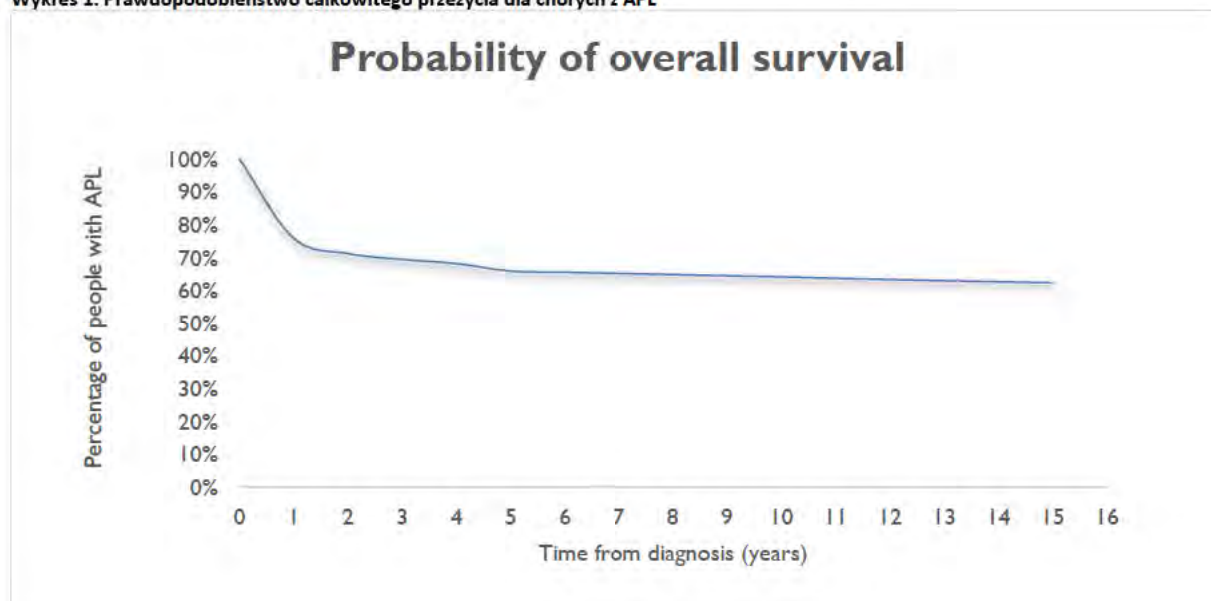


Tabela 5. Oszacowanie liczebności populacji pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie ostrą białaczką promielocytową

Rok	Łączna liczba chorych na APL*	W tym chorzy z nawracającą/oporną na leczenie APL**
2014	281	42
2015	285	43
2016	286	43
2017	293	44
2018	298	45
2019	304	46
2020	316	47
2021	321	48
2022	326	49
Prognoza liczebności pacjentów z APL w latach horyzontu czasowego analizy		
listopad 2017 – październik 2018	297	45
listopad 2018 – październik 2019	303	45
listopad 2019 – październik 2020	314	47
listopad 2020 – październik 2021	320	48
listopad 2021 – październik 2022	325	49

* Obliczono, jako chorobowość 10-letnia zgodnie z przyjętymi prawdopodobieństwami przeżycia (patrz Wykres 1) oraz prognozowaną liczbę nowych przypadków APL (patrz Tabela 3 oraz Tabela 4)

** Wyznaczono, jako 15% łącznej liczby chorych z APL

Należy, zauważyć, iż wyznaczona liczebność chorych z nawrotową/oporną APL jest zbliżona do przedstawionej przez eksperta AOTMiT (około 50-60 chorych z **czego około 10 osób wymagałoby leczenia ATO**) [37]. Niemniej jednak pozostali dwaj eksperci AOTMiT [31] wskazali na 4-5 przypadków opornej/nawrotowej APL rocznie, zaś autorzy analizy BIA z 2011 roku dla Trisenox® [31] wskazali na 6 przypadków opornej/nawrotowej APL/rocznie wymagających leczenia ATO.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

Na podstawie powyższych oszacowań (patrz Tabela 4 – Tabela 5) oraz prognozowanej liczebności populacji docelowej (patrz Tabela 9) maksymalna liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana oscyluje w zakresie **90-97** osób w skali roku (uwzględniono nowe przypadki APL łącznie z pacjentami wysokiego ryzyka oraz chorych z nawracającą/oporną APL; patrz badanie AML17 Burnett 2015 [10]).

Tabela 6. Oszacowanie liczebności populacji pacjentów u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Rok	Nawracająca / oporna na leczenie APL	APL u dzieci	APL nowo zdiagnozowani	W tym nowo zdiagnozowani APL niskiego lub pośredniego ryzyka	Łącznie chorzy z APL wymagający intensywnego leczenia*	Łącznie chorzy z APL kwalifikujący się do leczenia ATO**
listopad 2017 – październik 2018	45	1	44	34	90	80
listopad 2018 – październik 2019	45	1	45	34	92	81
listopad 2019 – październik 2020	47	1	46	35	94	83
listopad 2020 – październik 2021	48	1	46	36	96	85
listopad 2021 – październik 2022	49	1	47	36	97	86

* Populacja chorych z APL obejmująca nowozdiagnozowanych chorych (w tym chorych z wysokim ryzykiem) oraz pacjentów z oporną nawrotową APL (=suma wartości z 2, 3 oraz 4 kolumny w powyższej tabeli)

** Populacja spełniająca kryteria kwalifikacji do leczenia ATO zgodnie z ChPL [12] oraz w oparciu o refundowane wskazanie pozarejestryjne u dzieci [25] (= suma wartości z 2, 3 oraz 5 kolumny w powyższej tabeli)

Równocześnie w oparciu o dane NFZ przedstawione w raporcie AOTMiT [31] w latach 2010-2011 chorych z APL (rozpoznanie główne lub współwystępujące APL: ICD-10: C92.4) leczonych ATRA było odpowiednio **96** oraz **58** osób, co potwierdza prawdziwość przedstawionych powyżej oszacowań wskazujących na **około 90-97** przypadków APL w skali roku wymagające leczenia ATRA i tym samym potencjalnie kwalifikujących się do leczenia ATO (z uwzględnieniem chorych z wysokim ryzykiem wśród nowozdiagnozowanych; patrz badanie AML17 Burnett 2015 [10]).

Ponadto w oparciu o dane sprzedażowe NFZ [2] z okresu ostatnich 4 lat przy założeniu średnio 80 dni leczenia ATRA (tretinoin) na pacjenta/rok (=35 dni indukcji oraz 3 cykle po 15 dni konsolidacji ATRA) w dawce 45 mg/m²/dzień oraz średniej powierzchni ciała pacjenta na poziomie **1,73 m²** [37] oszacowano liczbę pacjentów leczonych ATRA w poszczególnych latach (około **50-62** osoby rocznie). Obliczenia dla roku 2016 przeprowadzono dla okresu styczeń-wrzesień. Szczegółowe wyniki zawiera Tabela 7.

Tabela 7. Oszacowanie liczebności pacjentów wymagających leczenia ATRA w oparciu o dane sprzedażowe NFZ [2]

Rok	Liczba sprzedanych opakowań	Ilość substancji [mg]	Liczba „pacjentoterapii”*
2013	342,98	342 980	55
2014	313,96	313 960	50
2015	388,28	388 280	62
2016	314,99	314 990	51

* Obliczono, jako iloraz łącznego zużycia leku w danym okresie oraz średniego zużycia w skali roku na pacjenta na poziomie **6 228 mg** (= 80 dni x 45 mg/m² x 1,73 m²)

Na podstawie powyższych informacji należy zauważyć, iż maksymalna liczebność populacji chorych, u których wnioskowana technologia może być zastosowana oscyluje w zakresie **90-97 osób** w skali roku (patrz Tabela 6).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

1.3.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku o refundację produktu leczniczego Trisenox®

Wnioskowaną populacją docelową dla produktu Trisenox® stanowią osoby dorosłe z:

- nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową (ang. Acute Promyelocytic Leucaemia, **APL**) z niskim lub pośrednim ryzykiem (liczba białych krwinek $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) w skojarzeniu z kwasem all-trans- retynowym (ang. all-trans-retinoic acid, **ATRA**),

charakteryzującą się translokacją t (15; 17) i(lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR-alfa).

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych przedmiotowego produktu leczniczego [12].

W celu wyznaczenia liczebności populacji docelowej oparto się na wyznaczonej w rozdziale 1.3.1 liczbie nowodiagnostowanych chorych z APL (patrz Tabela 3) oraz odsetku chorych z niskim lub pośrednim ryzykiem (liczba białych krwinek $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) w badaniach obserwacyjnych (patrz Tabela 8).

Tabela 8. Odsetek pacjentów z APL z niskim lub pośrednim ryzykiem (liczba białych krwinek $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$)

Publikacja	Liczba pacjentów z APL	Liczba pacjentów z APL niskiego lub pośredniego ryzyka	%
Burnett 2015 [10]	235	178	76%
Powell 2010 [29]	481	368	77%
Sanz 2000 [32]	217	168	77%
Zhu 2016 [41]	265	203	77%
Średnia			77%

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku o refundację produktu leczniczego Trisenox® dla przyjętego w analizie horyzontu czasowego.

Tabela 9. Oszacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku o refundację produktu leczniczego Trisenox® w latach horyzontu czasowego analizy

Rok	Liczba nowych chorych na APL	W tym chorzy z grupy niskiego/pośredniego ryzyka (populacja docelowa)
listopad 2017 – październik 2018	44	34
listopad 2018 – październik 2019	45	34
listopad 2019 – październik 2020	46	35
listopad 2020 – październik 2021	46	36
listopad 2021 – październik 2022	47	36

Ponadto w ramach wyszukiwania analiz ekonomicznych [24] zidentyfikowano analizę wpływu na system ochrony zdrowia (BIA) Kruse 2015 [19], w której autorzy przyjęli, że we włoskiej populacji pacjentów z **APL** odsetek przypadków zakwalifikowanych do grupy z **niskim lub pośrednim ryzykiem** wynosił **71%**. Dodatkowo w wielośrodkowej, retrospektywnej analizie wyników leczenia APL w Polsce w latach 1993-2005 [14] tylko **61,7%** (=50/81) chorych należało do grupy niskiego lub pośredniego ryzyka, stąd oszacowaną liczbę nowo zdiagnozowanych chorych z niskim/pośrednim ryzykiem (patrz Tabela 9) należy traktować jako maksymalne wartości. W ramach scenariusza minimalnego rozważono **61,7%** odsetek chorych z niskim/pośrednim ryzykiem.

1.3.3. Populacja, w której Trisenox® jest obecnie stosowany

Trisenox® jest obecnie stosowany u dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką promielocytową (refundację u dzieci z APL uzyskał dopiero od 01 stycznia 2017 roku [26], stąd w danych NFZ [2] brak zużycia leku w subpopulacji dzieci). Populację pacjentów, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana oszacowano na podstawie danych o liczbie sprzedanych opakowań od początku okresu refundacji produktu leczniczego Trisenox® (tj. 01.03.2013) do sierpnia 2016 r. włącznie [2]. Zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL [12] w leczeniu indukującym remisję Trisenox® „należy podawać we wlewie dożylnym w stałej dawce 0,15 mg/kg mc./dobę codziennie aż do osiągnięcia remisji w obrazie szpiku kostnego (poniżej 5% blastów obecnych w komórkowym szpiku kostnym bez śladów obecności komórek białaczkowych). Jeśli nie uzyskano remisji w obrazie szpiku kostnego do 50 dnia leczenia, należy przerwać podawanie. Leczenie konsolidujące należy rozpocząć od 3 do 4 tygodni po zakończeniu leczenia indukującego. Trisenox® należy podawać dożylnie w dawce 0,15 mg/kg m.c./dobę, 25 dawek przez 5 dni w tygodniu z dwudniową przerwą, powtarzanych przez 5 tygodni.” Do kalkulacji przyjęto dane z Analizy Weryfikacyjnej AOTMiT dotyczącej Trisenoxu® [37], gdzie oszacowano, że średnia masa ciała pacjenta wynosi 70 kg, natomiast średni czas podawania ATO to 35 dni (podejście wysoce konserwatywne). Na podstawie powyższych danych przeanalizowano prawdopodobną liczbę pacjentów leczonych trójtlenkiem arsenu w przypadku nawrotowej lub opornej na leczenie APL. Szczegółowe obliczenia zawiera kalkulator *BIA_Trisenox.xlsm*.

Tabela 10. Oszacowanie liczebności populacji, w której Trisenox® jest obecnie stosowany

Rok	Liczba sprzedanych opakowań	Liczba pacjentów
2013	2,26	1
2014	5,10	1
2015	16,25	4
2016	21,44	6

Należy zauważyć, iż zarówno opinie ekspertów AOTMiT jak i prognozy autorów analizy BIA z 2011 roku [31] są zbliżone z prawdopodobną liczbą chorych z APL stosujących ATO w ostatnich latach (patrz Tabela 10).

1.3.4. Oszacowanie liczebności populacji – zestawienie

W tabeli poniżej zestawiono oszacowanie liczebności populacji:

Wariant I: obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (tj. dorośli, nowozdiagnozowani pacjenci z APL niskiego / pośredniego ryzyka lub z nawrotową/oporną na leczenie ostrą białaczką promielocytową, a także (poza wskazaniem rejestracyjnym) dzieci z rozpoznaniem APL oraz dorośli, nowozdiagnozowani z APL wysokiego ryzyka);

Wariant II: docelowej, wskazanej we wniosku (tj. dorośli pacjenci z nowozdiagnozowaną APL niskiego / pośredniego ryzyka);

Wariant III: w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (tj. dorośli pacjenci z ostrą białaczką promielocytową po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

Tabela 11. Zestawienie oszacowań liczebności populacji

Wariant	Rok 2017 - stan aktualny	I rok refundacji	II rok refundacji	III rok refundacji	IV rok refundacji	V rok refundacji
Wariant I	90*	90	92	94	96	97
Wariant II	–	34	34	35	36	36
Wariant III	6	–	–	–	–	–

* Analogicznie, jak dla I roku refundacji

1.4. Udziały w rynku

1.4.1. Scenariusz „istniejący”

Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ [25] lek Trisenox® nie jest refundowany w terapii nowo zdiagnozowanych chorych z ostrą białaczką promielocytową, stąd w analizie założono, że udziały w rynku produktu Trisenox® wynoszą **0,00%** (żaden pacjent z populacji docelowej nie stosuje leku Trisenox® w I linii leczenia APL).

Tabela 12. Udziały w rynku – scenariusz „istniejący”

Parametr	I rok refundacji	II rok refundacji	III rok refundacji	IV rok refundacji	V rok refundacji
ATO+ATRA	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
ATRA + chemioterapia	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

1.4.2. Scenariusz „nowy”

Zgodnie z wynikami analizy klinicznej [22] oraz w oparciu o analizę problemu decyzyjnego [17] wydaje się wysoce prawdopodobne, iż większość pacjentów będzie stosować w I linii leczenia wnioskowaną technologię medyczną (ATO) w skojarzeniu z ATRA, stąd w scenariuszu „nowym” przyjęto, że **100%** chorych z populacji docelowej będzie leczonych schematem ATO+ATRA zastępując dotychczas stosowane metody (ATRA + chemioterapia w pierwszej linii leczenia).

Tabela 13. Udziały w rynku – scenariusz „nowy”

Parametr	I rok refundacji	II rok refundacji	III rok refundacji	IV rok refundacji	V rok refundacji
ATO+ATRA	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%
ATRA + chemioterapia	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%

1.5. Koszty

W celu obliczenia uwzględnionych w analizie kosztów, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ).

W ramach raportu HTA uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- Koszty wnioskowanej technologii medycznej
- Koszty leków wchodzących w skład poszczególnych schematów leczenia;
- Koszty podania leków;
- Koszty monitorowania
- Koszty przeszczepu komórek krwiotwórczych szpiku oraz koszty dalszego leczenia pacjentów po przeszczepie;

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

Vesanoid, kaps. miękkie, 10 mg, 100 szt.	5909990668311	1000	1043,28	1095,44	1095,44	1,10
--	---------------	------	---------	---------	---------	------

1.5.3. Koszty chemioterapii

W ramach scenariusza „istniejącego” pacjenci z ostrą białaczką promielocytową otrzymują ATRA wraz z chemioterapią. Na podstawie badania opisanego w pracy Lo-Coco 2013 [21] wśród substancji podawanych chorym z APL występują: idarubicyna (*idarubicin hydrochloridum*; **IDA**), mitoksantron (*mitoxantronum*; **MTZ**), metotreksat (*methotrexatum*; **MTX**) oraz 6-merkaptopuryna (*mercaptopurinum*; **6-MP**). Szczegóły związane z dawkowaniem i prowadzeniem leczenia uwzględniającego fazę indukcji remisji, konsolidacji oraz leczenia podtrzymującego opisano w rozdziale 1.5.4. Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ [25] wszystkie wymienione substancje są refundowane w ramach chemioterapii i są dostępne bezpłatnie dla pacjenta. Ze względu na bardzo zbliżone wyniki, w niniejszej analizie za koszt 1 mg przyjęto minimum z wszystkich wartości dla danej substancji. W związku z tym koszt 1 mg idarubicyny wynosi 80,51 PLN, mitoksantronu - 13,61 PLN, metotreksatu - 0,07 PLN, a merkaptopuryny - 0,01 PLN.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

Tabela 16. Obecne warunki refundacji wybranych leków stosowanych w ramach chemioterapii

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku oraz zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Ilość substancji czynnej w opakowaniu [mg]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Koszt 1 mg substancji czynnej [PLN]
Idanubicini hydrochloridum	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg, 1 fiol.po 5 ml	5909990236114	5	410,40	430,92	430,92	86,18
	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiol.po 10 ml	5909990236213	10	766,80	805,14	805,14	80,51
Mercaptopurinum	Mercaptopurinum VIS, tabl., 50 mg, 30 szt.	5909990186112	1500	21,06	22,11	22,11	0,01
	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.po 50 ml	5909990333936	5000	378,00	396,90	396,90	0,08
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg, 50 szt.	5909990453726	125	8,09	8,49	8,49	0,07
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg, 50 szt.	5909990453825	250	16,18	16,99	16,99	0,07
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg, 50 szt.	5909990453924	500	32,36	33,98	33,98	0,07
	Trexan, tabl., 2,5 mg, 100 szt. (1 but.po 100 szt.)	5909990111619	250	16,19	17,00	16,99	0,07
	Trexan, tabl., 10 mg, 100 szt. (1 poj.po 100 szt.)	5909990730346	1000	64,80	68,04	67,96	0,07
	Mitoxantron Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml	5909991238872	20	259,20	272,16	272,16	13,61
Mitoxantronum	Mitoxantron Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 15 ml	5909991238889	30	388,80	408,24	408,24	13,61
	Mitoxantron Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml	5909991238896	10	129,60	136,08	136,08	13,61
	Mitoxantron-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml	5909991018269	20	405,00	425,25	272,16	21,26
	Mitoxantron-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml						

1.5.4. Dawkowanie schematów ATO+ATRA vs ATRA+chemioterapia (AIDA)

Terapia pacjentów z APL składa się z trzech faz: indukcji remisji, konsolidacji remisji i leczenia podtrzymującego. W niniejszym raporcie opisy dawkowania na poszczególnych etapach zaczerpnięto z publikacji Lo-Coco 2013 [21].

Dotychczasowe leczenie nowo zdiagnozowanej białaczki promielocytowej opiera się na podawaniu chemioterapii w skojarzeniu z ATRA. W pracy Lo-Coco 2013 [21] przedstawiono schemat AIDA2000 opracowany przez włoską grupę GIMEMA, opisany wcześniej w publikacji Lo-Coco 2010 [20]. W schemacie tym indukcja remisji obejmuje podawanie idarubicyny (12 mg/m² na dobę) we wlewie dożylnym w 2, 4, 6 i 8 dniu wraz z ATRA (45 mg/m²) w postaci doustnej, aplikowanym codziennie w dwóch równych dawkach aż do całkowitej remisji hematologicznej lub przez maksymalnie 60 dni. Pacjenci, którzy uzyskali remisję, kontynuują leczenie w fazie konsolidacji, składającej się z trzech cykli. W pierwszym otrzymują idarubicynę (5 mg/m² na dobę) w dniach 1-4, w drugim mitoksantron (10 mg/m² na dobę) w dniach 1-5, a następnie ponownie idarubicynę (12 mg/m²) w pierwszym dniu trzeciego cyklu. Dodatkowo, równocześnie z chemioterapią, chorym podaje się ATRA (45 mg/m²/dzień) od 1 do 15 dnia każdego cyklu. Stan remisji podtrzymuje się, stosując do 2 lat 6-merkaptopurynę (50 mg/m²/dzień, doustnie) w skojarzeniu z metotreksatem (15 mg/m² na tydzień, domięśniowo lub doustnie) i powtarzanymi co 3 miesiące 15-dniowymi kuracjami ATRA (45 mg/m²/dzień).

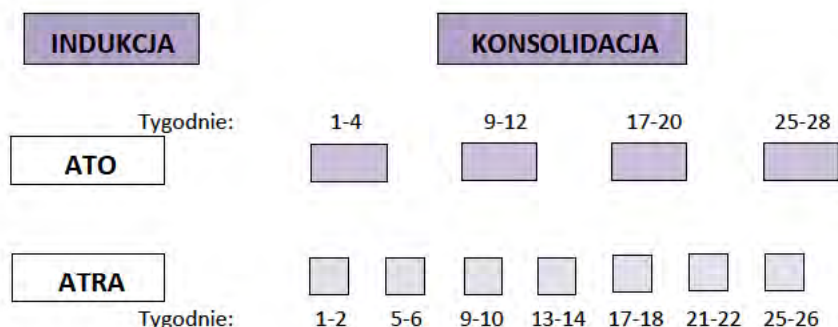
Scenariusz „nowy” zakłada wykorzystanie wnioskowanej technologii i zastąpienie chemioterapii trójtlenkiem arsenu. W indukcji remisji w kombinacji ATRA + ATO pacjenci powinni otrzymywać dzienną dawkę ATO w wysokości 0,15 mg na kilogram masy ciała, podawanego we wlewie dożylnym przez 2 godziny oraz ATRA w dawce 45 mg/m² dziennie w postaci doustnej, w dwóch równych dawkach, aż do całkowitej remisji hematologicznej lub przez maksymalnie 60 dni. Następnie w ramach terapii konsolidującej zakłada się 4 cykle ATO (0,15 mg/kg mc.), składające się z 4 tygodni podawaniu leku (przez 5 dni w tygodniu) i 4 tygodni, w których pacjenci nie otrzymują trójtlenku arsenu. Jednocześnie przeprowadza się 7 cykli kuracji ATRA (45 mg/m² dziennie), gdzie jeden cykl obejmuje 2 tygodnie przyjmowania leku oraz 2 tygodnie przerwy. [21]

Wykres 2. Schemat dawkowania ATRA + chemioterapia

INDUKCJA	KONSOLIDACJA			LECZENIE PODRZYMUJĄCE (trwające 2 lata)
<p>ATRA: 45 mg/m²/dzień do uzyskania całkowitej remisji, maks. 60 dni</p> <p>IDA: 12 mg/m² dni: 2, 4, 6, 8</p>	<p>IDA: 12 mg/m² dni: 1, 2, 3, 4</p> <p>ATRA: 45 mg/m² przez 15 dni</p>	<p>MTZ: 10 mg/m² dni: 1, 2, 3, 4, 5</p> <p>ATRA: 45 mg/m² przez 15 dni</p>	<p>IDA: 12 mg/m² dzień 1</p> <p>ATRA: 45 mg/m² przez 15 dni</p>	<p>6-MP: 50 mg/m²/dzień</p> <p>MTX: 50 mg/m²/tydzień</p> <p>ATRA: 45 mg/m² przez 15 dni co 3 miesiące (w ciągu tych 15 dni podawanie 6-MP i MTX zostaje przerwane)</p>

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

Wykres 3. Schemat dawkowania ATRA + ATO



1.5.5. Koszty podania leków

W oparciu o analizę AOTMiT [31] koszt podania leków w trakcie indukcji (dotyczy I oraz II linii leczenia) przyjęto jako koszt hospitalizacji w ramach Grupy JGP: **S01**. Wycenę punktową przyjęto zgodnie z zarządzeniem Nr 129/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [38], zaś średni koszt punktu na poziomie 52,00 PLN zgodnie z informatorem o umowach NFZ [15]. Z uwagi na konieczność stosowania dodatkowego leczenia (m.in. przetoczenia krwi, leczenie działań niepożądanych) w ramach niniejszej analizy wykorzystano dane z kompleksowej analizy systemu Jednorodnych Grup Pacjentów przedstawione w portalu NFZ [23].

Tabela 17. Koszty hospitalizacji

JGP	Nazwa JGP	Jednostka rozliczeniowa	Liczba punktów za jednostkę	Koszt 1 punktu NFZ [PLN]	Koszt NFZ za świadczenie [PLN]	Rzeczywisty koszt NFZ za świadczenie w 2015 r. [PLN]
S01	Intensywne leczenie ostrych białaczek >17 r. ż.	Hospitalizacja maks. do 45 dni	550	52,00	28 600,00	53 089,03 [23]
		Osobodzień ponad ryczałt finansowany grupą	12		624,00	

W przypadku konsolidacji oraz ewentualnego leczenia podtrzymującego uwzględniono koszt hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapeutyków w postaci wlewu (np. mitoksantron) oraz koszt porady ambulatoryjnej związanej z podaniem (np. trójtlenek arsenu). Wycenę punktową osobodnia/porady przyjęto zgodnie z zarządzeniem Nr 68/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia [34], zaś średnią cenę punktu przyjęto na poziomie 52,00 PLN zgodnie z informatorem o umowach NFZ [15].

Tabela 18. Koszty hospitalizacji związanej z podaniem leków w konsolidacji

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt 1 punktu NFZ [PLN]	Koszt NFZ za świadczenie [PLN]
5.08.05.0000170	Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie	12	52,00	624,00
5.08.05.0000173	Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	2		104,00

Dodatkowo przyjęto konserwatywnie, że koszt podania leków doustnych w trakcie konsolidacji oraz podtrzymywania będzie bezpłatny (wymagane opakowania leków pacjent otrzyma w ramach hospitalizacji związanej z prowadzonym leczeniem np. podaniem mitoksantronu).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

1.5.6. Koszty diagnostyki i monitorowania terapii

Pacjenci poddawani indukcji oraz konsolidacji otrzymują badania (4 razy na rok) w celu monitorowania skuteczności prowadzonej terapii. W ramach analizy uwzględniono koszt przeprowadzenia badań genetycznych PCR realizowanych w ramach świadczenia *Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych*, które jest świadczeniem kontraktowanym odrębnie. [40]. Średnią cenę punktu przyjęto na poziomie 10,00 PLN zgodnie z informatorem o umowach NFZ [15].

Tabela 19. Koszt badań genetycznych u pacjentów z APL

Kod produktu	Nazwa produktu	Jednostka rozliczeniowa	Waga jednostki rozliczeniowej	Koszt 1 punktu NFZ [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]
5.10.00.0000041	Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych	punkt	45	10,00	450,00

1.5.7. Koszty przeszczepu (autoSCT / alloSCT)

W oparciu o analizy weryfikacyjne AOTMiT [8,7,6] oraz raporty ekonomiczne [3,5,4] w ramach niniejszej analizy zgodnie z zarządzeniem Nr 129/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2016 r [38] określono średni koszt związany z przeprowadzeniem przeszczepu komórek krwiotwórczych (autoSCT oraz alloSCT). W przypadku przeszczepów od niespokrewnionego dawcy dodatkowo uwzględniono *Koszt procedury doboru niespokrewnionych dawców szpiku* na poziomie 20 000,00 PLN [5,4].

Tabela 20. Koszty przeszczepu autoSCT oraz alloSCT

JGP	Nazwa JGP	Jednostka rozliczeniowa	Liczba punktów za jednostkę	Koszt 1 punktu NFZ [PLN]	Koszt NFZ za świadczenie [PLN]	Rzeczywisty koszt NFZ za świadczenie w 2015 r. [PLN]
S21	Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych	Hospitalizacja maks. do 30 dni	1000	52	52 000,00	54 150,84
		Osobodzeń ponad ryczałt finansowany grupą	15	52	780,00	
S22	Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA	Hospitalizacja maks. do 30 dni	2353	52	122 356,00	138 155,89
		Osobodzeń ponad ryczałt finansowany grupą	15	52	780,00	
S23	Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego	Hospitalizacja maks. do 30 dni	4705	52	244 660,00	272 735,68*
		Osobodzeń ponad ryczałt finansowany grupą	15	52	780,00	

* Dodatkowo w modelu CUA doliczono koszt procedury doboru niespokrewnionych dawców szpiku na poziomie 20 000,00 PLN [91,92].

Rozkład pacjentów ze względu na rodzaj dawcy przy przeszczepie przyjęto zgodnie z najbardziej aktualnymi danymi POLTRANSPLANT [11] za rok 2015 dla AML (brak danych dla subpopulacji APL).

Koszt roczny monitorowania oraz leczenia dodatkowego po przeprowadzonym przeszczepie alloSCT przyjęto zgodnie z oszacowaniami autorów analiz dla leku ICLUSIG (ponatynib) [4,5] (z uwzględnieniem niższych wartości) na poziomie średnio **22 280,33 PLN** (=średnia wartość w oparciu o przedstawione dane). W ramach analizy wrażliwości rozważono odpowiednio minimalny (**1 160,00 PLN**) oraz maksymalny (**24 599,00 PLN**) koszt roczny monitorowania po przeszczepie w drugim i kolejnych latach.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

[REDAKCE]

[REDAKCE]

1.8. Zużycie zasobów

Zużycie zasobów przedstawiono w postaci liczby zużytych opakowań produktu Trisenox®. Dodatkowo przedstawiono liczbę nowo zdiagnozowanych chorych z APL z niskim/pośrednim ryzykiem w zależności od rozpoczętej terapii ATO+ATRA lub ATRA+chemioterapia (AIDA). Szczegółowe obliczenia przedstawiono w kalkulatorze *BIA_Trisenox.xlsm*.

Tabela 22. Liczba zużytych opakowań produktu Trisenox®

Rok	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Różnica
I rok	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
II rok	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
III rok	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
IV rok	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
V rok	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]

Tabela 23. Liczba nowo zdiagnozowanych chorych z APL z niskim/pośrednim ryzykiem w zależności od rozpoczętej terapii ATO+ATRA vs AIDA

Rok	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	ATRA + chemioterapia	ATO + ATRA	ATRA + chemioterapia	ATO + ATRA
I rok	34	0	0	34
II rok	34	0	0	34
III rok	35	0	0	35
IV rok	36	0	0	36
V rok	36	0	0	36

1.9. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

1.9.1. Analiza podstawowa

W poniższych tabelach przedstawiono oszacowane całkowite wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia na leczenie dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL z niskim lub pośrednim ryzykiem (patrz rozdział 1.2.1) oraz wydatki inkrementalne w przypadku rozszerzenia refundacji produktu leczniczego Trisenox®

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

od listopada 2017 roku. Wyniki przedstawiono przy braku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) oraz przy jego rozważeniu (patrz rozdział 1.7).

Tabela 24. Wpływ rozszerzenia refundacji produktu Trisenox® na budżet NFZ – bez uwzględnienia RSS

Stan aktualny (Rok 2017)*		Rok	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]
Łączne koszty [PLN]	W tym koszty refundacji produktu Trisenox® [PLN]		Łączne koszty [PLN]	W tym koszty refundacji produktu Trisenox® [PLN]	Łączne koszty [PLN]	W tym koszty refundacji produktu Trisenox® [PLN]	
		I rok	4 133 082		8 581 103		4 448 020
		II rok	4 995 542		8 785 184		3 789 642
		III rok	5 709 827		8 984 637		3 274 810
		IV rok	6 373 032		9 199 143		2 826 110
		V rok	7 074 882		9 435 120		2 360 238

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu Trisenox® w leczeniu nowo zdiagnozowanych pacjentów z APL z niskim lub pośrednim ryzykiem roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na uwzględnione w analizie leki zwiększyłyby się o około **4,45 mln PLN** w I roku refundacji (refundacja począwszy od listopada 2017 roku) w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”. W kolejnych latach refundacji z uwagi na korzystny wpływ leczenia z użyciem produktu Trisenox® na ograniczenie nawrotów choroby, inkrementalne wydatki płatnika publicznego systematycznie zmniejszałyby się (o około **0,52 mln PLN** rocznie) do poziomu około **2,36 mln PLN** w V roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

1.9.2. Analiza scenariuszy skrajnych

W ramach analizy scenariuszy skrajnych oceniono wpływ kluczowych zmiennych powodujących znaczny spadek (scenariusz minimalny) lub wzrost (scenariusz maksymalny) wydatków inkrementalnych z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia.

1.9.2.1. Założenia analizy scenariuszy skrajnych

Biorąc pod uwagę perspektywę płatnika publicznego w ramach analizy scenariuszy skrajnych rozważano zmianę następujących parametrów:

- Scenariusz minimalny:
 - Minimalny odsetek osób chorych na APL wśród AML – 5%
 - Minimalny odsetek pacjentów z APL z niskim lub pośrednim ryzykiem – 61,7%
- Scenariusz maksymalny:
 - Maksymalny odsetek osób chorych na APL wśród AML – 8%

1.9.2.2. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy scenariuszy skrajnych przeprowadzonej w horyzoncie 5 lat dla perspektywy płatnika publicznego. Wyniki przedstawiono przy braku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka oraz przy jego rozważeniu.

Tabela 26. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych z perspektywy NFZ

Rok	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]
	Łączne koszty [PLN]	W tym koszty produktu Trisenox® [PLN]	Łączne koszty [PLN]	W tym koszty refundacji Trisenox® [PLN]	
Analiza podstawowa (bez RSS)					
I rok	4 133 082	█	8 581 103	█	4 448 020
II rok	4 995 542	█	8 785 184	█	3 789 642
III rok	5 709 827	█	8 984 637	█	3 274 810
IV rok	6 373 032	█	9 199 143	█	2 826 110
V rok	7 074 882	█	9 435 120	█	2 360 238
Scenariusz minimalny (bez RSS)					
I rok	2 563 091	█	5 321 487	█	2 758 397
II rok	3 097 937	█	5 448 047	█	2 350 110
III rok	3 540 894	█	5 571 736	█	2 030 842
IV rok	3 952 174	█	5 704 759	█	1 752 585
V rok	4 387 419	█	5 851 098	█	1 463 679
Scenariusz maksymalny (bez RSS)					
I rok	5 086 870	█	10 561 357	█	5 474 487

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

Rok	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]
	Łączne koszty [PLN]	W tym koszty produktu Trisenox® [PLN]	Łączne koszty [PLN]	W tym koszty refundacji Trisenox® [PLN]	
II rok	6 148 359	█	10 812 534	█	4 664 175
III rok	7 027 479	█	11 058 015	█	4 030 536
IV rok	7 843 732	█	11 322 022	█	3 478 290
V rok	8 707 547	█	11 612 455	█	2 904 908
█					
█					
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█					
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█					
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych wskazują na stabilność modelu BIA: główny wpływ na wzrost/spadek wydatków płatnika związany jest z liczbą nowo włączanych chorych do leczenia. Należy zauważyć, iż pomimo rokrocznie wzrastającej liczby nowodiagnozowanych chorych z APL i tym samym nieznacznie wyższych wydatków płatnika na refundację produktu Trisenox®, rzeczywiste wydatki budżetu NFZ na leczenie APL zostają ograniczone, co ma związek z ograniczeniem liczby nawrotów po leczeniu I linii ATO+ATRA (w porównaniu z dotychczas stosowanych schematem ATRA+chemioterapia).

1.10. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wprowadzenie rozszerzenia refundacji produktu Trisenox® o grupę pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL (patrz rozdział 1.2.1) w ramach istniejącej grupy limitowej w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych nie będzie powodować konsekwencji dla wydatków publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia.

Z uwagi na aktualną refundację produktu Trisenox®, umożliwienie stosowania trójtlenku arsenu u nowo zdiagnozowanych chorych z APL 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 Trisenox® nie będzie zależać od doświadczenia wykonawców oraz ośrodka go stosującego.

Aspekty społeczne i etyczne

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

Tabela 27. 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	spodziewana duża korzyść dla wąskiej grupy osób (choroba ultra-rzadka)
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	pozytywny
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
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

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do rozważanej technologii	
Konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody na stosowanie technologii	stosowanie technologii nie wymaga szczególnego informowania pacjenta bądź odmiennego od standardowego uzyskania jego zgody
Potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania przy stosowaniu technologii	stosowanie technologii nie wiąże się z koniecznością zapewnienia pacjentowi poufności postępowania
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	analogicznie, jak w grupie chorych z nawracającą/oporną na leczenie APL

1.11. Wyniki i wnioski końcowe

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji produktu Trisenox® w rozważanej populacji docelowej przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ) dla pięcioletniego horyzontu czasowego (okres listopad 2017 – październik 2022).

W analizie wpływu na budżet porównano dwa scenariusze sytuacyjne: „istniejący” tj. brak refundacji produktu Trisenox® w rozważanej populacji docelowej (refundacja tylko u dzieci z APL oraz osób dorosłych z nawracającą/oporną na leczenie APL) i „nowy” po wprowadzeniu refundacji preparatu Trisenox® w populacji docelowej w ramach istniejącej grupy limitowej.

1.11.1. Analiza podstawowa

W analizie podstawowej przyjęto, że preparat Trisenox® będzie refundowany w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych **w istniejącej grupie limitowej i dostępny bezpłatnie** we wskazaniu: nowo zdiagnozowana ostra białaczka promielocytowa (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem.

Perspektywa płatnika publicznego (budżet NFZ)

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu Trisenox® w leczeniu nowo zdiagnozowanych pacjentów z APL z niskim lub pośrednim ryzykiem roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na uwzględnione w analizie leki zwiększyłyby się o około **4,45 mln PLN** w I roku refundacji (refundacja począwszy od listopada 2017 roku) w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”. W kolejnych latach refundacji z uwagi na korzystny wpływ leczenia z użyciem produktu Trisenox® na ograniczenie nawrotów choroby, inkrementalne wydatki płatnika publicznego systematycznie zmniejszałyby się (o około **0,52 mln PLN** rocznie) do poziomu około **2,36 mln PLN** w V roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.



Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

Szacowane zmiany wydatków wynikających z rozszerzenia refundacji preparatu Trisenox® przedstawiono w postaci zbiorczej tabeli, ułatwiającej porównanie wyników analizy podstawowej w poszczególnych scenariuszach.

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: zbiorcze zestawienie zmian wydatków w poszczególnych scenariuszach

Rok	Wydatki (+)/ oszczędności (-) inkrementalne [PLN]		
	Analiza podstawowa	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
<i>Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)</i>			
I rok	4 448 020	2 758 397	5 474 487
II rok	3 789 642	2 350 110	4 664 175
III rok	3 274 810	2 030 842	4 030 536
IV rok	2 826 110	1 752 585	3 478 290
V rok	2 360 238	1 463 679	2 904 908

1.11.2. Wnioski końcowe

Wprowadzenie refundacji produktu Trisenox® w grupie dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową z niskim lub pośrednim ryzykiem umożliwi dostęp do optymalnej opcji terapeutycznej i tym samym przyczyni się do poprawy wyników leczenia.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

2. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa 2016;
2. Aktualności Centrali NFZ, Komunikat DGL, <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6943.html>, dostęp: 2.01.2017 r.
3. Analiza ekonomiczna – uzupełnienie do zlecenia 198/2014; http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/198/AW/198_AW_OT_4351_24_Sprycel_ALL_Ph_CEA_2014_09.26.pdf [data dostępu 03-01-2017]
4. Analiza ekonomiczna do zlecenia 104/201; Analiza ekonomiczna ukierunkowana na uzasadnienie ceny ponatynib (ICLUSIG®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfo blastyczną z obecnością chromosomu filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315I; Wersja 1.0; http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/104/AW/104_AW_OT_4351_14_ICLUSIG_ALL_Ph+AE.pdf
5. Analiza ekonomiczna do zlecenia 134/2016 Analiza ekonomiczna ukierunkowana na uzasadnienie ceny Ponatynib (ICLUSIG®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatynib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych Wersja 1.0; http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/134/AW/134_AW_OT_4351_21_ICLUSIG_CML_AE_2016.07.2.pdf
6. Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 104/2016; http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/104/AWA/104_AWA_OT_4351_14_ICLUSIG_ALL_Ph+.pdf
7. Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 134/2016; http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/134/AWA/134_AWA_OT_4351_21_ICLUSIG_CML_2016.07.2.pdf
8. Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 198/2014; http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/198/AWA/198_AWA_OT_4351_24_Sprycel_ALL_Ph_2014.09.26.pdf [data dostępu 03-01-2017]
9. Analiza wpływu na budżet do zlecenia 85/2015 „Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza wpływu na system ochrony zdrowia”, http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/085/AW/085_AW_OT_4352_1_Mitoxantron-Ebewe_BIA_2015.08.21.pdf, dostęp: 12.12.2016 r.
10. Burnett, AK, Russell NH, Hills RK et al., *Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukemia in all risk group (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial*, Lancet, 2015, vol. 16: 1295-1305.
11. Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne ds. Transplantacji Poltransplant. Poltransplant Biuletyn Informacyjny Nr 1 (24), maj 2016. http://poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2016_www.pdf
12. Charakterystyka Produktu Leczniczego Trisenox®, 1mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji – udostępniona przez producenta leku
13. Douer D. et al., All-trans retinoic acid and late relapses in acute promyelocytic leukemia: Very long-term follow-up of the North American Intergroup Study I0129 Leuk Res. 2013 July ; 37(7): 795–801. doi:10.1016/j.leukres.2013.03.001.
14. Hołowiecka-Goral A., Hellmann A. i in. w imieniu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek (PALG), *Wieloośrodkowa, retrospektywna analiza wyników leczenia chorych na ostrą białaczkę promielocytową (APL) w Polsce w latach 1993–2005*, Acta Haematologica Polonica 2007, 38, Nr 4, str. 437–446
15. Informator o umowach NFZ; <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/search.aspx>
16. Interna Szczeklika 2015; Medycyna Praktyczna Kraków 2015;
17. [Redacted]
18. Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/raporty/>, dostęp: 01.12.2016 r.
19. Kruse M., Wildner R., Barnes G., *Budgetary impact of treating acute promyelocytic leukemia patients with first-line arsenic trioxide and retinoic acid from an Italian payer perspective*, PLoS One. 2015 Aug 12, 10(8):e0134587.


Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

20. Lo-Coco F., Avisati G., *Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adults younger than 61 years: results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group*, Blood 2010, 116:3171-9
21. Lo-Coco F., Avisati G., *Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia*, NEJM 2013, 369: 111-121.
22. [Redacted]
23. Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyka JGP; <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Start.aspx>
24. [Redacted]
25. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2017.17)
26. Obwieszczenie z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 28 grudnia 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 133)
27. *Opinia Rady Przejrzystości 320/2016 z dnia 7 listopada 2016 w sprawie objęcia refundacją leku Trisenox (arsenicum trioxidum), kod EAN: 5909990016433 w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego*
28. Podhorecka M., Macheta A., *Ostra białaczka promielocytowa – nowe podejście do patogenety choroby i terapii różnicującej*, Postępy Hig Med Dosw (Online) 2013, 67:1083-1089
29. Powell B.L., Moser B., Stock W., *Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Intergroup Study C9710*, Blood 2010, 116(19):3751-3757
30. Ramadan SM. *Allogeneic stem cell transplantation for advanced acute promyelocytic leukemia in the ATRA and ATO era*. Haematologica. 2012 Nov; 97(11): 1731–1735
31. Raport AOTM-OT-431-7: Trójtlenek arsenu - leczenie indukacja remisji i konsolidacja ostrej białaczki promielocytowej z translokacją t (15;17) i (lub) obecnością genu PML/RAR-afa po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby; Warszawa styczeń 2012; http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012/R-06-2012-Trisenox/AOTM-OT-431-7_Trisenox_APL.pdf
32. Sanz M.A., Lo Coco F., *Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups*, Blood. 2000 Aug 15, 96(4):1247-53
33. Seferyńska I., Warzocha K., *Raport z rejestru zachorowań na ostre białaczki u osób dorosłych w Polsce w latach 2004–2010 prowadzonego przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w imieniu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG)*, Hematologia 2014, 5(2):162-172
34. Szmurło D. et al., *Analiza wpływu na budżet Trójtlenek arsenu (TRISENOX®) w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej*; http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/096/AW/BIA_Trisenox_v1_0_22102012.pdf
35. 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.).
36. Wierzbowska A., Gołos A., *Współczesne poglądy na leczenie ostrej białaczki promielocytowej*, Hematologia 2013, tom 4, nr 4, 291–300
37. *Wniosek o objęcie refundacją leku Trisenox (trójtlenek arsenu), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 10 amp. po 10 ml; kod EAN: 5909990016433 we wskazaniu: indukacja remisji i konsolidacja ostrej białaczki promielocytowej (ang. Acute Pro-Myelocytic Leucaemia – APL) u dorosłych pacjentów, charakteryzującej się translokacją t(15; 17) i(lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelocytic Leukaemia / Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR-alfa) po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby. Wcześniejsze leczenie powinno obejmować stosowanie retinoidu i chemioterapii.*, Analiza weryfikacyjna nr: AOTM-OT-4352-2/2012, data ukończenia: 6.12.2012 r.
38. Zarządzenie Nr 129/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne
39. Zarządzenie Nr 68/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (z późn. zm.)

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

40. Zarządzenie Nr 73/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie
41. Zhu H., Hu J., *The 12-year follow-up of survival, chronic adverse effects, and retention of arsenic in patients with acute promyelocytic leukemia*, Blood. 2016 Sep 15, 128(11):1525-8

3. SPIS TABEL

Tabela 1. Białaczki szpikowe – zachorowania i zgony dla populacji w wieku powyżej 15 lat	10
Tabela 2. Nowe zachorowania na AML w okresie 2004-2010 [33]	11
Tabela 3. Oszacowanie liczebności populacji chorych z nowo zdiagnozowaną APL w okresie horyzontu czasowego analizy	11
Tabela 4. Oszacowanie liczebności populacji dzieci (<15 roku życia) z nowo zdiagnozowaną APL w okresie horyzontu czasowego analizy	12
Tabela 5. Oszacowanie liczebności populacji pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie ostrą białaczką promielocytową	14
Tabela 6. Oszacowanie liczebności populacji pacjentów u których wnioskowana technologia może być zastosowana	15
Tabela 7. Oszacowanie liczebności pacjentów wymagających leczenia ATRA w oparciu o dane sprzedażowe NFZ [2]	15
Tabela 8. Odsetek pacjentów z APL z niskim lub pośrednim ryzykiem (liczba białych krwinek $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$)	16
Tabela 9. Oszacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku o refundację produktu leczniczego Trisenox® w latach horyzontu czasowego analizy	16
Tabela 10. Oszacowanie liczebności populacji, w której Trisenox® jest obecnie stosowany	17
Tabela 11. Zestawienie oszacowań liczebności populacji	18
Tabela 12. Udziały w rynku – scenariusz „istniejący”	18
Tabela 13. Udziały w rynku – scenariusz „nowy”	18
	19
Tabela 15. Obecne warunki refundacji kwasu all-trans-retynowego (ATRA)	19
Tabela 16. Obecne warunki refundacji wybranych leków stosowanych w ramach chemioterapii	21
Tabela 17. Koszty hospitalizacji	23
Tabela 18. Koszty hospitalizacji związanej z podaniem leków w konsolidacji	23
Tabela 19. Koszt badań genetycznych u pacjentów z APL	24
Tabela 20. Koszty przeszczepu autoSCT oraz alloSCT	24
	25
Tabela 22. Liczba zużytych opakowań produktu Trisenox®	26
Tabela 23. Liczba nowo zdiagnozowanych chorych z APL z niskim/pośrednim ryzykiem w zależności od rozpoczętej terapii ATO+ATRA vs AIDA	26
Tabela 24. Wpływ rozszerzenia refundacji produktu Trisenox® na budżet NFZ – bez uwzględnienia RSS	27
	27
Tabela 26. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych z perspektywy NFZ	28
Tabela 27. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych	30
Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: zbiorcze zestawienie zmian wydatków w poszczególnych scenariuszach	32

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

4. SPIS WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Wykres 1. Prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia dla chorych z APL.....	14
Wykres 2. Schemat dawkowania ATRA + chemioterapia	22
Wykres 3. Schemat dawkowania ATRA + ATO.....	23