





**Instytut
Arcana**



**Nelarabina (Atriance®) w leczeniu
pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną
T-komórkową (T-ALL) oraz chłoniakiem limfoblastycznym
T-komórkowym (T-LBL), u których nie było reakcji
na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa
po zastosowaniu, co najmniej dwóch schematów
chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu komórek
krwiotwórczych**

**- analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku sierocego Atriance®
stosowanego w chorobie rzadkiej**



Kraków 2014



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

Instytut Arcana Sp. z o.o.
30-732 Kraków, ul. Płk S. Dąbka 8
<http://www.inar.pl/>

Raport wykonano na zlecenie firmy *GlaxoSmithKline Services Sp. z o. o.*

SPIS TREŚCI

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA	6
2. INDEKS SKRÓTÓW	8
3. STRESZCZENIE	9
4. ANALIZA WPLYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA REFUNDACJI PREPARATU ATRIANCE®	12
4.1. Cel analizy	12
4.2. Metodyka i założenia	12
4.2.1. Populacja	13
4.2.2. Perspektywa	13
4.2.3. Horyzont czasowy	13
4.2.4. Źródła danych	14
4.2.5. Porównywane scenariusze	14
4.2.6. Forma przedstawienia wyników	17
4.2.7. Dyskontowanie	18
4.2.8. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	18
4.2.9. Współczynnik <i>compliance</i>	19
4.3. Oszacowanie populacji	19
4.3.1. Populacja docelowa	25
4.3.1.1. Oszacowanie liczebności populacji - zestawienie	27
4.4. Udziały w rynku schematów leczenia stosowanych u pacjentów z T- ALL/T-LBL po niepowodzeniu dwóch obowiązujących schematów leczenia oraz kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych	28
4.4.1. Stan aktualny	28
4.4.2. Scenariusz „istniejący”	28
4.4.1. Scenariusz „nowy”	29
4.5. Koszty	31
4.5.1. Koszty nelarabiny	32
4.5.2. Koszty schematu FLAM (dorośli)	34
4.5.3. Koszty schematu Ida-FLAG (dzieci i młodzież)	35
4.5.4. Koszt schematu CLF/CFM/EPS (dzieci i młodzież)	37
4.5.5. Koszt związany z podaniem chemioterapii oraz hospitalizacją w trakcie cyklu chemioterapii	38
4.5.6. Koszty okresowej oceny skuteczności chemioterapii	40
4.5.7. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	40
4.5.8. Koszty dodatkowe	40
4.5.9. Zestawienie kosztów w podziale na rozpatrywane scenariusze sytuacyjne .	41
4.6. Proponowany instrument podziału ryzyka	45
4.7. Zużycie zasobów	45
4.8. Wyniki analizy wpływu na budżet	46

4.8.1.	Analiza podstawowa bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.....	47
4.8.2.	Analiza podstawowa z uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	60
4.8.3.	Analiza scenariuszy skrajnych	74
4.8.3.1.	Założenia analizy scenariuszy skrajnych	74
4.8.3.2.	Wyniki analizy scenariuszy skrajnych bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	76
4.8.3.3.	Wyniki analizy scenariuszy skrajnych z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	82
4.9.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	88
4.10.	Aspekty społeczne i etyczne	89
4.11.	Wyniki i wnioski końcowe	90
4.11.1.	Wyniki analizy wpływu na budżet	91
4.11.2.	Wniosek końcowy	92
5.	ZAŁĄCZNIKI	96
5.1.	Powierzchnia ciała	96
5.2.	Średnia liczba cykli dla nelarabiny	96
5.3.	Ceny leków uwzględnionych w analizie	98
5.4.	Wyniki analizy scenariuszy skrajnych w rozpatrywanych populacjach pacjentów.....	102
5.4.1.	Wyniki analizy scenariuszy skrajnych bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	102
5.4.2.	Wyniki analizy scenariuszy skrajnych z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	110
6.	SPIS TABEL	118
7.	SPIS WYKRESÓW	121
8.	SPIS RYSUNKÓW	122
9.	PIŚMIENNICTWO	123

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

Lista osób zaangażowanych w tworzenie raportu HTA w 2008 roku

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
██████████	lider	<ul style="list-style-type: none"> Współtworzenie koncepcji merytorycznej Analiza wpływu na budżet
██████████	starszy analityk	<ul style="list-style-type: none"> Analiza wpływu na budżet Kalkulator
██████████	starszy analityk	<ul style="list-style-type: none"> Analiza kosztów wg systemu JGP
██████████	młodszy analityk	<ul style="list-style-type: none"> Analiza wpływu na budżet
██████████	ekspert	<ul style="list-style-type: none"> Współtworzenie koncepcji merytorycznej
██████████	ekspert	<ul style="list-style-type: none"> Kontakty z firmą Współtworzenie koncepcji merytorycznej
██████████	ekspert medyczny	<ul style="list-style-type: none"> Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Lista osób zaangażowanych w aktualizację raportu HTA

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
ROK 2013		
██████████	starszy specjalista ds. farmakoekonomiki	<ul style="list-style-type: none"> Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
██████████	starszy specjalista ds. farmakoekonomiki	<ul style="list-style-type: none"> Analiza wpływu na system ochrony zdrowia Kalkulator
██████████	konsultant	<ul style="list-style-type: none"> Współtworzenie koncepcji merytorycznej
██████████	ekspert	<ul style="list-style-type: none"> Współtworzenie koncepcji merytorycznej
██████████	ekspert medyczny	<ul style="list-style-type: none"> Konsultacje merytoryczne (dzieci i młodzież)
██████████	ekspert medyczny	<ul style="list-style-type: none"> Konsultacje merytoryczne (dorośli)
ROK 2014		
██████████	starszy specjalista ds. farmakoekonomiki	<ul style="list-style-type: none"> Aktualizacja analizy wpływu na system ochrony zdrowia
██████████	analityk ds. ekonomicznych	<ul style="list-style-type: none"> Aktualizacja analizy wpływu na system ochrony zdrowia
██████████	ekspert	<ul style="list-style-type: none"> Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Zakończenie analizy: 17 kwiecień 2014 r.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana
ul. Plk S. Dąbka 8
30-732 Kraków

2. INDEKS SKRÓTÓW

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BIA	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia (ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
CLF/CFM/EPS	klofarabina/cyklofosfamid/etopozyd
DD	dzienna dawka
FLAM	fludarabina/cytarabina/mitoksantron
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10
Ida-FLAG	Fludarabina/Cytarabina/G-CSF/Idarubicyna
mcg	mikrogram
MZ	Minister Zdrowia
NEL	nelarabina
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
op.	opakowanie
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>), nazywany także instrumentem RS
r. ż.	rok życia
T-ALL	ostra białaczka limfoblastyczna T-komórkowa (ang. <i>T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia</i>)
T-LBL	chłoniak limfoblastyczny T-komórkowy (ang. <i>T-cell Lymphoblastic Lymphoma</i>),
Wariant 1	produkt leczniczy Atriance® po uzyskaniu refundacji stopniowo będzie zastępował aktualnie stosowane schematy chemioterapii
Wariant 2	produkt leczniczy Atriance® po uzyskaniu refundacji całkowicie zastąpi aktualnie stosowane schematy chemioterapii

3. STRESZCZENIE

Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu przedstawienia wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia w przypadku refundacji leku sierociego - nelarabiny (Atriance®, roztwór do infuzji 5 mg/ml, 50 ml x 6 fiolek.) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL, ang. *T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia*) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym (T-LBL, ang. *T-cell Lymphoblastic*

Lymphoma), u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii oraz kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych w Polsce.

Analiza została przygotowana na zlecenie firmy *GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o.*

Metodyka

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych oraz z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA.

W analizie wpływu na budżet oszacowano koszty wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Atriance® w ramach chemioterapii (Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, C. Leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym).

Wnioskowane warunki refundacji obejmują utworzenie nowej grupy limitowej, wysokość limitu finansowania ustalona będzie na poziomie ceny hurtowej brutto za opakowanie nelarabiny, lek będzie wydawany pacjentom bezpłatnie.

Populację docelową w analizie stanowią pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii oraz kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych. Wnioskowane wskazanie i populacja docelowa objęta przedmiotowym leczeniem (grupa

chorych będąca kandydatami do przeszczepu) jest rekomendowana przez Radę Konsultacyjną AOTM – pozytywne Stanowisko nr 13/04/2009 z dnia 16 lutego 2009 r. [30] i uznawana jest w praktyce klinicznej za „terapię ratunkową” dającą możliwość wyleczenia.

Proponowana zmiana finansowania produktu leczniczego Atriance® (nelarabina) ma na celu zapewnienie pacjentom z analizowanej populacji dostępu do leczenia finansowanego obecnie przez NFZ na podstawie składanych przez świadczeniodawców wniosków w ramach chemioterapii niestandardowej, które zgodnie z ust. 1 art. 70 Ustawy o refundacji [34] może być realizowane na dotychczasowych zasadach nie dłużej jednak niż do końca 2014 roku. W związku z powyższym pacjenci z docelowej populacji od stycznia 2015 roku zostaną całkowicie pozbawieni leczenia tej rzadkiej choroby z zastosowaniem leku Atriance® (nelarabina).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ) dla dwuletniego horyzontu czasowego (lata 2015–2016).

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

- scenariusza „istniejącego” (lata 2015-2016), zakładającego brak refundacji nelarabiny (produktu leczniczego Atriance®) w leczeniu

pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii oraz kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych;

- scenariusza „nowego” (lata 2015-2016), w którym nelarabina uzyskuje refundację (znajduje się na „wykazie leków stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym w nowej grupie limitowej). Produkt leczniczy Atriance® będzie dostępny bezpłatnie dla świadczeniobiorców w ramach chemioterapii. Zakres wskazań objętych refundacją: leczenie pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii oraz kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.

Z uwagi na brak wiarygodnych danych polskich o częstości występowania wznowy lub niepowodzenia leczenia u chorych z ostrą białaczką/chłoniakiem T-komórkowym po co najmniej dwóch wcześniejszych schematach leczenia oraz kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych w oszacowaniu wielkości populacji docelowej posłużono się opiniami ekspertów medycznych: prof. dr hab. n. med. ██████████

Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Wyniki przedstawiono w dwóch wariantach, zakładając stopniowe (wariant 1) bądź całkowite zastąpienie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii, bez oraz z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS).

██████████ (populacja dzieci i młodzieży) oraz dr hab. n. med. ██████████ (populacja dorosłych). Wykorzystano również informacje przedstawione przez podmiot odpowiedzialny w zakresie liczby pacjentów aktualnie leczonych w ramach chemioterapii niestandardowej. Należy zauważyć, że od momentu finansowania leku Atriance® (nelarabina) ze środków publicznych (2010 r.), liczba pacjentów leczonych w ramach chemioterapii niestandardowej jest na zbliżonym poziomie (ok. 10 pacjentów rocznie). Jest to niewielka, dobrze zdefiniowana populacja dorosłych, dzieci i młodzieży mających wskazania do stosowania tego leku.

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach:

- wariant 1: przewiduje, iż produkt leczniczy Atriance® po uzyskaniu refundacji stopniowo będzie zastępował aktualnie stosowane schematy chemioterapii. Udział w rynku NEL zostanie ustalony na poziomie stanu aktualnego, w którym NEL finansowana jest w ramach chemioterapii niestandardowej.
- wariant 2: przyjmuje założenie o całkowitym zastąpieniu dotychczasowych schematów chemioterapii.

W obliczeniach uwzględniono zaproponowany przez podmiot odpowiedzialny instrument podziału ryzyka (RSS), ██████████

Wpływ zmian w przyjętych założeniach na wyniki analizy testowano w ramach analizy scenariuszy skrajnych – minimalnego i maksymalnego.

Wariant 1: stopniowe zastępowanie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii

W przypadku wprowadzenia refundacji nelarabiny, jako leku stosowanego w chemioterapii, w ramach nowej grupy limitowej roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia:

- przy braku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka ██████████

w pierwszym roku oraz [REDAKTOWANE] w drugim roku refundacji (zmiana o [REDAKTOWANE]) w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”,

- przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka [REDAKTOWANE] oraz o [REDAKTOWANE] odpowiednio w 2015 i 2016 roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Skalkulowane wydatki wynikające z refundacji produktu leczniczego Atriance® przy założeniu wariantu 1 (stopniowe zastępowanie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii), nie powinny być zauważalne w rzeczywistej praktyce. Należy także podkreślić, iż omawiane dodatkowe koszty ponoszone przez płatnika publicznego (budżet NFZ) ulegają stabilizacji już w roku 2016, a więc nie przewiduje się w dłuższej perspektywie większego obciążenia budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia. Na podkreślenie zasługuje również fakt, iż wprowadzenie refundacji preparatu Atriance® pociąga za sobą oszczędności na leki schematów chemioterapii CLF/CFM/EPS, FLAM oraz opiekę paliatywną.

Wariant 2: całkowite zastąpienie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii

W przypadku wprowadzenia refundacji nelarabiny, jako leku stosowanego w chemioterapii, w ramach

nowej grupy limitowej roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia:

- przy braku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka [REDAKTOWANE] w pierwszym roku oraz o [REDAKTOWANE] w drugim roku refundacji (zmiana o [REDAKTOWANE]) w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”,
- przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka [REDAKTOWANE] w 2015 roku oraz o [REDAKTOWANE] w 2016 roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Skalkulowane wydatki wynikające z refundacji produktu leczniczego Atriance® przy założeniu wariantu 2 (całkowite zastąpienie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii), będą zauważalne w rzeczywistej praktyce. Należy podkreślić, iż omawiane dodatkowe koszty ponoszone przez płatnika publicznego (budżet NFZ) ulegają stabilizacji już w roku 2016 (zmiana w stosunku do roku poprzedniego wynosi jedynie 0,2%), a zatem nie przewiduje się w dłuższej perspektywie większego obciążenia budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia. Na podkreślenie zasługuje także fakt, iż wprowadzenie refundacji preparatu Atriance® pociąga za sobą oszczędności na leki pozostałych schematów chemioterapii (Ida-FLAG, CLF/CFM/EPS, FLAM) oraz opiekę paliatywną.

Wnioski końcowe

Pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do produktu leczniczego Atriance® zapewni utrzymanie dostępności do technologii, dla chorych z ostrą białaczką/chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, którzy obecnie mają ograniczony dostęp do nowoczesnych metod farmakoterapii (refundowana nelarabina w ramach chemioterapii niestandardowej).

Ostra białaczka limfoblastyczna to schorzenie rzadkie dotykające zarówno dzieci jak i osoby dorosłe, a rokowanie dla nawrotowych i opornych postaci T-ALL/LBL jest bardzo złe. Rozważana technologia Atriance® stanowi odpowiedź na potrzeby zdrowotne

osób, dla których nie ma obecnie dostępnej satysfakcjonującej metody leczenia lub dostęp do niej jest ograniczony. Produkt leczniczy Atriance® zwiększa szanse uzyskania odpowiedzi na leczenie opornych i nawrotowych postaci ostrej białaczki/chłoniaka limfoblastycznego z komórek T, dając tym samym szansę na otrzymanie leczenia docelowego („terapii ratunkowej”) w tej grupie pacjentów, jakim jest przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych. Przyjęcie przeszczepu przez pacjentów daje szansę na długotrwałą remisję choroby, zdecydowaną poprawę jakości życia u chorych oraz szansę na wyleczenie.

4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA REFUNDACJI PREPARATU ATRIANCE®

4.1. Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu przedstawienia wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia w przypadku refundacji leku sierocego - nelarabiny (Atriance®, roztwór do infuzji 5 mg/ml, 50 ml x 6 fiolek.) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL, ang. *T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia*) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym (T-LBL, ang. *T-cell Lymphoblastic Lymphoma*), u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii oraz kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych w Polsce.

Proponowana zmiana finansowania produktu leczniczego Atriance® (nelarabina) w ramach chemioterapii ma na celu zapewnienie pacjentom z analizowanej populacji dostępu do leczenia finansowanego obecnie przez NFZ na podstawie składanych przez świadczeniodawców wniosków w ramach chemioterapii niestandardowej, które zgodnie z ust. 1 art. 70 Ustawy o refundacji [34] może być realizowane na dotychczasowych zasadach nie dłużej jednak niż do końca 2014 roku. W związku z powyższym pacjenci z docelowej populacji od stycznia 2015 roku zostaną całkowicie pozbawieni leczenia tej rzadkiej choroby z zastosowaniem leku Atriance® (nelarabina).

Poddano również ocenie wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz przeanalizowano aspekty społeczne i etyczne refundacji produktu leczniczego Atriance® (nelarabina).

Analiza została przygotowana na zlecenie firmy *GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o.*

4.2. Metodyka i założenia

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego refundacji produktu leczniczego Atriance®, w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii oraz kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, w ramach chemioterapii (lata 2015-2016). Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu *Microsoft® Office Excel* (plik *BIA_Atriance.xlsx*).

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w dwóch wariantach:

- wariant 1: przewiduje, iż produkt leczniczy Atriance® po uzyskaniu refundacji stopniowo będzie zastępował aktualnie stosowane schematy chemioterapii. Udział w rynku NEL zostanie ustalony na poziomie stanu aktualnego, w którym NEL finansowana jest w ramach chemioterapii niestandardowej.

- wariant 2: przyjmuje założenie o całkowitym zastąpieniu dotychczasowych schematów chemioterapii.

Analizę przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie wymagań minimalnych, 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 [27] (zwanym dalej Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych) oraz zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTM [1] (zwanymi dalej Wytycznymi AOTM). Metodę wyznaczania grup limitowych oraz kategorii odpłatności i dopłat pacjenta przeprowadzono zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [34] (Nazywaną dalej Ustawą o refundacji).

4.2.1. Populacja

Populację docelową w analizie stanowią pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii oraz kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych. Wnioskowana populacja docelowa objęta przedmiotowym leczeniem (grupa chorych będąca kandydatami do przeszczepu) jest rekomendowana przez Radę Konsultacyjną AOTM – Stanowisko nr 13/04/2009 z dnia 16 lutego 2009 r. [30] i uznawana jest w praktyce klinicznej za „terapię ratunkową” dającą możliwość wyleczenia.

Szczegółowy opis oszacowania populacji zamieszczono w rozdziale 4.3.

4.2.2. Perspektywa

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji nelarabiny (produkt leczniczy Atriance®) przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Wybór perspektywy podyktowany jest sposobem finansowania leków w ramach wykazu leków stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Przyjęta perspektywa jest zgodna z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [27] oraz z Wytycznymi AOTM [1].

4.2.3. Horyzont czasowy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Atriance®, stosowanego w leczeniu pacjentów z T-ALL oraz T-LBL, po niepowodzeniu dwóch obowiązujących schematów leczenia, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego (lata 2015–2016),

przyjmując, że rok 2015 będzie pierwszym rokiem refundacji przedmiotowego produktu leczniczego. Przyjęcie powyższego horyzontu czasowego związane jest z proponowanym terminem rozpoczęcia refundacji produktu leczniczego Atriance® (styczeń 2015 r.) oraz jest zgodne z art. 11 ust. 3 pkt. 3 Ustawy o refundacji (dotyczącym wydania pierwszej decyzji administracyjnej o objęciu refundacją na okres 2 lat [34]). Założono, że uwzględniony w analizie horyzont czasowy jest wystarczający do uzyskania stabilizacji na rynku leków, o czym świadczą uzyskane w niniejszej analizie wyniki (patrz rozdz. 4.8).

4.2.4. Źródła danych

Wielkość badanej populacji oszacowano na podstawie opinii ekspertów medycznych (prof. dr hab. n. med. [REDACTED] (populacja dzieci i młodzieży), dr hab. n. med. [REDACTED] (populacja dorosłych)) uzyskaną na drodze bezpośrednich konsultacji przeprowadzonych w 2013 roku. Informacje o liczbie chorych aktualnie stosujących leczenie preparatem Atriance® w ramach chemioterapii niestandardowej uzyskano od producenta – firmy *GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o.*

Dane, które posłużyły do wyznaczenia kosztów zostały zaczerpnięte z najbardziej wiarygodnych dostępnych źródeł (taryfikatory opłat Narodowego Funduszu Zdrowia (załączniki nr 1 i 2 do Zarządzenia nr 6/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. [40, 43], załącznik nr 2 do Zarządzenia nr 41/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 sierpnia 2013 r. [41]) i Informator o umowach zawierający dane o liczbie i wartości umów zawartych na 2014 rok przez wszystkie Oddziały Wojewódzkie NFZ [16], taryfikator opłat Ministerstwa Zdrowia [23]). Dane dotyczące ceny zbytu netto produktu leczniczego Atriance® uzyskano od producenta. Oszacowania cen uwzględnionych leków obecnie refundowanych w ramach substancji czynnych stosowanych w chemioterapii w rozważanym horyzoncie czasowym przeprowadzono zgodnie z marżami obowiązującymi według „Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych” [34].

4.2.5. Porównywane scenariusze

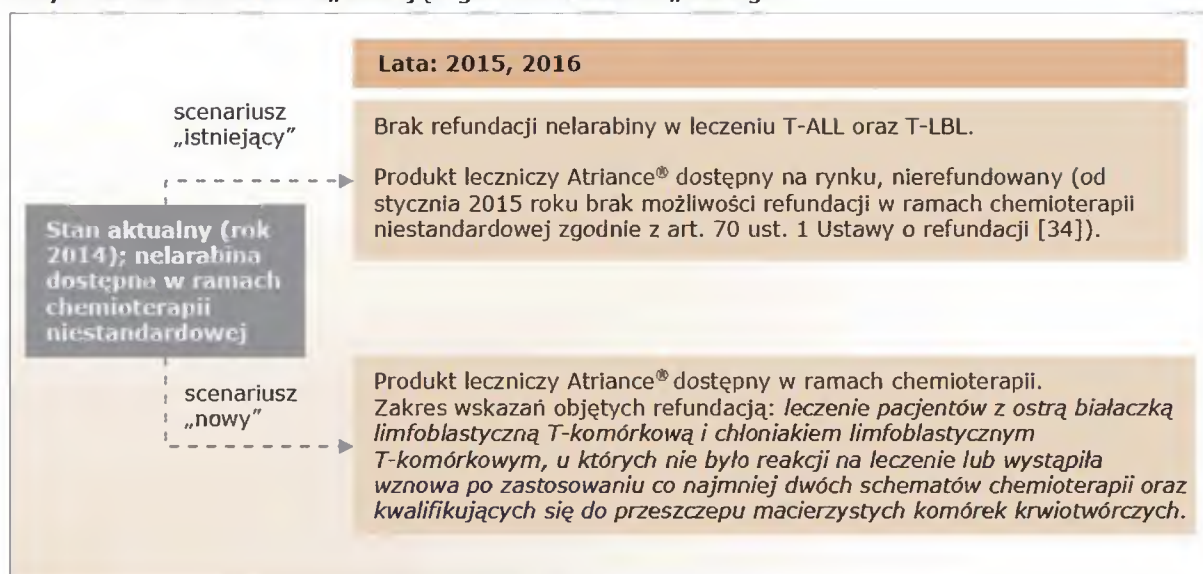
W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza „istniejącego” (lata 2015-2016), zakładającego brak refundacji nelarabiny (produktu leczniczego Atriance®) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznova po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii oraz kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych;
- scenariusza „nowego” (lata 2015-2016), w którym nelarabina uzyskuje refundację (znajduje się na wykazie leków stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym w nowej grupie

limitowej). Produkt leczniczy Atriance® będzie dostępny bezpłatnie dla świadczeniobiorców w ramach chemioterapii. Zakres wskazań objętych refundacją: leczenie pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii oraz kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.

Poniższy rysunek przedstawia zarys ogólnych założeń w porównywanych scenariuszach sytuacyjnych.

Rysunek 1
Zarys założeń scenariusza „istniejącego” i scenariusza „nowego”



Scenariusz „istniejący”: W tabeli poniżej przedstawiono obecnie dostępne schematy chemioterapii, które zgodnie z opinią ekspertów medycznych (prof. ██████████, dr ██████████) oraz zgodnie ze *Stanowiskiem Rady Konsultacyjnej nr 13/04/2009 z dnia 16 lutego 2009 r.* [30] opinią Konsultantów Krajowych ds. Hematologii dziecięcej (prof. Krawczyk) oraz ds. Hematologii (prof. Jędrzejczak) mają zastosowanie u chorych z T-ALL i T-LBL, nieskutecznie leczonych co najmniej dwoma schematami chemioterapii oraz kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych. Schematami wskazanymi w omawianym problemie zdrowotnym u dzieci i młodzieży są klofarabina/cyklofosfamid/etopozyd oraz Ida-FLAG (idarubicyna/fludarabina/cytarabina/G-CSF), natomiast u osób dorosłych zastosowanie ma schemat FLAM (fludarabina/cytarabina/mitoksantron). Zgodnie z opinią eksperta medycznego – prof. ██████████, zaleceniami dotyczącymi leczenia T-ALL/T-LBL u dzieci i młodzieży oraz analizą ekonomiczną dla leku Evoltra®¹, klofarabina w monoterapii jest schematem niestosowanym w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce. W związku z powyższym klofarabina w monoterapii nie jest brana pod uwagę w niniejszej analizie.

¹ Informacje z dokumentu „Analiza ekonomiczna dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/035/AW/035_AW_OT_4350_12_EVOLTRA_AE_2012.12.07.pdf, str. 11)

Tabela 1
Refundowane leki stosowane u chorych z T-ALL i T-LBL, nieskutecznie leczonych co najmniej dwoma schematami chemioterapii oraz kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych [23, 48]

Substancja czynna	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)
Klofarabina*	1111.0, Klofarabina	C91.0 OSTRA BIAŁACZKA LIMFOBLASTYCZNA w przypadku: leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych zgodnie z załącznikiem C.66. do Obwieszczenia MZ [23]
Cyklofosfamid*	1010.1, Cyclophosphamidum inj. 1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	Nowotwory złośliwe, a w szczególności: C83.5 CHŁONIAK NIEZIARNICZY LIMFOBLASTYCZNY (ROZLANY) C91.0 OSTRA BIAŁACZKA LIMFOBLASTYCZNA zgodnie z załącznikiem C.13. do Obwieszczenia MZ [23]
Etopozyd*	1016.0, Etoposidum	Nowotwory złośliwe, a w szczególności: C83.5 CHŁONIAK NIEZIARNICZY LIMFOBLASTYCZNY (ROZLANY) C91.0 OSTRA BIAŁACZKA LIMFOBLASTYCZNA zgodnie z załącznikiem C.24. do Obwieszczenia MZ [23]
Idarubicyna*	1022.0, Idarubicinum	Nowotwory złośliwe, a w szczególności: C83.5 CHŁONIAK NIEZIARNICZY LIMFOBLASTYCZNY (ROZLANY) zgodnie z raportem AOTM [48] C91.0 OSTRA BIAŁACZKA LIMFOBLASTYCZNA zgodnie z załącznikiem C.30. do Obwieszczenia MZ [23]
Fludarabina* ^{&}	1017.1, Fludarabinum inj 1017.2, Fludarabinum p.o.	Nowotwory złośliwe, a w szczególności: C83.5 CHŁONIAK NIEZIARNICZY LIMFOBLASTYCZNY (ROZLANY) C91.0 OSTRA BIAŁACZKA LIMFOBLASTYCZNA zgodnie z załącznikiem C.25. do Obwieszczenia MZ [23]
Cytarabina* ^{&}	1011.1, Cytarabinum	Nowotwory złośliwe, a w szczególności: C83.5 CHŁONIAK NIEZIARNICZY LIMFOBLASTYCZNY (ROZLANY) C91.0 OSTRA BIAŁACZKA LIMFOBLASTYCZNA zgodnie z załącznikiem C.14. do Obwieszczenia MZ [23]
Filgrastim (G-CSF)*	1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę	WE WSZYSTKICH ZAREJESTROWANYCH WSKAZANIACH NA DZIEŃ WYDANIA DECYZJI zgodnie z załącznikiem C.0.06. do Obwieszczenia MZ [23]
Mitoksantron ^{&}	Finansowany w ramach procedury podania leku zawierającego substancję czynną (Mitoxantronum) - 100 mg (5.08.05.0000037) [42]	

*CLF/CFM/EPS; *schemat Ida-FLAG; [&]schemat FLAM

Zgodnie z aktualnym wykazem refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r.) produkt leczniczy Atriance® nie jest obecnie finansowany w ramach tego wykazu [23]. Nelarabina dostępna jest dla świadczeniobiorców w ramach programu chemioterapia niestandardowa, jednak zgodnie z art. 70 ust. 1 Ustawy o refundacji [34] taki sposób refundacji możliwy będzie tylko do końca 2014 roku. Z uwagi na powyższe w sytuacji braku refundacji w ramach wykazu *Leków stosowanych w chemioterapii*, produkt leczniczy Atriance® stanie się

niedostępny dla świadczeniobiorców we wskazaniu T-ALL i T-LBL, nieskutecznie leczonych co najmniej dwoma schematami chemioterapii oraz kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.

Scenariusz „nowy”: produkt leczniczy Atriance® dostępny w ramach chemioterapii w nowej grupie limitowej od stycznia 2015 r. leczenie pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii oraz kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.

Wprowadzenie refundacji w ramach listy *Leków stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym* wiąże się z utworzeniem nowej grupy limitowej dla nelarabiny we wskazaniu leczenia pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.

Szczegółowy opis założeń przyjętych w scenariuszach przedstawiono w rozdziale 4.4, 4.5 oraz 4.6.

4.2.6. Forma przedstawienia wyników

W analizie dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego oszacowano bezwzględny (wyrażony w wartościach monetarnych) oraz procentowy wpływ na roczne koszty płatnika publicznego (NFZ) wynikający z wprowadzenia produktu leczniczego Atriance® na „wykaz refundowanych leków stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym” w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy. Zgodnie z Wytycznymi AOTM przedstawiono (dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego) również zużycie zasobów w postaci liczby pacjentów w populacji docelowej leczonych w ramach rozważanych schematów chemioterapii (nelarabina, Ida-FLAG, CLF/CFM/EPs, FLAM).

Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy scenariuszy skrajnych – scenariusza minimalnego i maksymalnego. Założenia przyjęte w scenariuszu minimalnym i maksymalnym opisano w rozdziale 4.8.3.

Wyniki analizy podstawowej oraz analizy scenariuszy skrajnych przedstawiono również z uwzględnieniem proponowanego mechanizmu podziału ryzyka. Opis instrumentu RSS zamieszczono w rozdziale 4.6.

Dodatkowo przedstawiono wyniki osobno dla populacji dzieci i młodzieży oraz dla populacji osób dorosłych.

4.2.7. Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie [1].

4.2.8. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Dla utrzymania dostępu do leczenia lekiem Atriance® pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL, ang. T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym (T-LBL, ang. T-cell Lymphoblastic Lymphoma), u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu, co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych wnioskowana jest zmiana dotychczasowego sposobu finansowania (z chemioterapii niestandardowej) poprzez umieszczenie leku Atriance® w Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii.

Mając na uwadze małą populację docelową we wnioskowanym wskazaniu dla produktu leczniczego Atriance® oraz warunki kontraktowania przez NFZ świadczeń opieki zdrowotnej, przedstawiona ścieżka finansowania dla tego leku znajduje uzasadnienie i tym samym może zapewnić dostęp pacjentom do leczenia.

Ponadto, obecnie wszystkie substancje czynne stosowane w leczeniu I, II i III rzucie ostrej białaczki limfoblastycznej finansowane są ze środków publicznych w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii.

Poniżej przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją.

Tabela 2
Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Parametr	Warunki objęcia refundacją
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach chemioterapii
Poziom odpłatności	Bezpłatnie*
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa**
Proponowana cena zbytu netto	Atriance®, roztwór do infuzji 5 mg/ml, 50 ml x 6 fiol. [redacted]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

[redacted] spełnia kryteria art. 14 Ustawy o refundacji [34]; **brak spełnienia kryteriów art. 15 ust.2 Ustawy o refundacji [34];

Uzasadnienie utworzenia nowej grupy limitowej

Zgodnie z art. 15 ust.2 Ustawy o refundacji [34] do wspólnej grupy limitowej kwalifikują się leki posiadające tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale

o podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania, oraz o tych samych wskazaniach lub przeznaczeniach, w których są refundowane, oraz podobnej skuteczności.

Obecnie w ramach *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (lista Leków stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym) [23] refundowany jest jeden preparat o podobnym wskazaniu co nelarabina, a mianowicie klofarabina (preparat Evoltra®) we wskazaniu leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych chemioterapii i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych. Klofarabina może być zatem stosowana u dzieci z rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową, nie jest natomiast dostępna dla dorosłych pacjentów oraz u chorych z chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym. Zatem klofarabina i nelarabina nie spełniają kryteriów artykułu 15 ust.2 Ustawy o refundacji [34] kwalifikacji do wspólnej grupy limitowej. Z uwagi na powyższe wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej dla preparatu Atriance®.

4.2.9. Współczynnik *compliance*

Współczynnik *compliance* przyjęto na poziomie 100% z uwagi na fakt, iż pacjenci przez cały cykl leczenia chemioterapią pozostają pod stałą opieką specjalisty w trakcie hospitalizacji związanej z podaniem leku oraz pobylem świadczeniobiorcy w trakcie cyklu chemioterapii.

4.3. Oszacowanie populacji

Ostre białaczki limfoblastyczne stanowią heterogenną grupę złośliwych nowotworowych chorób krwi, które bez leczenia prowadzą do śmierci chorego w ciągu kilku tygodni [15]. Według aktualnie obowiązującej klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2008 roku, chłoniak limfoblastyczny (LBL, ang. *lymphoblastic lymphoma*) wraz z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, ang. *acute lymphoblastic leukemia*) wyróżniane są jako jedna jednostka chorobowa: białaczka/chłoniak limfoblastyczny linii T lub B komórkowej [24].

Ocenia się, że częstość występowania nowych przypadków ALL wynosi 2/100 000 osób rocznie, z czego dorośli stanowią zaledwie ¼ przypadków [15]. Zgodnie z danymi pochodzącymi z Rejestru Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych (lata 2004-2006) standaryzowany według wieku współczynnik zapadalności na ostre białaczki limfoblastyczne wśród osób dorosłych wynosi 0,4/100 000 ludności w wieku ≥ 18 lat [29] (maksymalna wartość 0,5/100 000 dla danych z roku 2006 [28]). Dane z Rejestru [29] wskazują ponadto, że częstość występowania ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek T (T-ALL) wśród dorosłych chorych z rozpoznaniem ALL wynosi od 22% do 32%.

Wskaźnik zapadalności na białaczki w populacji dzieci wynosi przeciętnie 35/1 mln dzieci, przy czym ostra białaczka limfoblastyczna stanowi około 75-85% ostrych postaci białaczek [3].

W ramach programu *Kontynuacji programu kontroli jakości w diagnostyce ostrej białaczki u dzieci*, trwającego od 2006 roku, do 2012 roku łącznie zarejestrowano 1 818 osób <18 r.ż. z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej, czyli o 135 osób więcej niż w roku 2011 [47, 21]. W odnalezionym jednośrodkowym badaniu (dane z okresu od listopada 2002 roku do października 2010 roku, Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatrycznej w Poznaniu) przedstawiającym wyniki leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci w Polsce, wśród 150 dzieci ze zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną postacią T-komórkową rozpoznano u 6% pacjentów. Jednak według opinii eksperta medycznego (prof. ██████████) dane te wydają się być zaniżone, zapewne ze względu na typ badania (jednośrodkowe).

Częstość występowania chłoniaków nieziarnicznych jest zmienna zależnie od stref geograficznych i wynosi odpowiednio 2-18 przypadków na 100 tys. mężczyzn i 1-11 przypadków na 100 tys. kobiet, natomiast w Polsce odsetek nowych zachorowań szacuje się na 14-18 przypadków na 100 tys. mieszkańców rocznie [20, 37]. Częstość zachorowania stale rośnie, 3-4% w skali roku, ale przyczyna tego zjawiska nie jest poznana. W ramach programu *Kontynuacja programu kontroli jakości w diagnostyce chłoniaków złośliwych u dzieci* do 2011 roku łącznie zarejestrowano 335 przypadków wystąpień chłoniaków nieziarnicznych (w 2011 roku zgłoszono 41 nowych zachorowań) [21]. Wśród wszystkich chłoniaków nieziarnicznych (określonych Klasyfikacją WHO) chłoniaki nieziarniczne wywodzące się z rozrostu limfocytów T stanowią około 12%, natomiast limfoblastyczna białaczka/chłoniak z prekursorowych komórek T stanowi 1,6% [37].

Według odnalezionych informacji chłoniaki z limfoblastów T (T-LBL) stanowią prawie 90% wszystkich chłoniaków limfoblastycznych dorosłych chorych [24] oraz 30-35% wszystkich chłoniaków nieziarnicznych u dzieci [35].

Poniżej przedstawiono odnalezione polskie dane epidemiologiczne dotyczące białaczek limfatycznych (ICD-10: C91), T-ALL (ICD-10: C91.0), chłoniaków nieziarnicznych (ICD-10: C83) i T-LBL (ICD-10: C83.5).

Tabela 3
Białaczka limfatyczna, ALL, T-ALL – zestawienie danych epidemiologicznych

Publikacja [źródła danych]	Parametr	Opis parametru	Komentarz
	Dzieci i młodzież w wieku <18 lat		
Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii [26]	219 – 2006 rok 192 – 2007 rok 235 – 2008 rok 226 – 2009 rok 213 – 2010 rok 195 – 2011 rok	Liczba zachorowań na białaczkę limfatyczną (kod ICD-10: C91)	Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii, dla osób z przedziału wiekowego <20 lat, dane z okresu 2006-2011 (najbardziej aktualne dostępne dane)
Sprawozdanie z realizacji Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych w roku 2011 [21]	1 683	Liczba zarejestrowanych w ramach Programu dzieci z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej (w 2011 roku zgłoszono 172 nowe przypadki)	Kontynuacja programu kontroli jakości w diagnostyce ostrej białaczki u dzieci – program trwa od 2006
Sprawozdanie z realizacji Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych w roku 2012 [47]	214	Liczba zarejestrowanych nawrotów ostrej białaczki limfoblastycznej (w 2011 roku zgłoszono 14 nowych przypadków)	W bazie danych rejestrowano na bieżąco wszystkie nowe rozpoznania oraz przebieg kontrolowanego leczenia, występowanie powikłań i wszelkich zdarzeń niekorzystnych.
Styczyński 2006 [33]	1 818	Liczba zarejestrowanych w ramach Programu dzieci z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej	-
Derwich 2011 [8]	10-15% 6%	Częstość występowania ALL immunnofenotyp T-liniowy Częstość występowania T-ALL wśród chorych dzieci z rozpoznaniem ALL	Dane pochodzą z okresu listopad 2002 r. do października 2010 r. z Kliniki Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej; u 150 dzieci (70 dziewczynek i 80 chłopców) w wieku 1-18 lat (mediana: 5,1 lat) rozpoznano i leczono ostrą białaczkę limfoblastyczną, ALL z prekursorów limfocytów T rozpoznano u 9 (6%) dzieci

Publikacja [źródła danych]	Parametr	Opis parametru	Komentarz
Osoby dorosłe (wiek ≥ 18 lat)			
Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii [26]	<p>1 196 – 2006 rok</p> <p>1 189 – 2007 rok</p> <p>1 296 – 2008 rok</p> <p>1 402 – 2009 rok</p> <p>1 401 – 2010 rok</p> <p>1 360 – 2011 rok</p>	Liczba zachorowań na białaczkę limfatyczną (kod ICD-10: C91)	Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii, dla osób z przedziału wiekowego ≥20 lat, dane z okresu 2006-2011 (najbardziej aktualne dostępne dane)
Seferyńska 2011 [28]	0,5/100 000 ludności w wieku ≥18 lat	standaryzowany wg wieku współczynnik zapadalności na ostre białaczki limfoblastyczne	Dane pochodzą z Rejestru Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych z okresu 2004-2010, jednak wskaźniki zachorowalności wyliczone zostały na podstawie danych z 2006 roku, ponieważ w tym roku zgłoszono największą liczbą zachorowań.
Seferyńska 2007 [29]	0,4/100 000 ludności w wieku ≥18 lat 22-32%	standaryzowany wg wieku współczynnik zapadalności na ostrą białaczkę limfoblastyczną częstość występowania ALL z komórek T wśród chorych z rozpoznaniem ALL; 32%, 23% i 22% odpowiednio w 2004, 2005 i 2006 roku	Dane pochodzą z Rejestru Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych z okresu 2004-2006
Styczyński 2006 [33]	25-30%	Čzęstość występowania ALL immunnofenotyp T-liniowy	-

Tabela 4
Chłoniak nieziarniczy rozlany, LBL, T-LBL – zestawienie danych epidemiologicznych

Publikacja [źródła danych]	Parametr	Opis parametru	Komentarz
Dzieci i młodzież w wieku <18 lat			
Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii [26]	41 – 2006 rok	Liczba zachorowań na chłoniaka nieziarniczego rozlanego (kod ICD-10: C83)	Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii, dla osób z przedziału wiekowego <20 lat, dane z okresu 2006-2011 (najbardziej aktualne dostępne dane)
	37 – 2007 rok		
Sprawozdanie z realizacji Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych w roku 2011 [21]	42 – 2008 rok	Liczba zarejestrowanych w ramach Programu dzieci z rozpoznaniem chłoniaki nieziarnicze (w 2011 roku zgłoszono 41 nowych przypadków)	Kontynuacja programu kontroli jakości w diagnostyce chłoniaków złośliwych u dzieci
	47 – 2009 rok		
	29 – 2010 rok		
	31 – 2011 rok		
	335		
Osoby dorosłe (wiek ≥ 18 lat)			
Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii [26]	1 166 – 2006 rok	Liczba zachorowań na chłoniaka nieziarniczego rozlanego (kod ICD-10: C83)	Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii, dla osób z przedziału wiekowego ≥20 lat, dane z okresu 2006-2011 (najbardziej aktualne dostępne dane)
	1 330 – 2007 rok		
	1 353 – 2008 rok		
	1 385 – 2009 rok		
	1 548 – 2010 rok		
	1 452 – 2011 rok		
Sprawozdanie z realizacji Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych w roku 2008 [20]	14-18/100 000 osób	Zapadalność na chłoniaki nieziarnicze	-
	2-18/100 000 mężczyzn	Zapadalność na chłoniaki nieziarnicze	Częstość występowania chłoniaków nieziarniczych jest zmienna zależnie od stref geograficznych. W Polsce odsetek nowych zachorowań szacuje się na kilkanaście nowych przypadków na 100 tys. mieszkańców rocznie. Częstość zachorowania stale rośnie; 3-4% w skali roku. [37]
Warzocha 2011 [37]	1-11/100 000 kobiet	Zapadalność na chłoniaki nieziarnicze	

Nelarabina (Atriance®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej T-komórkowej oraz chłoniaka limfoblastycznego T-komórkowego
– analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Publikacja [źródła danych]	Parametr	Opis parametru	Komentarz
	12%	Częstość występowania chłoniaków T-komórkowych	Względna częstość występowania chłoniaków w ramach klasyfikacji chłoniaków wg WHO
	1,6%	Prekursorowa T-limfoblastyczna białaczka/chłoniak	

Obecnie blisko 80% przypadków ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci zostaje całkowicie wyleczonych, w przeciwieństwie do około 30%-40% wyleczeń u osób dorosłych [2, 33]. Zarówno wśród dzieci jak i dorosłych istnieje zróżnicowanie rokownicze zależne od wieku pacjentów, znacznie gorsze wyniki uzyskuje się u dzieci w pierwszym roku życia (odsetek wyleczeń nie przekracza 45%), natomiast najlepsze wyniki uzyskuje się w wieku 1-9 lat, a powyżej 10 roku życia rokowanie pogarsza się z każdą dekadą życia [33].

Z uwagi na nie odnalezienie wiarygodnych danych polskich o częstości występowania wznowy lub niepowodzenia leczenia u chorych z ostrą białaczką/chłoniakiem T-komórkowym po co najmniej dwóch wcześniejszych schematach leczenia oraz kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych w oszacowaniu wielkości populacji docelowej posłużono się opiniami ekspertów medycznych: prof. dr hab. n. med. [REDACTED] (populacja dzieci i młodzieży) oraz dr hab. n. med. [REDACTED] (populacja dorosłych) – patrz rozdział 4.3.1.

4.3.1. Populacja docelowa

Populację docelową stanowić będą pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii oraz kwalifikujący się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych. Wybrana populacja zawiera się w populacji określonej w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Atriance® [5].

W oparciu o opinię eksperta medycznego (prof. dr hab. n. med. [REDACTED]) epidemiologia dla analizowanego wskazania wśród osób poniżej 18 roku życia w Polsce przedstawia się następująco:

- białaczka limfoblastyczna T-komórkowa:
 - białaczka limfoblastyczna: około 200 nowych rozpoznań rocznie wśród dzieci;
 - białaczka limfoblastyczna T-komórkowa: 10-15% białaczek limfoblastyczna (20-30 dzieci);
 - odsetek chorych wyleczonych i dożywających: 70% T-ALL (14-21 dzieci);
 - z powyższej liczby w skali roku około 10 chorych kwalifikuje się do leczenia z zastosowaniem nelarabiny (pacjenci, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujący się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych);
- chłoniak limfoblastyczny T-komórkowy:
 - chłoniaki nieziarnicze: 41 nowych chorych rocznie (dane z 2011 roku) [21];
 - odsetek chorych wyleczonych i dożywających: 80-90% (około 33-37 dzieci);
 - chłoniaki limfoblastyczne T-komórkowe: około 1/3 (11-12 dzieci);

- z powyższej liczby w skali roku 5 chorych kwalifikowałoby się do leczenia z zastosowaniem nelarabiny (pacjenci, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujący się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych).

Zgodnie z opinią eksperta medycznego (dr n. med. ██████████) w populacji osób dorosłych epidemiologia dla danego wskazania przedstawia się następująco:

➤ białaczka limfoblastyczna T-komórkowa:

- białaczka limfoblastyczna T-komórkowa: rocznie około 50 nowych rozpoznań;
- u około 20 chorych z T-ALL w skali roku wystąpi niepowodzenie po dwóch obowiązujących schematach leczenia,
- z powyższej liczby w skali roku około 13 chorych kwalifikuje się do leczenia z zastosowaniem nelarabiny (pacjenci, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujący się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych);

➤ chłoniak limfoblastyczny T-komórkowy:

- chłoniak limfoblastyczny T-komórkowy: rocznie około 20 nowych przypadków zachorowań;
- w skali roku u około 10 osób z T-LBL wystąpi niepowodzenie dwóch wcześniejszych schematów chemioterapii;
- z powyższej liczby w skali roku 7 chorych kwalifikowałoby się do leczenia z zastosowaniem nelarabiny (pacjenci, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujący się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych).

Tabela 5
Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Parametr	Dzieci	Dorośli
Przybliżona roczna liczba osób z T-ALL i T-LBL, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii	15*	30**
Przybliżona roczna liczba osób z T-ALL i T-LBL, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikująca się do przeszczepu	15*	20***

*T-ALL: 10, T-LBL: 5; **T-ALL: 20, T-LBL: 10; ***T-ALL: 13, T-LBL: 7

Zgodnie z opinią eksperta medycznego (prof. ██████████) osoby w wieku poniżej 18 r.ż., u których wystąpiło niepowodzenie co najmniej dwóch schematów chemioterapii należy traktować, jako potencjalnych kandydatów do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, zatem każdy z tych pacjentów kwalifikuje się do leczenia nelarabiną. Natomiast część dorosłych pacjentów, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii ze względu na wiek, obecność chorób współistniejących

uniemożliwiających stosowanie allotransplantacji lub brak dawcy nie kwalifikuje się do terapii preparatem Atriance® (dr n. med. ██████ – opinia).

W kolejnych latach rozważanego horyzontu czasowego analizy (lata 2014 („Stan aktualny”), 2015, 2016) przyjęto utrzymanie się liczebności populacji objętej leczeniem z udziałem preparatu Atriance® na poziomie przedstawionym w powyższej tabeli, tj. łącznie 35 osób, w tym 15 dzieci.

4.3.1.1. Oszacowanie liczebności populacji - zestawienie

W tabeli poniżej zestawiono oszacowanie liczebności populacji:

- obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (tj. zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym [5]);
- docelowej, wskazanej we wniosku (tj. liczba pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii oraz kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych);
- w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana – określono na podstawie rocznej liczby pacjentów leczonych nelarabiną w ramach chemioterapii niestandardowej w oparciu o informacje dostarczone przez firmę Zlecającą.

Tabela 6
Zestawienie oszacowań liczebności populacji

Parametr	Rok 2014	Rok 2015	Rok 2016
Ogółem (dzieci i dorośli)			
Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	45	45	45
Populacja docelowa wskazana we wniosku	35	35	35
Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	10	-	-
Populacja dzieci i młodzieży <18 r.ż.			
Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	15	15	15
Populacja docelowa wskazana we wniosku	15	15	15
Populacja osób dorosłych ≥18 r.ż.			
Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	30	30	30
Populacja docelowa wskazana we wniosku	20	20	20

4.4. Udziały w rynku schematów leczenia stosowanych u pacjentów z T-ALL/T-LBL po niepowodzeniu dwóch obowiązujących schematów leczenia oraz kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych

4.4.1. Stan aktualny

Bieżące udziały w rynku chemioterapeutyków finansowanych z budżetu NFZ w rozpatrywanej populacji docelowej oszacowano na podstawie liczby pacjentów stosujących poszczególne schematy chemioterapii. W kalkulacjach posłużono się informacjami dostarczonymi przez firmę Zlecającą o liczbie pacjentów aktualnie leczonych nelarabiną w ramach programu chemioterapii niestandardowej oraz opinii ekspertów dotyczącej określenia liczby pacjentów kwalifikujących się do terapii z udziałem preparatu Atriance®.

Poniżej przedstawiono liczby pacjentów stosujących poszczególne schematy chemioterapii oraz odpowiadający im procentowy udział w populacji pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, po niepowodzeniu dwóch obowiązujących schematów leczenia kwalifikujących się do przeszczepu szpiku kostnego.

Tabela 7
Udziały w rynku – stan aktualny

Schemat leczenia	Stan aktualny - 2014 rok	
	Liczba pacjentów	Udziały
Nelarabina	10	29%
Ida-FLAG	5	14%
CLF/CFM/EPS	5	14%
FLAM	15	43%
Łącznie	35	100%

4.4.2. Scenariusz „istniejący”

Obecnie nelarabina finansowana jest jako w ramach programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej [48, 45, 46, 31, firma Zlecająca]. Zgodnie z ust. 1 art. 70 Ustawy o refundacji [34] świadczenia chemioterapii niestandardowej realizowane będą na dotychczasowych zasadach nie dłużej jednak niż do końca 2014 roku. Z uwagi na powyższe w scenariuszu „istniejącym”, zakładającym brak finansowania nelarabiny w ramach listy *Leków stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym*, przyjęto, że nelarabina od 2015 roku stanie się opcją medyczną niefinansowaną ze środków publicznych, co pociągnie za sobą ograniczone, ze względu na koszty leku, możliwości stosowania u większości chorych, u których preparat Atriance® jest wskazany.

Zgodnie z opinią eksperta medycznego (prof. ██████████) w sytuacji braku refundacji nelarabiny wszyscy pacjenci w wieku poniżej 18 r.ż. z rozpoznaniem T-ALL stosować będą schemat chemioterapii klofarabina/cyklofosamid/etopozyd, natomiast pozostałych 5-ciu chorych z chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym zostanie objętych leczeniem chemioterapią Ida-FLAG. U wszystkich dorosłych chorych, z uwagi na brak refundacji alternatywnych opcji terapeutycznych, zostanie zastosowane leczenie schematem FLAM.

Poniżej zamieszczono oszacowania udziału w rynku w sytuacji realizacji założeń scenariusza „istniejącego” w dwóch kolejnych latach rozważanego horyzontu czasowego.

Tabela 8
Prognozowane udziały w rynku przy założeniu scenariusza „istniejącego”

Schemat leczenia	2015 rok		2016 rok	
	Liczba pacjentów	Udziały	Liczba pacjentów	Udziały
Nelarabina	0	0%	0	0%
Ida-FLAG	5	14%	5	14%
CLF/CFM/EPS	10	29%	10	29%
FLAM	20	57%	20	57%

4.4.1. Scenariusz „nowy”

Scenariusz „nowy” zakłada wprowadzenie refundacji preparatu Atriance® w ramach wykazu Leków stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Wariant 1: produkt leczniczy Atriance® po uzyskaniu refundacji stopniowo będzie zastępował aktualnie stosowane schematy chemioterapii

Przyjęto, że udział w rynku nelarabiny zostanie ustalony na poziomie stanu aktualnego, w którym preparat Atriance® finansowany jest w ramach chemioterapii niestandardowej.

Tabela 9
Prognozowane udziały w rynku przy założeniu scenariusza „nowego” – wariant 1 (stopniowe zastępowanie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii)

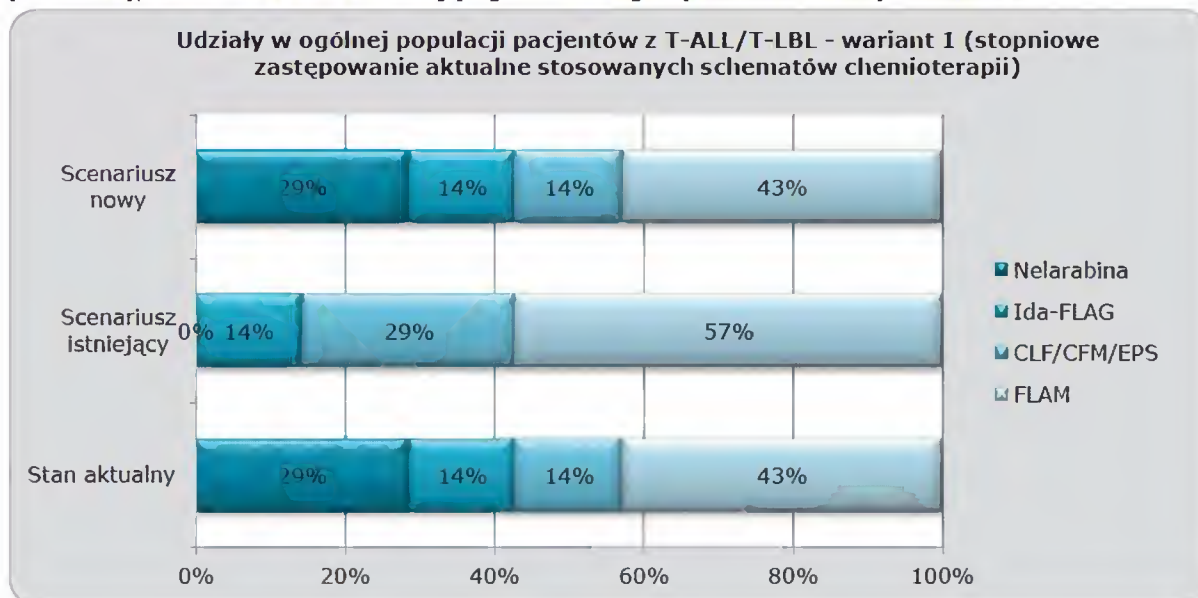
Schemat leczenia	2015 rok		2016 rok	
	Liczba pacjentów	Udziały	Liczba pacjentów	Udziały
Nelarabina	10	29%	10	29%
Ida-FLAG	5	14%	5	14%
CLF/CFM/EPS	5	14%	5	14%
FLAM	15	43%	15	43%

Graficzne przedstawienie udziałów schematów leczenia mających zastosowanie u pacjentów w populacji docelowej przedstawiono na wykresie poniżej. Z uwagi na takie same udziały w rynku

w kolejnych dwóch latach rozważanego horyzontu czasowego, wyników nie prezentowano w podziale na rok 2015 oraz 2016.

Wykres 1

Udziały w rynku opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu T-ALL i T-LBL dla stanu aktualnego (rok 2014), oraz scenariusza „istniejącego” i „nowego” (lata 2015-2016) – wariant 1



Wariant 2: produkt leczniczy Atriance® po uzyskaniu refundacji całkowicie zastąpi dotychczasowe schematy chemioterapii

Przyjęto, że wszyscy chorzy (zarówno dzieci jak i dorośli) z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, po niepowodzeniu dwóch obowiązujących schematów leczenia kwalifikujący się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych przy realizacji założeń scenariusza „nowego” jako trzecią linię leczenia stosować będą chemioterapię z udziałem nelarabiny.

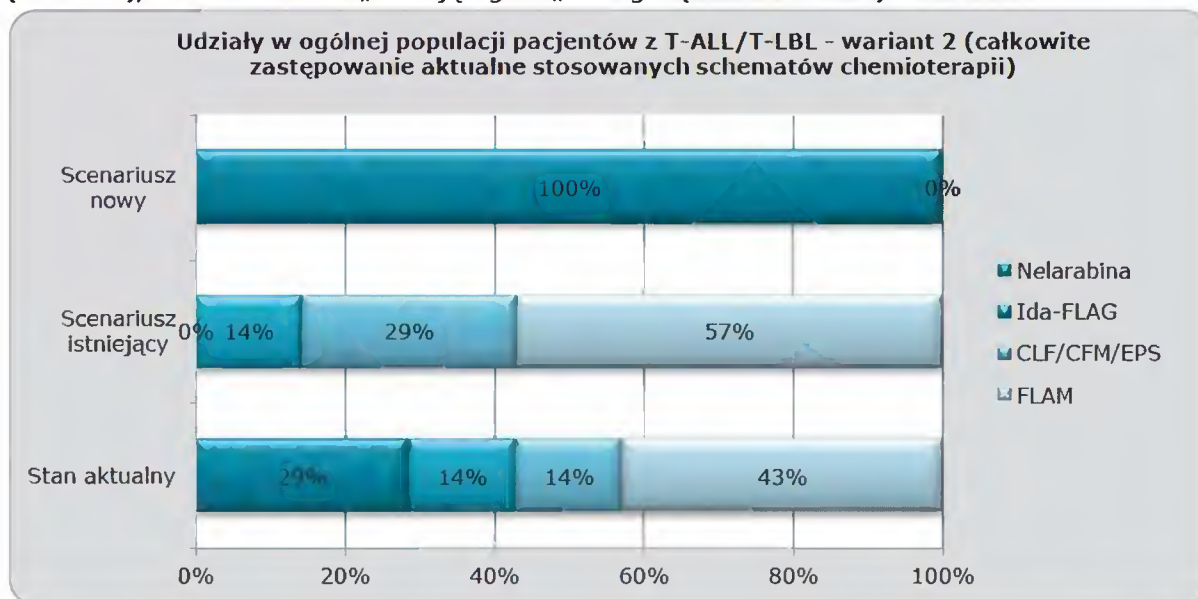
Tabela 10

Prognozowane udziały w rynku przy założeniu scenariusza „nowego” – wariant 2 (całkowite zastępowanie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii)

Schemat leczenia	2015 rok		2016 rok	
	Liczba pacjentów	Udziały	Liczba pacjentów	Udziały
Nelarabina	35	100%	35	100%
Ida-FLAG	0	0%	0	0%
CLF/CFM/EPS	0	0%	0	0%
FLAM	0	0%	0	0%

Graficzne przedstawienie udziałów schematów leczenia mających zastosowanie u pacjentów w populacji docelowej przedstawiono na wykresie poniżej. Z uwagi na takie same udziały w rynku w kolejnych dwóch latach rozważanego horyzontu czasowego, wyników nie prezentowano w podziale na rok 2015 oraz 2016.

Wykres 2
Udziały w rynku opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu T-ALL i T-LBL dla stanu aktualnego (rok 2014), oraz scenariusza „istniejącego” i „nowego” (lata 2015-2016) – wariant 2



4.5. Koszty

W celu obliczenia kosztów porównywanych w analizie schematów chemioterapii, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ). W analizie uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie: koszty leków (nelarabina, schemat FLAM, schemat Ida-FLAG, schemat CLF/CFM/EPS), koszty podania chemioterapii oraz hospitalizacji, koszty okresowej oceny skuteczności chemioterapii oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Dodatkowo uwzględniono koszty związane z monitorowaniem terapii, wykonaniem przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, prewencją i leczeniem pacjentów po przeszczepie oraz opieką paliatywną w sytuacji odpowiedzi na leczenie.

Zasoby szacowano metodą kosztów ogólnych. Wyceny monetarnej omawianych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Ministerstwa Zdrowia (Obwieszczenie Ministra Zdrowia [23]) oraz Narodowego Funduszu Zdrowia [39, 40, 41, 42, 43, 44] zgodnie z przyjętą perspektywą analizy.

Cenę hurtową podmiotowego preparatu w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy obliczono zgodnie z marżą obowiązującą według „Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych” [34] tj. od 2014 roku obowiązuje marża w wysokości 5% urzędowej ceny zbytu. Zestawienie kosztów w porównywanych scenariuszach przedstawiono w rozdziale 4.5.9. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w kalkulatorze dołączonym do analizy (plik *BIA_Atriance.xlsx*, arkusze: „Koszty_jednostkowe”, „Koszty_zestawienie”).

4.5.1. Koszty nelarabiny

Stan aktualny

Nelarabina w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej/chłoniaka limfoblastycznego T-komórkowego obecnie jest finansowana w indywidualnych przypadkach w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej [31, 48, 45, 44]. W stanie aktualnym (rok 2014) koszty poniesione na finansowanie ze środków publicznych nelarabiny przyjęto na poziomie wartości sprzedaży w Polsce preparatu Atriance®. W poniższej tabeli zamieszczono najbardziej aktualne dostępne dane sprzedażowe (za rok 2013) dostarczone przez firmę Zlecającą.

Tabela 11
Koszty poniesione na finansowanie produktu leczniczego Atriance® - stan aktualny

Parametr	Rok 2014	Źródło danych
Wartość sprzedaży preparatu Atriance® w Polsce w 2013 r. [PLN]	████████	[firma Zlecająca]

* dostarczoną wartość, oszacowaną na podstawie cen zbytu netto sprzedanych opakowań preparatu Atriance®, powiększono o należny podatek VAT (8%) oraz marżę hurtową (5% w 2014 roku)

Rozdziału powyższego kosztu pomiędzy populację dzieci i młodzieży a osób dorosłych przeprowadzono poprzez zważenie go zużyciem nelarabiny przypadającym na cały cykl leczenia w omawianych grupach pacjentów. Szczegóły oszacowań zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 12
Koszty poniesione na finansowanie produktu leczniczego Atriance® w podziale na populacje: dzieci oraz osób dorosłych - stan aktualny

Parametr	Dzieci	Dorośli
Średnia liczba cykli*	1,64	1,70
Liczba podań na cykl	5	3
Dzienna dawka nelarabiny/cykl [mg]	845	2 760
Zużycie nelarabiny na cykl leczenia [mg]	6 933	14 051
Procentowy udział w zużyciu	33%	67%
Wartość sprzedaży preparatu Atriance® w Polsce [PLN]	████████	
Wartość sprzedaży w poszczególnych populacjach pacjentów [PLN]	████████	████████

* szczegóły oszacowania średniej liczby cykli zamieszczono w załączniku – rozdział 5.2

Scenariusz „nowy”

Zgodnie z prognozami firmy Zlecającej przyjęto, że produkt leczniczy Atriance® będzie refundowany od stycznia 2015 r. W sytuacji wprowadzenia refundacji nelarabiny w ramach „wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych” (leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym) analizowany lek będzie wydawany pacjentom bezpłatnie. Korzystając z informacji o proponowanej

przez producenta cenie *ex-factory* (tj. cenie zbytu netto) w przypadku wprowadzenia refundacji, obliczono przyszłą cenę hurtową leku. Uwzględniono 8% stawkę podatku VAT [22] oraz urzędową marżę hurtową w wysokości 5% urzędowej ceny zbytu [34].

Tabela 13
Kalkulacja ceny hurtowej produktu leczniczego Atriance® - scenariusz „nowy”

Substancja czynna	Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Cena zbytu netto (<i>ex-factory</i>) [PLN/op.]	Urzędowa cena zbytu [PLN/op.]	Cena hurtowa [PLN/op.]	Źródła danych
Nelarabina	Atriance®, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 6 fiol. a 50ml	██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	[firma Zlecająca, 22, 34]

op - opakowanie

Z uwagi na fakt, iż preparat Atriance® będzie refundowany w ramach chemioterapii założono, że limit refundacji będzie równy cenie hurtowej brutto za opakowanie, więc produkt będzie wydawany pacjentowi bezpłatnie.

Tabela 14
Wartość refundacji NFZ i odpłatność pacjenta za opakowanie produktu Atriance® w ramach chemioterapii

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Rok refundacji	Cena hurtowa /op. [PLN]	Wysokość limitu finansowania/op. [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [PLN]	Cena/mg persp. NFZ [PLN]
Atriance®, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 6 fiol. a 50ml	≥2015	██████████	██████████	Bezpłatnie	0,00	██████████

op - opakowanie

Nelarabina jest przeznaczona do stosowania dożylnego pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu leków cytotoksycznych [5]. Zgodnie z zalecanym dawkowaniem nelarabiny oraz dawkowaniem z badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [17] w analizowanych populacjach chorych przyjęto, że dzienna dawka (DD) wynosi:

- dorośli i młodzież (w wieku 16 lat i powyżej) – 1 500 mg/m², podawana dożylnie w ciągu dwóch godzin, w dniu 1., 3. i 5. i powtarzana co 21 dni;
- dzieci i młodzież (w wieku do 21 lat i poniżej) – 650 mg/ m², podawana dożylnie w ciągu jednej godziny, przez pięć kolejnych dni, powtarzana co 21 dni;
- w badaniach klinicznych u pacjentów w wieku od 16 do 21 lat stosowano zarówno dawkę 650 mg/m² jak i dawkę 1 500 mg/m². Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania obu schematów były podobne. Wybór odpowiedniego schematu uzależniony był od decyzji lekarza hematologa [5].

Tabela 15
Kalkulacja kosztów nelarabiny w analizowanych populacjach

Parametr	Dorośli	Dzieci
Koszt jednostkowy nelarabiny [PLN/mg]	[REDACTED]	
Zalecane dawkowanie	1 500 mg/m ² dożylnie w dniu 1., 3. i 5.	650 mg/m ² dożylnie przez 5 kolejnych dni
Powierzchnia ciała* [m ²]	1,84	1,30
Liczba podań/cykl	3	5
Zużycie leku/cykl [mg]	8 280 (=1 500 x 1,84 x 3)	4 225 (=650 x 1,30 x 5)
Koszt leku/cykl [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]

* oszacowanie średniej powierzchni ciała przedstawiono w załączniku (rozdział 5.1)

4.5.2. Koszty schematu FLAM (dorośli)

Zgodnie z opinią eksperta dr hab. n. med. [REDACTED] w polskiej praktyce w leczeniu dorosłych z oporną lub nawrotową T-ALL/T-LBL jest stosowany schemat FLAM (fludarabina, cytarabina, mitoksantron). Substancje czynne fludarabina i cytarabina wchodzące w skład schematu FLAM są w Polsce refundowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach chemioterapii nowotworów również we wskazaniu T-ALL/T-LBL (rozpoznanie wg ICD-10: C91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna/C83.5 Chłoniak nieziarniczny limfoblastyczny (rozlany)) [23]. Szczegółową charakterystykę uwzględnionych substancji czynnych zamieszczono w załączniku 5.3 (Tabela 53). Do oszacowania kosztów wybrano najniższy koszt NFZ w przeliczeniu za mg. Koszty dla roku 2014 (stan aktualny) i lat kolejnych (scenariusz „istniejący” i „nowy”) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16
Koszty jednostkowe substancji wchodzących w skład schematu FLAM – fludarabina, cytarabina

Nazwa substancji czynnej/ nazwa handlowa	Droga podania	Jednostka	Waga punktowa jednostki leku [pkt.] [1 pkt. = 1 PLN]	Koszt jednostkowy [PLN/1 mg]	Źródła danych
Fludarabina/Fludalym®, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	iniekcja	1 mg	1	1,7055	[23, 39]
Cytarabina/Alexan®, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5 ml*	iniekcja	1 mg	1	0,0884	

* lub Cytarabine Kabl®, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml

Mitoksantron jest rozliczany w ramach świadczenia „Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Mitoxantronum) - 100 mg” [42].

Tabela 17
Koszty jednostkowe substancji wchodzących w skład schematu FLAM - mitoksantron

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Droga podania	Wartość punktowa	Cena punktu* [PLN]	Koszt za świadczenie [PLN/100 mg]	Koszt jednostkowy [PLN/mg]	Źródła danych
Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Mitoksantronum) - 100 mg (5.08.05.0000037)	iniekcja	64,0519	52	3 330,70	33,3070	[16, 42]

* średnia cena punktu z wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2014 w zakresie leczenia szpitalnego – chemioterapia [16]

Schemat dawkowania chemioterapii FLAM został skonsultowany z ekspertem medycznym oraz jest taki sam jak podają źródła (m.in. *Giebel 2006* [11]):

- Fludarabina: 2 x 15 mg/m² w 1, 2, 8, i 9 dniu (wlew 30 minutowy, co 12 godzin);
- Cytarabina: 8 x 100 mg/m² w 1, 2, 8 i 9 dniu (wlew trwający 45 minut, pierwszy bezpośrednio po zakończeniu fludarabiny, dalej co 3 godziny);
- Mitoksantron: 10 mg/m² w 3 i 10 dniu.

Tabela 18
Koszt schematu FLAM (1 cykl) w przeliczeniu na 1 pacjenta

Parametr	Schemat FLAM – dorośli		
	Fludarabina	Cytarabina	Mitoksantron
Zalecana dawka leku [mg/m ²]	2 x 15 = 30	8 x 100 = 800	1 x 10 = 10
Powierzchnia ciała [m ²]	1,84*		
Jednorazowa dawka [mg]	55,20	1 472,00	18,40
Koszt jednostkowy leku [PLN/mg]	1,7055	0,0884	33,3070
Koszt jednorazowej dawki [PLN]	94,14	130,12	612,85
Liczba jednorazowych dawek w trakcie 1 cyklu	4	4	2
Koszt całkowity [PLN]	376,57	520,50	1 225,70
Łączny koszt schematu/cykl [PLN]	2 122,77		

* średnia powierzchnia ciała (1,84 m²) dla populacji osób dorosłych ogółem (tak sama jak dla nelarabiny); oszacowanie średniej powierzchni ciała przedstawiono w załączniku (rozdział 5.1)

4.5.3. Koszty schematu Ida-FLAG (dzieci i młodzież)

Zgodnie z opinią eksperta prof. dr hab. n. med. [redacted] w polskiej praktyce w leczeniu dzieci z oporną lub nawrotową T-ALL/T-LBL jest stosowany schemat Ida-FLAG (idarubicyna, fludarabina, cytarabina, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF)). Substancje czynne wchodzące w skład schematu Ida-FLAG są w Polsce refundowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach chemioterapii nowotworów również we wskazaniu T-ALL/T-LBL (rozpoznanie wg ICD-10: C91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna [23] /C83.5 Chłoniak nieziarniczy limfoblastyczny (rozlany) [23, 48]). Szczegółową charakterystykę uwzględnionych

substancji czynnych zamieszczono w załączniku 5.3 (Tabela 53). Do oszacowania kosztów wybrano najniższy koszt w przeliczeniu za mg. Wyniki obliczeń przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19
Koszty jednostkowe substancji wchodzących w skład schematu Ida-FLAG

Nazwa substancji czynnej/ nazwa handlowa	Droga podania	Jednostka	Waga punktowa jednostki leku [pkt.] [1 pkt. = 1 PLN]	Koszt jednostkowy [PLN/1 mg]	Źródła danych
Idarubicyna /Zavedos®, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg**	iniekcja	1 mg	1	60,3860	[23, 39]
Fludarabina/Fludalym®, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	iniekcja	1 mg	1	1,7055	
Cytarabina/Alexan®, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5 ml*	iniekcja	1 mg	1	0,0884	
Filgrastim (G-CSF) /Nivestim®, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j.m./0,5 ml	iniekcja	1 mln j.m. (0,01 mg)*	1	415,8000	

* lub Cytarabine Kabi®, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml; *j.m. – jednostki międzynarodowe; 1 mln j.m. = 0,01 mg, ** lub Zavedos®, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg lub Idarubicin Teva®, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml lub Idarubicin Teva®, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml

Schemat dawkowania protokołu Ida-FLAG został skonsultowany z ekspertem medycznym oraz jest taki sam jak podają źródła (m.in. Łuczyński 2001 [19]):

- Idarubicyna: 12 mg/m² w dniach 2-4;
- Fludarabina: 30 mg/m² w dniach: 1-4;
- Cytarabina: 2 000 mg/m² w dniach 1-4;
- G-CSF (filgrastim): 0,4 mg/m² w dniach 0-4.

G-CSF, czyli czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów, pacjenci otrzymują dzień przed podaniem chemioterapii, a następnie aż do powrotu liczby neutrofilów do wartości prawidłowej (>0,5x10⁹/l).

Tabela 20
Koszt schematu Ida-FLAG (1 cykl) w przeliczeniu na 1 pacjenta

Parametr	Schemat Ida-FLAG – dzieci i młodzież			
	Idarubicyna	Fludarabina	Cytarabina	G-CSF
Zalecana dawka leku [mg/m ²]	12	30	2 000	0,40
Powierzchnia ciała [m ²]	1,30*			
Jednorazowa dawka [mg]	15,60	39,00	2600,00	0,52
Koszt jednostkowy leku [PLN/mg]	60,3860	1,7055	0,0884	415,8000
Koszt jednorazowej dawki [PLN]	942,02	66,51	229,84	216,22

Parametr	Schemat Ida-FLAG – dzieci i młodzież			
	Idarubicyna	Fludarabina	Cytarabina	G-CSF
Liczba jednorazowych dawek w trakcie 1 cyklu	3	4	4	5
Koszt całkowity [PLN]	2 826,06	266,06	919,36	1 081,08
Łączny koszt schematu/cykl [PLN]	5 092,56			

* średnia powierzchnia ciała (1,30 m²) dla 11-letniego dziecka (identyczna jak dla nelarabiny); oszacowanie średniej powierzchni ciała przedstawiono w załączniku (rozdział 5.1)

4.5.4. Koszt schematu CLF/CFM/EPS (dzieci i młodzież)

Zgodnie z opinią eksperta prof. dr hab. n. med. [redacted] w polskiej praktyce w leczeniu dzieci z oporną lub nawrotową T-ALL może być stosowany również schemat CLF/CFM/EPS (klofarabina, cyklofosfamid, etopozyd). Substancje czynne wchodzące w skład schematu CLF/CFM/EPS są w Polsce refundowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach chemioterapii nowotworów również we wskazaniu T-ALL u dzieci i młodzieży (rozpoznanie wg ICD-10: C91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna) [23]. Szczegółową charakterystykę uwzględnionych substancji czynnych zamieszczono w załączniku 5.3 (Tabela 54). Do oszacowania kosztów wybrano najniższy koszt w przeliczeniu za mg. Wyniki przeprowadzonych obliczeń przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21
Koszty jednostkowe substancji wchodzących w skład schematu CLF/CFM/EPS

Nazwa substancji czynnej/ nazwa handlowa	Droga podania	Jednostka	Waga punktowa jednostki leku [pkt.] [1 pkt. = 1 PLN]	Koszt jednostkowy [PLN/1 mg]	Źródła danych
Klofarabina/Evoltra®, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml	iniekcja	1 mg	1	362,5400	[23, 39]
Cyklofosfamid/Endoxan®, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g, 1 fiol.s.subs.	iniekcja	1 mg	1	0,0577	
Etopozyd/ Etoposid – Ebewe®, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg, fiol. a 5 ml *	iniekcja	1 mg	1	0,1701	

* lub Etoposid – Ebewe®, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol. a 10 ml, lub Etoposid – Ebewe®, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 400 mg, 1 fiol. a 20 ml lub Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml

Schemat dawkowania protokołu CLF/CFM/EPS został skonsultowany z ekspertem medycznym oraz jest taki sam jak podają źródła (m.in. *Gorczyńska 2011* [13]):

- Klofarabina (CLF): 40 mg/m² *i.v.* w ciągu dwóch godzin w dniach 1-5;
- Cyklofosfamid (CFM): 400 mg/m² *i.v.* w ciągu jednej godziny w dniach: 1-5;
- Etopozyd (EPS): 150 mg/m² *i.v.* w ciągu dwóch godzin w dniach 1-5.

Schemat CLF/CFM/EPS jest powtarzany co 21 dni.

Tabela 22
Koszt schematu CLF/CFM/EPS (1 cykl) w przeliczeniu na 1 pacjenta

Parametr	Schemat CLF/CFM/EPS – dzieci i młodzież		
	CLF	CFM	EPS
Zalecana dawka leku [mg/m ²]	40	400	150
Powierzchnia ciała [m ²]	1,30*		
Jednorazowa dawka [mg]	52,00	520,00	195,00
Koszt jednostkowy leku [PLN/mg]	362,5400	0,0577	0,1701
Koszt jednorazowej dawki [PLN]	18 852,08	30,00	33,17
Liczba jednorazowych dawek w trakcie 1 cyklu	5	5	5
Koszt całkowity [PLN]	94 260,40	150,02	165,85
Łączny koszt schematu/cykl [PLN]	94 576,27		

* średnia powierzchnia ciała (1,30 m²) dla 11-letniego dziecka (taka sama jak dla nelarabiny); oszacowanie średniej powierzchni ciała przedstawiono w załączniku (rozdział 5.1)

4.5.5. Koszt związany z podaniem chemioterapii oraz hospitalizacją w trakcie cyklu chemioterapii

Stan aktualny/nelarabina

Zgodnie z odnalezionymi informacjami [48, 45, 46, 31] oraz danymi dostarczonymi przez firmę Zlecającą, w stanie aktualnym przyjęto, iż nelarabina stosowana jest w ramach świadczenia chemioterapia niestandardowa. Wycenę punktową świadczenia związanego z podaniem leku w ramach świadczenia chemioterapia niestandardowa zaczerpnięto z Zarządzenia Nr 28/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu (załącznik 1) [41]. Przyjęto średni koszt punktu rozliczeniowego w chemioterapii w wysokości 52 PLN [16].

Tabela 23
Koszt hospitalizacji w trakcie cyklu chemioterapii niestandardowej (terapeutyczny program lekowy) – stan aktualny/nelarabina

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wartość punktowa	Cena punktu* [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Zakres	Uwagi	Źródła danych
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu (5.08.06.0000001)	9	52	468,00	03.0000.087.02 Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej	za osobodzień	[16, 41]
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci (5.08.06.0000002)	10	52	520,00		za osobodzień	

* średnia cena punktu ze wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2014 w zakresie leczenia szpitalnego [16]

Scenariusz „nowy”/nelarabina oraz stan aktualny, scenariusz „istniejący” i „nowy”/FLAM, Ida-FLAG, CLF/CFM/EPS

Wycenę punktową świadczenia związanego z podaniem chemioterapeutyku zaczerpnięto z Zarządzenia Nr 6/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu (załącznik 1) [40]. Przyjęto średni koszt punktu rozliczeniowego w chemioterapii w wysokości 52 PLN [16].

Tabela 24
Koszt hospitalizacji w trakcie cyklu chemioterapii

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wartość punktowa	Cena punktu* [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Uwagi	Źródła danych
Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych (5.08.05.0000001)	13	52	676,00	za osobodzień	[16, 40]
Hospitalizacja hematologiczna u dzieci (5.08.05.0000009)	15	52	780,00	za osobodzień	

* średnia cena punktu ze wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2014 w zakresie leczenia szpitalnego [16]

Zestawienie kosztów związanych z podaniem chemioterapii

W ramach powyższych hospitalizacji następuje przygotowanie świadczeniobiorcy do przyjmowania chemioterapii, a następnie podawanie leków (wymienionych w załączniku do Zarządzenia nr 18/2013/DGL Prezesa NFZ [39]) oraz wykonanie badań diagnostycznych związanych z leczeniem, leczenie powikłań po chemioterapii lub pobycie świadczeniobiorcy w trakcie cyklu chemioterapii [44]. Biorąc pod uwagę powyższe nie doliczono dodatkowych wizyt monitorujących leczenie.

Tabela 25
Koszt hospitalizacji za cykl chemioterapii – zestawienie

Parametr		Liczba dni hospitalizacji w trakcie 1 cyklu chemioterapii*	Koszt jednostkowy hospitalizacji za osobodzień [PLN]	Koszt hospitalizacji w trakcie 1 cyklu chemioterapii [PLN]
Dzieci				
Nelarabina	stan aktualny (rok 2014)	21	520,00	10 920,00
	scenariusz „nowy” (2015 i 2016 rok)		780,00	16 380,00
Schemat Ida-FLAG			780,00	
Schemat CLF/CFM/EPS			780,00	
Dorośli				
Nelarabina	stan aktualny (rok 2014)	21	468,00	9 828,00
	scenariusz „nowy” (2015 i 2016 rok)		676,00	14 196,00
Schemat FLAM		28	676,00	18 928,00

* źródło danych – [5, 11, opinia ekspertów]

4.5.6. Koszty okresowej oceny skuteczności chemioterapii

Okresowa ocena skuteczności chemioterapii, realizowana w trybie ambulatoryjnym lub w trybie jednodniowym, na którą składają się kompleksowe świadczenia obejmujące poradę specjalistyczną oraz wykonywanie w trakcie tej porady badań laboratoryjnych lub obrazowych, zgodnie z obowiązującymi opartymi o aktualną wiedzę medyczną zasadami postępowania medycznego przy leczeniu nowotworów chemioterapią, realizowana jest nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące [44].

Tabela 26
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wartość punktowa	Cena punktu* [PLN]	Koszt świadczenia dorośli/dzieci* [PLN]	Uwagi	Źródła danych
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii (5.08.05.0000008)	5	52	260,00	(1) zgodnie z załącznikiem nr 4 do zarządzenia (2) nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące	[16, 43]

* średnia cena punktu ze wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2014 w zakresie leczenia szpitalnego [16]

4.5.7. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Zgodnie z opinią ekspertów medycznych (dr hab. n. med. [REDAKTOWANE] oraz prof. dr hab. n. med. [REDAKTOWANE]) pacjenci są hospitalizowani przez cały cykl chemioterapii (21 dni dla NEL, schematu Ida-FLAG, schematu CLF/CFM/EPS oraz 28 dni dla schematu FLAM). Zgodnie z Zarządzeniem nr 26/2012/DGL [44] realizacja świadczeń (hospitalizacja hematologiczna u dorosłych, hospitalizacja hematoonkologiczna u dzieci, Tabela 24) dotyczy dni pobytu, w których następuje realizacja świadczeń dla świadczeniobiorcy w ramach umowy o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia oraz polega na oprócz przygotowaniu świadczeniobiorcy do przyjmowania chemioterapii, a następnie podawaniu leków lub wykonaniu badań diagnostycznych związanych z leczeniem nowotworów lub pobycie świadczeniobiorcy w trakcie cyklu chemioterapii również na leczeniu powikłań po chemioterapii. Biorąc pod uwagę powyższe w analizie nie doliczono dodatkowych kosztów związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych. Przyjęto, że koszty te będą rozliczane w ramach ww. hospitalizacji.

Podobne założenie przyjęto dla świadczenia chemioterapia niestandardowa, w ramach której obecnie refundowana jest nelarabina, tj. koszty leczenia zdarzeń niepożądanych wliczane będą w koszty hospitalizacji związanej z wykonaniem programu oraz hospitalizacji związanej z wykonaniem programu u dzieci (patrz Tabela 23).

4.5.8. Koszty dodatkowe

Dodatkowo uwzględniono koszty wykonania przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, profilaktyki i leczenia po wykonanym przeszczepie szpiku, monitorowania stanu

pacjenta oraz opieki paliatywnej w przypadku braku odpowiedzi na zastosowane leczenie. Powyższe kategorie kosztów zależą głównie od uzyskania przez pacjentów odpowiedzi na terapię, dlatego do oszacowań wykorzystano dane pochodzące z modelu użyteczności kosztów. Z uwagi na brak danych o skuteczności dla schematu Ida-FLAG przyjęto koszty równe średniej arytmetycznej odpowiadających wartości pozostałych schematów chemioterapii stosowanych w leczeniu dzieci i młodzieży (nelarabina oraz schemat CLF/CFM/EPS). Poniżej zestawiono wydatki NFZ uwzględnione w analizie wpływu na budżet odpowiadające uśrednionym kosztom w przeliczeniu na 1 pacjenta z T-ALL/T-LBL dla poszczególnych schematów leczenia w kolejnych dwóch latach horyzontu czasowego. Szczegóły dotyczące kosztów jednostkowych, zużycia zasobów oraz założeń modelu farmakoekonomicznego wykorzystanych do oszacowania kosztów dodatkowych znajdują się w analizie ekonomicznej dla preparatu Atriance® [10].

Tabela 27
Koszt dodatkowe w przeliczeniu na 1 pacjenta (zaczepnięte z modelu ekonomicznego)

Schemat leczenia	Rok terapii*	Koszty monitorowania [PLN]	Koszty przeszczepu [PLN]	Koszty leczenia po przeszczepie [PLN]	Koszty opieki paliatywnej [PLN]
Dzieci					
Nelarabina	1 rok	47,65	4 591,46	187,68	3 197,15
	2 rok	3,97	0,08	29,13	112,85
Schemat Ida-FLAG**	1 rok	38,40	4 534,09	187,74	3 755,57
	2 rok	2,14	0,05	27,32	73,14
Schemat CLF/CFM/EPS	1 rok	29,14	4 476,72	187,80	4 314,00
	2 rok	0,31	0,03	25,52	33,44
Dorośli					
Nelarabina	1 rok	174,51	15 335,08	897,92	1 134,15
	2 rok	32,69	0,25	47,80	55,73
Schemat FLAM	1 rok	68,19	8 015,22	471,26	1 544,31
	2 rok	0,84	0,05	22,03	27,93

* „1 rok” – rok, w którym pacjent otrzymał leczenie jednym z rozważanych schematów chemioterapii, natomiast „2 rok” to rok kolejny; **średnia arytmetyczna z kosztów dla nelarabiny oraz schematu CLF/CFM/EPS

4.5.9. Zestawienie kosztów w podziale na rozpatrywane scenariusze sytuacyjne

W poniższych tabelach zestawiono elementy kosztów wykorzystanych w niniejszej analizie w podziale na rozpatrywane scenariusze sytuacyjne oraz stan aktualny. Dokonano także kalkulacji łącznych kosztów poniesionych na leczenie, uwzględniając w oszacowaniach średnią liczbę otrzymanych cykli chemioterapii. Informacje o liczbie zastosowanych cykli zaczerpnięto z badań klinicznych rozpatrywanych technologii medycznych (nelarabina – badanie *PGAA2001* [9], publikacja *De Angelo 2007* [7] oraz badanie *Göckbuget 2011* [14] a dla populacji dzieci badanie *PGAA2001* [9]; szczegóły oszacowań patrz załącznik 5.2, FLAM - *Giebel 2006* [11], schemat CLF/CFM/EPS – *Locatelli 2009* [18]). W publikacji *Locatelli 2009* [18] podano informację, że jedynie u dwóch z 25 obserwowanych pacjentów zastosowano więcej niż jeden cykl chemioterapii. Jednak prezentowane dane odnoszą się do populacji chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną bez

zawężenia do populacji T-ALL. Dlatego w analizie podstawowej postanowiono przyjąć zużycie na poziomie 1 cyklu schematu CLF/CFM/EPs (założenie konserwatywne na niekorzyść nelarabiny). Dla schematu Ida-FLAG nie odnaleziono badań na podstawie, których można by dokonać oceny średniej liczby cykli, dlatego przyjęto, że pacjenci przyjmują 1 cykl chemioterapii.

Z uwagi na założenia o braku finansowania ze środków publicznych preparatu Atriance® dla scenariusza „istniejącego” nie przedstawiono kosztów terapii z zastosowaniem nelarabiny. Koszty pozostałych schematów leczenia pozostają takie same w stanie aktualnym, w scenariuszu „istniejącym” jak i „nowym”.

Poniższe tabele nie zawierają kosztów dodatkowych uwzględnionych również w oszacowaniach BIA, których zestawienie przedstawiono w poprzednim rozdziale (Tabela 27).

Tabela 28
Zestawienie kosztów schematów leczenia stosowanych w populacji dzieci i młodzieży

Parametr	Stan aktualny		Scenariusz „nowy”	Stan aktualny, scenariusz „istniejący” i scenariusz „nowy”		Źródło danych
	Nelarabina	1,64		Ida-FLAG	Schemat CLF/CFM/EPS	
Średnia liczba cykli chemioterapii	-**	-	1*	1		PGAA2001 [9], Locatelli 2009 [18]
Koszty leków na cykl chemioterapii [PLN]	-	10 920,00	16 380,00	94 576,27		[firma Zlecająca, 13, 19, 23, 39]
Łączne koszty leków [PLN]	-	17 920,00	26 880,00	94 576,27		kalkulacje
Koszty związane z podaniem chemioterapii na cykl leczenia (hospitalizacja), leczenie zdarzeń niepożądanych [PLN]	-	10 920,00	16 380,00	16 380,00		[16, 40, 41]
Łączne koszty hospitalizacji [PLN]	-	17 920,00	26 880,00	16 380,00		kalkulacje
Koszty okresowej oceny skuteczności chemioterapii [PLN]	-***	260,00	260,00	260,00		[16, 43]
Łączne koszty oceny skuteczności chemioterapii [PLN]	-	260,00	260,00	260,00		kalkulacje
Łączne koszty chemioterapii (leki + podanie + ocena skuteczności)	-	17 920,00	26 880,00	21 732,56	111 216,27	kalkulacje

* z uwagi na nie odnalezienie informacji o średniej liczbie cykli stosowania schematu Ida-FLAG przyjęto wartość 1; ** dla stanu aktualnego dostępne są jedynie informacje o całkowitej kwocie refundacji; *** ocena skuteczności terapii odbywa się w ramach hospitalizacji związanej z wykonaniem programu chemioterapia niestandardowa

Tabela 29
Zestawienie kosztów schematów leczenia stosowanych w populacji osób dorosłych

Parametr	Stan aktualny		Scenariusz „nowy”	Stan aktualny, scenariusz „istniejący” i scenariusz „nowy”		Źródło danych
	Nelarabina	1,79		Schemat FLAM		
Średnia liczba cykli chemioterapii	-	1,79	1	1		De Angelo 2007 [7], Góckbuget 2011 [14], Giebel 2006 [11]

Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „nowy”	Stan aktualny, scenariusz „istniejący” i scenariusz „nowy”	Źródło danych
Koszty leków na cykl chemioterapii [PLN]	-*	█	2 122,77	[firma Zlecająca, 11, 16, 22, 23,34, 39, 43]
Łączne koszty leków [PLN]	-	█	2 122,77	kalkulacje
Koszty związane z podaniem chemioterapii na cykl leczenia (hospitalizacja), leczenie zdarzeń niepożądanych [PLN]	9 828,00	14 196,00	18 928,00	[16, 40, 41]
Łączne koszty hospitalizacji [PLN]	17 571,27	24 090,18	18 928,00	kalkulacje
Koszty okresowej oceny skuteczności chemioterapii [PLN]	-**	260,00	260,00	[16, 43]
Łączne koszty oceny skuteczności chemioterapii [PLN]	-	441,21	260,00	kalkulacje
Łączne koszty chemioterapii (leki + podanie + ocena skuteczności)		█	21 310,77	kalkulacje

* dla stanu aktualnego dostępne są jedynie informacje o całkowitej kwocie refundacji; ** ocena skuteczności terapii odbywa się w ramach hospitalizacji związanej z wykonaniem programu chemioterapii niestandardowa

4.6. Proponowany instrument podziału ryzyka

Zgodnie z informacją otrzymaną od producenta postulowany instrument dzielenia ryzyka polega na [REDACTED]

Tabela 30
Wartość refundacji NFZ i odpłatność pacjenta za opakowanie produktu Atriance® w ramach chemioterapii przy uwzględnieniu mechanizmu RS

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Cena hurtowa/op. [PLN]	Cena/mg substancji czynnej [PLN]
Atriance®, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 6 fiol. a 50ml	[REDACTED]	[REDACTED]

op. – opakowanie

4.7. Zużycie zasobów

W celu wyznaczenia zużycia zasobów wynikającego z leczenia z udziałem nelarabiny, chemioterapii Ida-FLAG, schematu CLF/CFM/EPS oraz FLAM posłużono się oszacowaną roczną liczbą pacjentów objętych leczeniem ww. schematami chemioterapii w przypadku realizacji założeń scenariusza „istniejącego” oraz „nowego”. Szczegóły przyjętych założeń znajdują się w rozdziale 4.4.

Poniższa tabela przedstawia zużycie zasobów (liczbę pacjentów) w scenariuszu „istniejącym” oraz scenariuszu „nowym” w rozpatrywanych wariantach analizy, tj. przy stopniowym (wariant 1) oraz całkowitym (wariant 2) zastępowaniu aktualnie stosowanych schematów chemioterapii.

Tabela 31
Szacowana liczba pacjentów w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego

Schemat leczenia	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”		Scenariusz „nowy”	
	2015	2016	2015	2016	2015	2016
			Wariant 1: stopniowe zastępowanie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii		Wariant 2: całkowite zastąpienie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii	
Nelarabina	0	0	10	10	35	35
Ida-FLAG	5	5	5	5	0	0
CLF/CFM/EPS	10	10	5	5	0	0
FLAM	20	20	15	15	0	0

4.8. Wyniki analizy wpływu na budżet

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (budżet Narodowego Funduszu Zdrowia). Przyjmując założenia opisane we wcześniejszych rozdziałach oszacowano koszt całkowity leczenia pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową oraz chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których wystąpiło niepowodzenie co najmniej dwoma wcześniejszymi schematami leczenia oraz kwalifikujących się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych w scenariuszu „istniejącym” oraz „nowym” w 2-letnim horyzoncie czasowym. Przedstawiono również aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (stan aktualny, rok 2014). Oszacowań dokonano w kalkulatorze wykonanym w programie MS® Office Excel (plik *BIA_Atriance.xlsm*). Wyniki, wyrażone w wartościach bezwzględnych i procentowych, przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.8.1. Analiza podstawowa bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Wariant 1: stopniowe zastępowanie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii

W poniższej tabeli przedstawiono szacowane koszty ponoszone przez budżet NFZ na leczenie pacjentów z T-ALL/T-LBL po niepowodzeniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii oraz kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, w przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Atriance®, przy założeniu w scenariuszu „nowym” stopniowego zastępowania aktualnie stosowanych schematów chemioterapii nelarabiną, w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Tabela 32
Przewidywane wydatki budżetu NFZ wynikające z refundacji preparatu Atriance® w 2-letnim horyzoncie czasowym – analiza podstawowa bez uwzględnienia instrumentu RS, wariant 1 (stopniowe zastępowanie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii)

Parametr	Stan aktualny, rok 2014	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”		Wydatki (+) / oszczędności (-) Inkrementalne [PLN]	
		Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016
Preparat Atriance® (6 fiolek x 250 mg)	█	0	0	█	█	█	█
Schemat Ida-FLAG	25 463	25 463	25 463	25 463	25 463	0	0
Schemat CLF/CFM/EPS	472 881	945 763	945 763	472 881	472 881	-472 881	-472 881
Schemat FLAM	31 842	42 455	42 455	31 842	31 842	-10 614	-10 614
Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	620 709	624 260	624 260	702 571	702 571	78 311	78 311
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	6 500	9 100	9 100	10 839	10 839	1 739	1 739
Monitorowanie stanu pacjenta	2 471	1 847	1 878	2 471	2 680	624	802
Przeszczep komórek macierzystych	264 915	227 742	227 743	264 915	264 918	37 173	37 174
Leczenie po przeszczepie	14 375	12 242	13 074	14 375	15 354	2 133	2 280
Opieka paliatywna	85 169	92 804	94 063	85 169	86 964	-7 635	-7 099
Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-)	█	1 981 676	1 983 799	█	█	█	█
Zmiana w stosunku do scenariusza „istniejącego”	-	-	-	█	█	█	█

Całkowite roczne nakłady finansowe ponoszone przez NFZ (bez uwzględnienia RSS) na finansowanie leczenia pacjentów z T-ALL/T-LBL po niepowodzeniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii oraz kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych w:

- stanie aktualnym szacuje się na poziomie: ██████████, przy czym prognozowana kwota refundacji leku Atriance® jest na poziomie ██████████ PLN;
- scenariuszu „istniejącym” szacuje się na poziomie: 1 981 676 PLN/1 983 799 PLN w 2015/2016 roku, przy czym brak kosztów ponoszonych na nelarabinę ze względu na zakładany brak refundacji preparatu Atriance®;
- scenariuszu „nowym” szacuje się na poziomie: ██████████ odpowiednio w 2015 i 2016 roku, przy czym prognozowana kwota refundacji leku Atriance® jest na poziomie ██████████ w kolejnych dwóch latach.

W przypadku wprowadzenia refundacji nelarabiny, jako leku stosowanego w chemioterapii, w ramach nowej grupy limitowej roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia ██████████ w pierwszym roku oraz ██████████ w drugim roku refundacji (zmiana o odpowiednio ██████████) w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”. Skalkulowane wydatki wynikające z refundacji produktu leczniczego Atriance®, nie powinny być zauważalne w rzeczywistej praktyce. Należy także podkreślić, iż omawiane dodatkowe koszty ponoszone przez płatnika publicznego (budżet NFZ) ulegają stabilizacji już w roku 2016 (zmiana w stosunku do roku poprzedniego wynosi jedynie 0,3%), a więc nie przewiduje się w dłuższej perspektywie większego obciążenia budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia. Na podkreślenie zasługuje również fakt, iż wprowadzenie refundacji preparatu Atriance® pociąga za sobą oszczędności na leki pozostałych schematów chemioterapii (CLF/CFM/EPs, FLAM) oraz opiekę paliatywną.

Graficzne przedstawienie wyników analizy wpływu na system ochrony zdrowia refundacji preparatu Atriance® w dwuletnim horyzoncie czasowym, bez uwzględnienia RSS przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 3

Wyniki analizy wpływu na budżet NFZ – scenariusz „istniejący” vs scenariusz „nowy”, bez uwzględnienia RSS, wariant 1



W poniższych tabelach przedstawiono szacowane koszty ponoszone przez budżet NFZ w podziale na populację dzieci i młodzieży oraz osób dorosłych, w przypadku wprowadzenia refundacji preparatu Atriance®, w rozważanym horyzoncie czasowym.

Tabela 33
Wpływ refundacji preparatu Atriance® na budżet NFZ w populacji dzieci i młodzieży – wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS, wariant 1
(stopniowe zastępowanie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii)

Parametr	Stan aktualny, rok 2014	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
		Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016
Preparat Atriance® (6 fiolek x 250 mg)	█	0	0	█	█	█	█
Schemat Ida-FLAG	25 463	25 463	25 463	25 463	25 463	0	0
Schemat CLF/CFM/EPS	472 881	945 763	945 763	472 881	472 881	-472 881	-472 881
Schemat FLAM	0	0	0	0	0	0	0
Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	253 400	245 700	245 700	298 200	298 200	52 500	52 500
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	2 600	3 900	3 900	4 733	4 733	833	833
Monitorowanie stanu pacjenta	576	483	497	576	608	93	111
Przeszczep komórek macierzystych	68 011	67 438	67 438	68 011	68 012	574	574
Leczenie po przeszczepie	2 816	2 817	3 208	2 816	3 226	-1	17
Opieka paliatywna	56 334	61 918	62 618	56 334	57 431	-5 584	-5 187
Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-)	█	1 353 481	1 354 587	█	█	█	█
Zmiana w stosunku do scenariusza „istniejącego”	-	-	-	█	█	█	█

Tabela 34

Wpływ refundacji preparatu Atriance® na budżet NFZ w populacji dorosłych – wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS, wariant 1 (stopniowe zastępowanie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii)

Parametr	Stan aktualny, rok 2014	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
		Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016
Preparat Atriance® (6 fiolek x 250 mg)	█	0	0	█	█	█	█
Schemat Ida-FLAG	0	0	0	0	0	0	0
Schemat CLF/CFM/EPS	0	0	0	0	0	0	0
Schemat FLAM	31 842	42 455	42 455	31 842	31 842	-10 614	-10 614
Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	367 309	378 560	378 560	404 371	404 371	25 811	25 811
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	3 900	5 200	5 200	6 106	6 106	906	906
Monitorowanie stanu pacjenta	1 895	1 364	1 381	1 895	2 071	532	691
Przszczep komórek macierzystych	196 904	160 304	160 305	196 904	196 906	36 599	36 600
Leczenie po przeszczepie	11 559	9 425	9 866	11 559	12 128	2 133	2 262
Opieka paliatywna	28 835	30 886	31 445	28 835	29 533	-2 051	-1 912
Całkowite wydatki (+)/oszczędności (-)	█	628 195	629 212	█	█	█	█
Zmiana w stosunku do scenariusza „istniejącego”	-	-	-	█	█	█	█

Całkowite roczne nakłady finansowe ponoszone przez NFZ (bez uwzględnienia RSS) na finansowanie leczenia dzieci i młodzieży z T-ALL/T-LBL po niepowodzeniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii oraz kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych w:

- stanie aktualnym szacuje się na poziomie [REDACTED], przy czym prognozowana kwota refundacji leku Atriance® jest na poziomie [REDACTED];
- scenariuszu „istniejącym” szacuje się na poziomie: 1 353 481 PLN/1 354 587 PLN odpowiednio w 2015 i 2016 roku, przy czym brak kosztów ponoszonych na nelarabinę ze względu na zakładany brak refundacji preparatu Atriance®;
- scenariuszu „nowym” szacuje się na poziomie: [REDACTED] odpowiednio w 2015 i 2016 roku, przy czym prognozowana kwota refundacji leku Atriance® jest na poziomie [REDACTED] w kolejnych dwóch latach.

W przypadku wprowadzenia refundacji nelarabiny roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w populacji dzieci i młodzieży [REDACTED] w pierwszym roku oraz [REDACTED] w drugim roku refundacji (zmiana o [REDACTED]) w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Całkowite roczne nakłady finansowe ponoszone przez NFZ (bez uwzględnienia RSS) na finansowanie leczenia pacjentów dorosłych z T-ALL/T-LBL po niepowodzeniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii oraz kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych w:

- stanie aktualnym szacuje się na poziomie: [REDACTED], przy czym prognozowana kwota refundacji leku Atriance® jest na poziomie [REDACTED];
- scenariuszu „istniejącym” szacuje się na poziomie: 628 195 PLN/629 212 PLN odpowiednio w 2015 i 2016 roku, przy czym brak kosztów ponoszonych na nelarabinę ze względu na zakładany brak refundacji preparatu Atriance®;
- scenariuszu „nowym” szacuje się na poziomie: [REDACTED] odpowiednio w 2015 i 2016 roku, przy czym prognozowana kwota refundacji leku Atriance® jest na poziomie [REDACTED] w kolejnych dwóch latach.

W przypadku wprowadzenia refundacji nelarabiny roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w populacji dorosłych roczne wydatki budżetu NFZ [REDACTED] w pierwszym roku oraz [REDACTED] w drugim roku refundacji (zmiana o [REDACTED]) w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Graficzne przedstawienie wyników analizy wpływu na system ochrony zdrowia w dwuletnim horyzoncie czasowym w rozważanych populacjach przedstawiono na poniższych wykresach.

Wykres 4

Wyniki analizy wpływu na budżet NFZ w populacji dzieci i młodzieży – scenariusz „istniejący” vs scenariusz „nowy”, bez uwzględnienia RSS, wariant 1



Wykres 5

Wyniki analizy wpływu na budżet NFZ w populacji dorosłych – scenariusz „istniejący” vs scenariusz „nowy”, bez uwzględnienia RSS, wariant 1



Wariant 2: całkowite zastąpienie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii

W poniższej tabeli przedstawiono szacowane koszty ponoszone przez budżet NFZ na leczenie pacjentów z T-ALL/T-LBL po niepowodzeniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii oraz kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, w przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Atriance®, przy założeniu w scenariuszu „nowym” całkowitego zastąpienia aktualnie stosowanych schematów chemioterapii nelarabiną, w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Tabela 35
Przewidywane wydatki budżetu NFZ wynikające z refundacji preparatu Atriance® w 2-letnim horyzoncie czasowym – analiza podstawowa bez uwzględnienia instrumentu RS, wariant 2 (całkowite zastąpienie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii)

Parametr	Stan aktualny, rok 2014	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”		Wydatki (+) / oszczędności (-)	
		Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016
Preparat Atriance® (6 fiolek x 250 mg)	█	0	0	█	█	█	█
Schemat Ida-FLAG	25 463	25 463	25 463	0	0	-25 463	-25 463
Schemat CLF/CFM/EPS	472 881	945 763	945 763	0	0	-945 763	-945 763
Schemat FLAM	31 842	42 455	42 455	0	0	-42 455	-42 455
Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	620 709	624 260	624 260	885 004	885 004	260 744	260 744
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	6 500	9 100	9 100	15 224	15 224	6 124	6 124
Monitorowanie stanu pacjenta	2 471	1 847	1 878	4 205	4 918	2 358	3 041
Przeszczep komórek macierzystych	264 915	227 742	227 743	375 573	375 580	147 831	147 836
Leczenie po przeszczepie	14 375	12 242	13 074	20 773	22 166	8 532	9 092
Opieka paliatywna	85 169	92 804	94 063	70 640	73 448	-22 164	-20 615
Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-)	█	1 981 676	1 983 799	█	█	█	█
Zmiana w stosunku do scenariusza „istniejącego”	-	-	-	█	█	█	█

Całkowite roczne nakłady finansowe ponoszone przez NFZ (bez uwzględnienia RSS) na finansowanie leczenia pacjentów z T-ALL/T-LBL po niepowodzeniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii oraz kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych w:

- stanie aktualnym szacuje się na poziomie: ██████████, przy czym prognozowana kwota refundacji leku Atriance® jest na poziomie ██████████;
- scenariuszu „istniejącym” szacuje się na poziomie: 1 981 676 PLN/1 983 799 PLN w 2015/2016 roku, przy czym brak kosztów ponoszonych na nelarabinę ze względu na zakładany brak refundacji preparatu Atriance®;
- scenariuszu „nowym” szacuje się na poziomie: ██████████ odpowiednio w 2015 i 2016 roku, przy czym prognozowana kwota refundacji leku Atriance® jest na poziomie ██████████ w kolejnych dwóch latach.

W przypadku wprowadzenia refundacji nelarabiny, jako leku stosowanego w chemioterapii, w ramach nowej grupy limitowej roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia ██████████ w pierwszym roku oraz ██████████ w drugim roku refundacji (zmiana odpowiednio o ██████████) w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”. Skalkulowane wydatki wynikające z refundacji produktu leczniczego Atriance®, będą zauważalne w rzeczywistej praktyce. Należy jednak podkreślić, iż omawiane dodatkowe koszty ponoszone przez płatnika publicznego (budżet NFZ) ulegają stabilizacji już w roku 2016 (zmiana w stosunku do roku poprzedniego wynosi jedynie 0,2%), a więc nie przewiduje się w dłuższej perspektywie większego obciążenia budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia. Na podkreślenie zasługuje również fakt, iż wprowadzenie refundacji preparatu Atriance® pociąga za sobą oszczędności na leki pozostałych schematów chemioterapii (Ida-FLAG, CLF/CFM/EPs, FLAM) oraz opiekę paliatywną.

Graficzne przedstawienie wyników analizy wpływu na system ochrony zdrowia refundacji preparatu Atriance® w dwuletnim horyzoncie czasowym, bez uwzględnienia RSS przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 6
Wyniki analizy wpływu na budżet NFZ – scenariusz „istniejący” vs scenariusz „nowy”, bez uwzględnienia RSS, wariant 2



W poniższych tabelach przedstawiono szacowane koszty ponoszone przez budżet NFZ w podziale na populację dzieci i młodzieży oraz osób dorosłych, w przypadku wprowadzenia refundacji preparatu Atriance®, w rozważanym horyzoncie czasowym.

Tabela 36
Wpływ refundacji preparatu Atriance® na budżet NFZ w populacji dzieci i młodzieży – wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS, wariant 2
(całkowite zastąpienie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii)

Parametr	Stan aktualny, rok 2014	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
		Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016
Preparat Atriance® (6 fiolek x 250 mg)	█	0	0	█	█	█	█
Schemat Ida-FLAG	25 463	25 463	25 463	0	0	-25 463	-25 463
Schemat CLF/CFM/EPS	472 881	945 763	945 763	0	0	-945 763	-945 763
Schemat FLAM	0	0	0	0	0	0	0
Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	253 400	245 700	245 700	403 200	403 200	157 500	157 500
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	2 600	3 900	3 900	6 400	6 400	2 500	2 500
Monitorowanie stanu pacjenta	576	483	497	715	774	231	277
Przeszczep komórek macierzystych	68 011	67 438	67 438	68 872	68 873	1 434	1 435
Leczenie po przeszczepie	2 816	2 817	3 208	2 815	3 252	-1	44
Opieka paliatywna	56 334	61 918	62 618	47 957	49 650	-13 961	-12 968
Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-)	█	1 353 481	1 354 587	█	█	█	█
Zmiana w stosunku do scenariusza „istniejącego”	-	-	-	█	█	█	█

Tabela 37

Wpływ refundacji preparatu Atriance® na budżet NFZ w populacji dorosłych – wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS, wariant 2 (całkowite zastąpienie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii)

Parametr	Stan aktualny, rok 2014	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
		Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016
Preparat Atriance® (6 fiolek x 250 mg)	█	0	0	█	█	█	█
Schemat Ida-FLAG	0	0	0	0	0	0	0
Schemat CLF/CFM/EPS	0	0	0	0	0	0	0
Schemat FLAM	31 842	42 455	42 455	0	0	-42 455	-42 455
Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	367 309	378 560	378 560	481 804	481 804	103 244	103 244
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	3 900	5 200	5 200	8 824	8 824	3 624	3 624
Monitorowanie stanu pacjenta	1 895	1 364	1 381	3 490	4 144	2 126	2 763
Przeszczep komórek macierzystych	196 904	160 304	160 305	306 702	306 707	146 397	146 401
Leczenie po przeszczepie	11 559	9 425	9 866	17 958	18 914	8 533	9 048
Opieka paliatywna	28 835	30 886	31 445	22 683	23 798	-8 203	-7 647
Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-)	█	628 195	629 212	█	█	█	█
Zmiana w stosunku do scenariusza „istniejącego”	-	-	-	█	█	█	█

Całkowite roczne nakłady finansowe ponoszone przez NFZ (bez uwzględnienia RSS) na finansowanie leczenia dzieci i młodzieży z T-ALL/T-LBL po niepowodzeniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii oraz kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych w:

- stanie aktualnym szacuje się na poziomie: [REDACTED], przy czym prognozowana kwota refundacji leku Atriance® jest na poziomie [REDACTED];
- scenariuszu „istniejącym” szacuje się na poziomie: 1 353 481 PLN/1 354 587 PLN odpowiednio w 2015 i 2016 roku, przy czym brak kosztów ponoszonych na nelarabinę ze względu na zakładany brak refundacji preparatu Atriance®;
- scenariuszu „nowym” szacuje się na poziomie: [REDACTED] odpowiednio w 2015 i 2016 roku, przy czym prognozowana kwota refundacji leku Atriance® jest na poziomie [REDACTED] w kolejnych dwóch latach.

W przypadku wprowadzenia refundacji nelarabiny roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w populacji dzieci i młodzieży [REDACTED] w pierwszym roku oraz [REDACTED] w drugim roku refundacji (zmiana odpowiednio o [REDACTED]) w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Całkowite roczne nakłady finansowe ponoszone przez NFZ (bez uwzględnienia RSS) na finansowanie leczenia pacjentów dorosłych z T-ALL/T-LBL po niepowodzeniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii oraz kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych w:

- stanie aktualnym szacuje się na poziomie: [REDACTED], przy czym prognozowana kwota refundacji leku Atriance® jest na poziomie [REDACTED];
- scenariuszu „istniejącym” szacuje się na poziomie: 628 195 PLN/629 212 PLN odpowiednio w 2015 i 2016 roku, przy czym brak kosztów ponoszonych na nelarabinę ze względu na zakładany brak refundacji preparatu Atriance®;
- scenariuszu „nowym” szacuje się na poziomie: [REDACTED] odpowiednio w 2015 i 2016 roku, przy czym prognozowana kwota refundacji leku Atriance® jest na poziomie [REDACTED] w kolejnych dwóch latach.

W przypadku wprowadzenia refundacji nelarabiny roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w populacji dorosłych roczne wydatki budżetu NFZ [REDACTED] w pierwszym roku oraz [REDACTED] w drugim roku refundacji w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Graficzne przedstawienie wyników analizy wpływu na system ochrony zdrowia w dwuletnim horyzoncie czasowym w rozważanych populacjach przedstawiono na poniższych wykresach.

Wykres 7

Wyniki analizy wpływu na budżet NFZ w populacji dzieci i młodzieży – scenariusz „istniejący” vs scenariusz „nowy”, bez uwzględnienia RSS, wariant 2



Wykres 8

Wyniki analizy wpływu na budżet NFZ w populacji dorosłych – scenariusz „istniejący” vs scenariusz „nowy”, bez uwzględnienia RSS, wariant 2



4.8.2. Analiza podstawowa z uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Wariant 1: stopniowe zastępowanie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii

Poniższa tabela stanowi zestawienie oszacowanych całkowitych wydatków płatnika publicznego (budżet NFZ) poniesionych na leczenie osób z populacji docelowej (stan aktualny, scenariusz „istniejący” i scenariusz „nowy”) oraz wydatków inkrementalnych w przypadku umieszczenia preparatu Artiance® w wykazie *Leków stosowanych w chemioterapii* począwszy od stycznia 2015 roku, przy założeniu w scenariuszu „nowym” stopniowego zastępowania nelarabiną aktualnie stosowanych schematów chemioterapii. W kalkulacjach uwzględniono instrument dzielenia ryzyka (szczegółowo opisany w rozdziale 4.6).

Tabela 38

Przewidywane wydatki budżetu NFZ wynikające z refundacji preparatu Atriance® w 2-letnim horyzoncie czasowym – analiza podstawowa z uwzględnieniem instrumentu RS, wariant 1 (stopniowe zastępowanie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii)

Parametr	Stan aktualny, rok 2014	Scenariusz „Istniejący”		Scenariusz „nowy”		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
		Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016
Preparat Atriance® (6 fiolek x 250 mg)	█	0	0	█	█	█	█
Schemat Ida-FLAG	25 463	25 463	25 463	25 463	25 463	0	0
Schemat CLF/CFM/EPS	472 881	945 763	945 763	472 881	472 881	-472 881	-472 881
Schemat FLAM	31 842	42 455	42 455	31 842	31 842	-10 614	-10 614
Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	620 709	624 260	624 260	702 571	702 571	78 311	78 311
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	6 500	9 100	9 100	10 839	10 839	1 739	1 739
Monitorowanie stanu pacjenta	2 471	1 847	1 878	2 471	2 680	624	802
Przeszczep komórek macierzystych	264 915	227 742	227 743	264 915	264 918	37 173	37 174
Leczenie po przeszczepie	14 375	12 242	13 074	14 375	15 354	2 133	2 280
Opieka paliatywna	85 169	92 804	94 063	85 169	86 964	-7 635	-7 099
Całkowite wydatki (+)/oszczędności (-)	█	1 981 676	1 983 799	█	█	█	█
Zmiana w stosunku do scenariusza „Istniejącego”	-	-	-	█	█	█	█

Całkowite roczne nakłady finansowe ponoszone przez NFZ na finansowanie leczenia pacjentów z T-ALL/T-LBL po niepowodzeniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii oraz kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych przy uwzględnieniu RSS w:

- stanie aktualnym szacuje się na poziomie: [REDACTED], przy czym prognozowana kwota refundacji leku Atriance® jest na poziomie [REDACTED];
- scenariuszu „istniejącym” szacuje się na poziomie: [REDACTED] w 2015/2016 roku, przy czym brak kosztów ponoszonych na nelarabinę ze względu na zakładany brak refundacji preparatu Atriance®;
- scenariuszu „nowym” szacuje się na poziomie: [REDACTED] odpowiednio w 2015 i 2016 roku, przy czym prognozowana kwota refundacji leku Atriance® jest na poziomie [REDACTED] w kolejnych dwóch latach.

W przypadku wprowadzenia refundacji preparatu Atriance® w ramach nowej grupy limitowej roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka) na leczenie populacji docelowej, [REDACTED] w 2015 roku oraz [REDACTED] w 2016 roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”. [REDACTED]

[REDACTED] Na podkreślenie zasługuje także fakt, iż wprowadzenie refundacji preparatu Atriance® pociąga za sobą oszczędności na schematy chemioterapii CLF/CFM/EPS, FLAM oraz opiekę paliatywną.

Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia refundacji preparatu Atriance® przeprowadzonej przy uwzględnieniu RSS w przyjętym horyzoncie czasowym przedstawiono graficznie na poniższym wykresie.

Wykres 9
Wpływ refundacji preparatu Atriance® na budżet NFZ – wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS, wariant 1



Dodatkowo wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem proponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka przedstawiono osobno dla populacji dzieci i młodzieży (Tabela 42) oraz populacji osób dorosłych (Tabela 43).

Tabela 39
Wpływ refundacji preparatu Atriance® na budżet NFZ w populacji dzieci i młodzieży – wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS, wariant 1 (stopniowe zastępowanie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii)

Parametr	Stan aktualny, rok 2014	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
		Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016
Preparat Atriance® (6 fiolek x 250 mg)	█	0	0	█	█	█	█
Schemat Ida-FLAG	25 463	25 463	25 463	25 463	25 463	0	0
Schemat CLF/CFM/EPS	472 881	945 763	945 763	472 881	472 881	-472 881	-472 881
Schemat FLAM	0	0	0	0	0	0	0
Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	253 400	245 700	245 700	298 200	298 200	52 500	52 500
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	2 600	3 900	3 900	4 733	4 733	833	833
Monitorowanie stanu pacjenta	576	483	497	576	608	93	111
Przeszczep komórek macierzystych	68 011	67 438	67 438	68 011	68 012	574	574
Leczenie po przeszczepie	2 816	2 817	3 208	2 816	3 226	-1	17
Opieka paliatywna	56 334	61 918	62 618	56 334	57 431	-5 584	-5 187
Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-)	█	1 353 481	1 354 587	█	█	█	█
Zmiana w stosunku do scenariusza „istniejącego”	█	-	-	█	█	█	█

Tabela 40
Wpływ refundacji preparatu Atriance® na budżet NFZ w populacji dorosłych – wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS, wariant 1 (stopniowe zastępowanie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii)

Parametr	Stan aktualny, rok 2014	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
		Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016
Preparat Atriance® (6 fiolek x 250 mg)	█	0	0	█	█	█	█
Schemat Ida-FLAG	0	0	0	0	0	0	0
Schemat CLF/CFM/EPS	0	0	0	0	0	0	0
Schemat FLAM	31 842	42 455	42 455	31 842	31 842	-10 614	-10 614
Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	367 309	378 560	378 560	404 371	404 371	25 811	25 811
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	3 900	5 200	5 200	6 106	6 106	906	906
Monitorowanie stanu pacjenta	1 895	1 364	1 381	1 895	2 071	532	691
Przeszczep komórek macierzystych	196 904	160 304	160 305	196 904	196 906	36 599	36 600
Leczenie po przeszczepie	11 559	9 425	9 866	11 559	12 128	2 133	2 262
Opieka paliatywna	28 835	30 886	31 445	28 835	29 533	-2 051	-1 912
Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-)	█	628 195	629 212	█	█	█	█
Zmiana w stosunku do scenariusza „istniejącego”	-	-	-	█	█	█	█

Całkowite roczne nakłady finansowe ponoszone przez NFZ na finansowanie leczenia dzieci i młodzieży z T-ALL/T-LBL po niepowodzeniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii oraz kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych przy uwzględnieniu RSS w:

- stanie aktualnym szacuje się na poziomie: ██████████, przy czym prognozowana kwota refundacji leku Atriance® jest na poziomie ██████████;
- scenariuszu „istniejącym” szacuje się na poziomie: ██████████ odpowiednio w 2015 i 2016 roku, przy czym brak kosztów ponoszonych na nelarabinę ze względu na zakładany brak refundacji preparatu Atriance®;
- scenariuszu „nowym” szacuje się na poziomie: ██████████ odpowiednio w 2015 i 2016 roku, przy czym prognozowana kwota refundacji leku Atriance® jest na poziomie ██████████ w kolejnych dwóch latach.

W przypadku wprowadzenia refundacji nelarabiny roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka) w populacji dzieci i młodzieży ██████████ w pierwszym roku oraz ██████████ w drugim roku refundacji ██████████ w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Całkowite roczne nakłady finansowe ponoszone przez NFZ na finansowanie leczenia pacjentów dorosłych z T-ALL/T-LBL po niepowodzeniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii oraz kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych przy uwzględnieniu RSS w:

- stanie aktualnym szacuje się na poziomie: ██████████, przy czym prognozowana kwota refundacji leku Atriance® jest na poziomie ██████████;
- scenariuszu „istniejącym” szacuje się na poziomie: ██████████ odpowiednio w 2015 i 2016 roku, przy czym brak kosztów ponoszonych na nelarabinę ze względu na zakładany brak refundacji preparatu Atriance®;
- scenariuszu „nowym” szacuje się na poziomie: ██████████ odpowiednio w 2015 i 2016 roku, przy czym prognozowana kwota refundacji leku Atriance® jest na poziomie ██████████ w kolejnych dwóch latach.

Natomiast w populacji dorosłych roczne wydatki budżetu NFZ (przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka) ██████████ w pierwszym roku oraz ██████████ w drugim roku refundacji (zmiana odpowiednio o ██████████ w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”).

Graficzne przedstawienie wyników analizy wpływu na system ochrony zdrowia w dwuletnim horyzoncie czasowym w rozważanych populacjach pacjentów przedstawiono na poniższych wykresach.

Wykres 10

Wyniki analizy wpływu na budżet NFZ w populacji dzieci i młodzieży – wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS, wariant 1



Wykres 11

Wyniki analizy wpływu na budżet NFZ w populacji dorosłych – wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS, wariant 1



Wariant 2: całkowite zastąpienie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii

Poniższa tabela stanowi zestawienie oszacowanych całkowitych wydatków płatnika publicznego (budżet NFZ) poniesionych na leczenie osób z populacji docelowej (stan aktualny, scenariusz „istniejący” i scenariusz „nowy”) oraz wydatków inkrementalnych w przypadku umieszczenia preparatu Artiance® w wykazie *Leków stosowanych w chemioterapii* począwszy od stycznia 2015 roku, przy założeniu w scenariuszu „nowym” całkowitego zastępowania nelarabiną aktualnie stosowanych schematów chemioterapii. W kalkulacjach uwzględniono instrument dzielenia ryzyka (szczegółowo opisany w rozdziale 4.6).

Tabela 41

Przewidywane wydatki budżetu NFZ wynikające z refundacji preparatu Atriance® w 2-letnim horyzoncie czasowym – analiza podstawowa z uwzględnieniem instrumentu RS, wariant 2 (całkowite zastąpienie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii)

Parametr	Stan aktualny, rok 2014	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
		Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016
Preparat Atriance® (6 fiolek x 250 mg)	█	0	0	█	█	█	█
Schemat Ida-FLAG	25 463	25 463	25 463	0	0	-25 463	-25 463
Schemat CLF/CFM/EPS	472 881	945 763	945 763	0	0	-945 763	-945 763
Schemat FLAM	31 842	42 455	42 455	0	0	-42 455	-42 455
Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	620 709	624 260	624 260	885 004	885 004	260 744	260 744
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	6 500	9 100	9 100	15 224	15 224	6 124	6 124
Monitorowanie stanu pacjenta	2 471	1 847	1 878	4 205	4 918	2 358	3 041
Przeszczep komórek macierzystych	264 915	227 742	227 743	375 573	375 580	147 831	147 836
Leczenie po przeszczepie	14 375	12 242	13 074	20 773	22 166	8 532	9 092
Opieka paliatywna	85 169	92 804	94 063	70 640	73 448	-22 164	-20 615
Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-)	█	1 981 676	1 983 799	█	█	█	█
Zmiana w stosunku do scenariusza „istniejącego”	-	-	-	█	█	█	█

Całkowite roczne nakłady finansowe ponoszone przez NFZ na finansowanie leczenia pacjentów z T-ALL/T-LBL po niepowodzeniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii oraz kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych przy uwzględnieniu RSS w:

- stanie aktualnym szacuje się na poziomie: [REDACTED], przy czym prognozowana kwota refundacji leku Atriance® jest na poziomie [REDACTED];
- scenariuszu „istniejącym” szacuje się na poziomie: [REDACTED] w 2015/2016 roku, przy czym brak kosztów ponoszonych na nelarabinę ze względu na zakładany brak refundacji preparatu Atriance®;
- scenariuszu „nowym” szacuje się na poziomie: [REDACTED] odpowiednio w 2015 i 2016 roku, przy czym prognozowana kwota refundacji leku Atriance® jest na poziomie [REDACTED] w kolejnych dwóch latach.

W przypadku wprowadzenia refundacji preparatu Atriance® w ramach nowej grupy limitowej roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka) na leczenie populacji docelowej, [REDACTED] w 2015 roku oraz [REDACTED] w 2016 roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”. [REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia refundacji preparatu Atriance® przeprowadzonej przy uwzględnieniu RSS w przyjętym horyzoncie czasowym przedstawiono graficznie na poniższym wykresie.

Wykres 12
Wpływ refundacji preparatu Atriance® na budżet NFZ – wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS, wariant 2



Dodatkowo wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem proponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka przedstawiono osobno dla populacji dzieci i młodzieży (Tabela 42) oraz populacji osób dorosłych (Tabela 43).

Tabela 42
Wpływ refundacji preparatu Atriance® na budżet NFZ w populacji dzieci i młodzieży – wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS, wariant 2
(całkowite zastąpienie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii)

Parametr	Stan aktualny, rok 2014	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
		Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016
Preparat Atriance® (6 fiolek x 250 mg)	█	0	0	█	█	█	█
Schemat Ida-FLAG	25 463	25 463	25 463	0	0	-25 463	-25 463
Schemat CLF/CFM/EPS	472 881	945 763	945 763	0	0	-945 763	-945 763
Schemat FLAM	0	0	0	0	0	0	0
Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	253 400	245 700	245 700	403 200	403 200	157 500	157 500
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	2 600	3 900	3 900	6 400	6 400	2 500	2 500
Monitorowanie stanu pacjenta	576	483	497	715	774	231	277
Przeszczep komórek macierzystych	68 011	67 438	67 438	68 872	68 873	1 434	1 435
Leczenie po przeszczepie	2 816	2 817	3 208	2 815	3 252	-1	44
Opieka paliatywna	56 334	61 918	62 618	47 957	49 650	-13 961	-12 968
Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-)	█	1 353 481	1 354 587	█	█	█	█
Zmiana w stosunku do scenariusza „istniejącego”	-	-	-	█	█	█	█

Tabela 43
Wpływ refundacji preparatu Atriance® na budżet NFZ w populacji dorosłych – wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS, wariant 2 (całkowite zastąpienie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii)

Parametr	Stan aktualny, rok 2014	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
		Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016
Preparat Atriance® (6 fiolek x 250 mg)	█	0	0	█	█	█	█
Schemat Ida-FLAG	0	0	0	0	0	0	0
Schemat CLF/CFM/EPS	0	0	0	0	0	0	0
Schemat FLAM	31 842	42 455	42 455	0	0	-42 455	-42 455
Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	367 309	378 560	378 560	481 804	481 804	103 244	103 244
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	3 900	5 200	5 200	8 824	8 824	3 624	3 624
Monitorowanie stanu pacjenta	1 895	1 364	1 381	3 490	4 144	2 126	2 763
Przeszczep komórek macierzystych	196 904	160 304	160 305	306 702	306 707	146 397	146 401
Leczenie po przeszczepie	11 559	9 425	9 866	17 958	18 914	8 533	9 048
Opieka paliatywna	28 835	30 886	31 445	22 683	23 798	-8 203	-7 647
Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-)	█	628 195	629 212	█	█	█	█
Zmiana w stosunku do scenariusza „istniejącego”	-	-	-	█	█	█	█

Całkowite roczne nakłady finansowe ponoszone przez NFZ na finansowanie leczenia dzieci i młodzieży z T-ALL/T-LBL po niepowodzeniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii oraz kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych przy uwzględnieniu RSS w:

- stanie aktualnym szacuje się na poziomie: [REDACTED], przy czym prognozowana kwota refundacji leku Atriance® jest na poziomie [REDACTED];
- scenariuszu „istniejącym” szacuje się na poziomie: [REDACTED] odpowiednio w 2015 i 2016 roku, przy czym brak kosztów ponoszonych na nelarabinę ze względu na zakładany brak refundacji preparatu Atriance®;
- scenariuszu „nowym” szacuje się na poziomie: [REDACTED] odpowiednio w 2015 i 2016 roku, przy czym prognozowana kwota refundacji leku Atriance® jest na poziomie [REDACTED] w kolejnych dwóch latach.

W przypadku wprowadzenia refundacji nelarabiny roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka) w populacji dzieci i młodzieży [REDACTED] w pierwszym roku oraz [REDACTED] w drugim roku refundacji (zmiana odpowiednio [REDACTED]) w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Całkowite roczne nakłady finansowe ponoszone przez NFZ na finansowanie leczenia pacjentów dorosłych z T-ALL/T-LBL po niepowodzeniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii oraz kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych przy uwzględnieniu RSS w:

- stanie aktualnym szacuje się na poziomie: [REDACTED], przy czym prognozowana kwota refundacji leku Atriance® jest na poziomie [REDACTED];
- scenariuszu „istniejącym” szacuje się na poziomie: [REDACTED] odpowiednio w 2015 i 2016 roku, przy czym brak kosztów ponoszonych na nelarabinę ze względu na zakładany brak refundacji preparatu Atriance®;
- scenariuszu „nowym” szacuje się na poziomie: [REDACTED] odpowiednio w 2015 i 2016 roku, przy czym prognozowana kwota refundacji leku Atriance® jest na poziomie [REDACTED] w kolejnych dwóch latach.

Natomiast w populacji dorosłych roczne wydatki budżetu NFZ (przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka) zwiększyłyby się o [REDACTED] w pierwszym roku oraz [REDACTED] w drugim roku refundacji w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Graficzne przedstawienie wyników analizy wpływu na system ochrony zdrowia w dwuletnim horyzoncie czasowym w rozważanych populacjach pacjentów przedstawiono na poniższych wykresach.

Wykres 13

Wyniki analizy wpływu na budżet NFZ w populacji dzieci i młodzieży – wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS, wariant 2



Wykres 14

Wyniki analizy wpływu na budżet NFZ w populacji dorosłych – wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS, wariant 2



4.8.3. 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 budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (bez uwzględnienia RSS).

4.8.3.1. Założenia analizy scenariuszy skrajnych

Według szacunków w Polsce co roku T-ALL/T-LBL oporna na leczenie dotyka ok. 16 - 86 dzieci i od kilku do 190 pacjentów dorosłych [30]. Z uwagi na powyższe w ramach analizy scenariuszy skrajnych rozważano następującą zmianę wielkości populacji docelowej:

- 1) scenariusz minimalny: mniejsza o 50% (w porównaniu do analizy podstawowej) populacja pacjentów z T-ALL/T-LBL, u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub

wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii oraz kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych w Polsce;

- 2) scenariusz maksymalny: dwukrotnie większa (w porównaniu do analizy podstawowej) populacja pacjentów z T-ALL/T-LBL, u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii oraz kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych w Polsce;

W tabeli poniżej przedstawiono wielkość populacji docelowej przyjęte w analizie scenariuszy skrajnych oraz wartości wyjściowe z analizy podstawowej. W kalkulacji liczby pacjentów stosujących poszczególne schematy chemioterapii przy realizacji założeń scenariuszy skrajnych przyjęto utrzymanie się udziałów na poziomie jak z analizy podstawowej.

Tabela 44

Szacowana roczna liczba pacjentów w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego; analiza podstawowa vs analiza scenariuszy skrajnych*

Schemat leczenia	Scenariusz „istniejący”	Scenariusz „nowy”	
		Wariant 1: stopniowe zastępowanie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii	Wariant 2: całkowite zastąpienie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii
Analiza podstawowa			
Nelarabina	0	10	35
Ida-FLAG	5	5	0
CLF/CFM/EPS	10	5	0
FLAM	20	15	0
Łącznie	35	35	35
Scenariusz minimalny			
Nelarabina	0	5	18
Ida-FLAG	3	3	0
CLF/CFM/EPS	5	3	0
FLAM	10	8	0
Łącznie	18	18	18
Scenariusz maksymalny			
Nelarabina	0	20	70
Ida-FLAG	10	10	0
CLF/CFM/EPS	20	10	0
FLAM	40	30	0
Łącznie	70	70	70

* w tabeli przedstawiono zaokrąglone liczby, natomiast do oszacowania użyto wartości niezaokrąglonych

4.8.3.2. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy scenariuszy skrajnych przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka w przypadku rozważenia refundacji preparatu Atriance® w ramach listy leków stosowanych w chemioterapii. W załączniku (rozd. 5.4.1) przedstawiono, w formie tabelarycznej i graficznej, wyniki analizy scenariuszy skrajnych przeprowadzonej osobno dla populacji dzieci i młodzieży oraz dla populacji dorosłych.

Wariant 1: stopniowe zastępowanie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii

Tabela 45

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych bez uwzględnienia RSS, wariant 1 (stopniowe zastępowanie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii)

Parametr	Scenariusz „Istniejący”			Scenariusz „nowy”			Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016	
Analiza podstawowa								
Preparat Atriance® (6 folek x 250 mg)	0	0	█	█	█	█	█	█
Schemat Ida-FLAG	25 463	25 463	25 463	25 463	25 463	0	0	0
Schemat CLF/CFM/EPS	945 763	945 763	472 881	472 881	472 881	-472 881	-472 881	-472 881
Schemat FLAM	42 455	42 455	31 842	31 842	31 842	-10 614	-10 614	-10 614
Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	624 260	624 260	702 571	702 571	702 571	78 311	78 311	78 311
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	9 100	9 100	10 839	10 839	10 839	1 739	1 739	1 739
Monitorowanie stanu pacjenta	1 847	1 878	2 471	2 471	2 680	624	802	802
Przeszczep komórek macierzystych	227 742	227 743	264 915	264 915	264 918	37 173	37 174	37 174
Leczenie po przeszczepie	12 242	13 074	14 375	14 375	15 354	2 133	2 280	2 280
Opieka paliatywna	92 804	94 063	85 169	85 169	86 964	-7 635	-7 099	-7 099
Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-)	1 981 676	1 983 799	█	█	█	█	█	█
Scenariusz minimalny								
Preparat Atriance® (6 folek x 250 mg)	0	0	█	█	█	█	█	█
Schemat Ida-FLAG	12 731	12 731	12 731	12 731	12 731	0	0	0
Schemat CLF/CFM/EPS	472 881	472 881	236 441	236 441	236 441	-236 441	-236 441	-236 441
Schemat FLAM	21 228	21 228	15 921	15 921	15 921	-5 307	-5 307	-5 307
Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	312 130	312 130	351 285	351 285	351 285	39 155	39 155	39 155
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	4 550	4 550	5 420	5 420	5 420	870	870	870

Nelarabina (Atriance®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej T-komórkowej oraz chłoniaka limfoblastycznego T-komórkowego – analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Parametr	Scenariusz „Istniejący”		Scenariusz „nowy”		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016
Monitorowanie stanu pacjenta	924	939	1 236	1 340	312	401
Przeszczep komórek macierzystych	113 871	113 872	132 457	132 459	18 587	18 587
Leczenie po przeszczepie	6 121	6 537	7 187	7 677	1 066	1 140
Opieka paliatywna	46 402	47 031	42 585	43 482	-3 818	-3 549
Całkowite wydatki (+)/oszczędności (-)	990 838	991 900				
Scenariusz maksymalny						
Preparat Atriance® (6 folek x 250 mg)	0	0				
Schemat Ida-FLAG	50 926	50 926	50 926	50 926	0	0
Schemat CLF/CFM/EPS	1 891 525	1 891 525	945 763	945 763	-945 763	-945 763
Schemat FLAM	84 911	84 911	63 683	63 683	-21 228	-21 228
Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	1 248 520	1 248 520	1 405 142	1 405 142	156 622	156 622
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	18 200	18 200	21 679	21 679	3 479	3 479
Monitorowanie stanu pacjenta	3 694	3 756	4 943	5 359	1 248	1 603
Przeszczep komórek macierzystych	455 484	455 487	529 830	529 835	74 346	74 349
Leczenie po przeszczepie	24 484	26 149	28 749	30 708	4 265	4 559
Opieka paliatywna	185 608	188 126	170 338	173 928	-15 270	-14 198
Całkowite wydatki (+)/oszczędności (-)	3 963 352	3 967 599				

Dla założeń przyjętych w scenariuszu minimalnym w wyniku wprowadzenia refundacji preparatu Atriance® wydatki inkrementalne płatnika publicznego za usługi zdrowotne w porównaniu do wydatków inkrementalnych uzyskanych w analizie podstawowej są [REDACTED] odpowiednio:

- [REDACTED] w 2015 roku,
- [REDACTED] w 2016 roku.

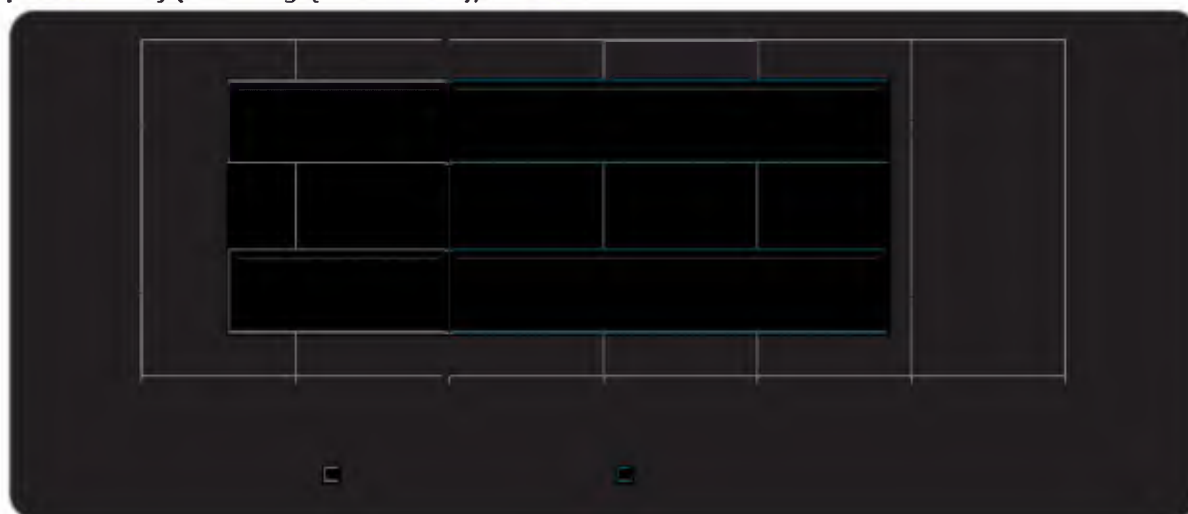
Dla założeń przyjętych w scenariuszu maksymalnym w wyniku wprowadzenia refundacji preparatu Atriance® wydatki inkrementalne płatnika publicznego za usługi zdrowotne w porównaniu do wydatków inkrementalnych uzyskanych w analizie podstawowej są [REDACTED] odpowiednio:

- [REDACTED] w 2015 roku,
- [REDACTED] w 2016 roku.

Graficzne przedstawienie wyników analizy scenariuszy skrajnych rozważającej refundację preparatu Atriance® bez uwzględnienia RSS, w przyjętym horyzoncie czasowym przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 15

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – zmiana wydatków inkrementalnych w stosunku do analizy podstawowej (bez uwzględnienia RSS), wariant 1



Wariant 2 (całkowite zastąpienie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii)

Tabela 46

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych bez uwzględnienia RSS, wariant 2 (całkowite zastąpienie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii)

Parametr	Scenariusz „Istniejący”			Scenariusz „nowy”			Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016
Analiza podstawowa								
Preparat Atriance® (6 folek x 250 mg)	0	0	█	█	█	█	█	█
Schemat Ida-FLAG	25 463	25 463	0	0	-25 463	0	-25 463	-25 463
Schemat CLF/CFM/EPS	945 763	945 763	0	0	-945 763	0	-945 763	-945 763
Schemat FLAM	42 455	42 455	0	0	-42 455	0	-42 455	-42 455
Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	624 260	624 260	885 004	885 004	260 744	885 004	260 744	260 744
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	9 100	9 100	15 224	15 224	6 124	15 224	6 124	6 124
Monitorowanie stanu pacjenta	1 847	1 878	4 205	4 918	2 358	4 918	2 358	3 041
Przeszczep komórek macierzystych	227 742	227 743	375 573	375 580	147 831	375 580	147 831	147 836
Leczenie po przeszczepie	12 242	13 074	20 773	22 166	8 532	22 166	8 532	9 092
Opieka paliatywna	92 804	94 063	70 640	73 448	-22 164	73 448	-22 164	-20 615
Całkowite wydatki (+)/oszczędności (-)	1 981 676	1 983 799	█	█	█	█	█	█
Scenariusz minimalny								
Preparat Atriance® (6 folek x 250 mg)	0	0	█	█	█	█	█	█
Schemat Ida-FLAG	12 731	12 731	0	0	-12 731	0	-12 731	-12 731
Schemat CLF/CFM/EPS	472 881	472 881	0	0	-472 881	0	-472 881	-472 881
Schemat FLAM	21 228	21 228	0	0	-21 228	0	-21 228	-21 228
Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	312 130	312 130	442 502	442 502	130 372	442 502	130 372	130 372
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	4 550	4 550	7 612	7 612	3 062	7 612	3 062	3 062

Parametr	Scenariusz „Istniejący”		Scenariusz „nowy”		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016
Monitorowanie stanu pacjenta	924	939	2 102	2 459	1 179	1 520
Przeszczep komórek macierzystych	113 871	113 872	187 787	187 790	73 916	73 918
Leczenie po przeszczepie	6 121	6 537	10 387	11 083	4 266	4 546
Opieka paliatywna	46 402	47 031	35 320	36 724	-11 082	-10 308
Całkowite wydatki (+)/oszczędności (-)	990 838	991 900				
Scenariusz maksymalny						
Preparat Atriance® (6 folek x 250 mg)	0	0				
Schemat Ida-FLAG	50 926	50 926	0	0	-50 926	-50 926
Schemat CLF/CFM/EPS	1 891 525	1 891 525	0	0	-1 891 525	-1 891 525
Schemat FLAM	84 911	84 911	0	0	-84 911	-84 911
Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	1 248 520	1 248 520	1 770 007	1 770 007	521 487	521 487
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	18 200	18 200	30 448	30 448	12 248	12 248
Monitorowanie stanu pacjenta	3 694	3 756	8 410	9 837	4 716	6 081
Przeszczep komórek macierzystych	455 484	455 487	751 147	751 159	295 663	295 672
Leczenie po przeszczepie	24 484	26 149	41 547	44 333	17 063	18 184
Opieka paliatywna	185 608	188 126	141 281	146 895	-44 328	-41 230
Całkowite wydatki (+)/oszczędności (-)	3 963 352	3 967 599				

Dla założeń przyjętych w scenariuszu minimalnym w wyniku wprowadzenia refundacji preparatu Atriance® wydatki inkrementalne płatnika publicznego za usługi zdrowotne w porównaniu do wydatków inkrementalnych uzyskanych w analizie podstawowej są [REDACTED] odpowiednio:

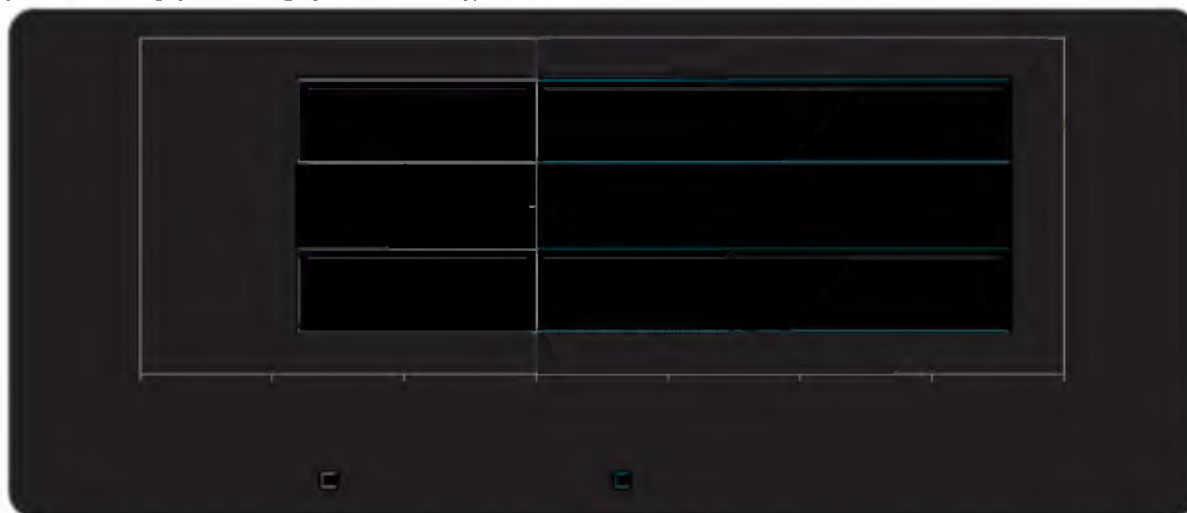
- [REDACTED] w 2015 roku,
- [REDACTED] w 2016 roku.

Dla założeń przyjętych w scenariuszu maksymalnym w wyniku wprowadzenia refundacji preparatu Atriance® wydatki inkrementalne płatnika publicznego za usługi zdrowotne w porównaniu do wydatków inkrementalnych uzyskanych w analizie podstawowej są [REDACTED] [REDACTED] zarówno w 2015 i 2016 roku.

Graficzne przedstawienie wyników analizy scenariuszy skrajnych rozważającej refundację preparatu Atriance® bez uwzględnienia RSS, w przyjętym horyzoncie czasowym przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 16

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – zmiana wydatków inkrementalnych w stosunku do analizy podstawowej (bez uwzględnienia RSS), wariant 2



4.8.3.3. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy scenariuszy skrajnych przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka w przypadku rozważenia refundacji preparatu Atriance® w ramach listy leków stosowanych w chemioterapii. W załączniku (rozdz. 5.4.2) przedstawiono, w formie tabelarycznej i graficznej, wyniki analizy scenariuszy skrajnych przeprowadzonej osobno dla populacji dzieci i młodzieży oraz dla populacji dorosłych.

Wariant 1: stopniowe zastępowanie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii

Tabela 47

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych z uwzględnieniem RSS, wariant 1 (stopniowe zastępowanie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii)

Parametr	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016
Analiza podstawowa						
Preparat Atriance® (6 fiolek x 250 mg)	0	0	█	█	█	█
Schemat Ida-FLAG	25 463	25 463	25 463	25 463	0	0
Schemat CLF/CFM/EPS	945 763	945 763	472 881	472 881	-472 881	-472 881
Schemat FLAM	42 455	42 455	31 842	31 842	-10 614	-10 614
Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	624 260	624 260	702 571	702 571	78 311	78 311
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	9 100	9 100	10 839	10 839	1 739	1 739
Monitorowanie stanu pacjenta	1 847	1 878	2 471	2 680	624	802
Przeszczep komórek macierzystych	227 742	227 743	264 915	264 918	37 173	37 174
Leczenie po przeszczepie	12 242	13 074	14 375	15 354	2 133	2 280
Opieka paliatywna	92 804	94 063	85 169	86 964	-7 635	-7 099
Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-)	1 981 676	1 983 799	█	█	█	█
Scenariusz minimalny						
Preparat Atriance® (6 fiolek x 250 mg)	0	0	█	█	█	█
Schemat Ida-FLAG	12 731	12 731	12 731	12 731	0	0
Schemat CLF/CFM/EPS	472 881	472 881	236 441	236 441	-236 441	-236 441
Schemat FLAM	21 228	21 228	15 921	15 921	-5 307	-5 307
Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	312 130	312 130	351 285	351 285	39 155	39 155
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	4 550	4 550	5 420	5 420	870	870

Parametr	Scenariusz „Istniejący”		Scenariusz „nowy”		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016
Monitorowanie stanu pacjenta	924	939	1 236	1 340	312	401
Przeszczep komórek macierzystych	113 871	113 872	132 457	132 459	18 587	18 587
Leczenie po przeszczepie	6 121	6 537	7 187	7 677	1 066	1 140
Opieka paliatywna	46 402	47 031	42 585	43 482	-3 818	-3 549
Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-)	990 838	991 900				
Scenariusz maksymalny						
Preparat Atriance® (6 fiolek x 250 mg)	0	0				
Schemat Ida-FLAG	50 926	50 926	50 926	50 926	0	0
Schemat CLF/CFM/EPS	1 891 525	1 891 525	945 763	945 763	-945 763	-945 763
Schemat FLAM	84 911	84 911	63 683	63 683	-21 228	-21 228
Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	1 248 520	1 248 520	1 405 142	1 405 142	156 622	156 622
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	18 200	18 200	21 679	21 679	3 479	3 479
Monitorowanie stanu pacjenta	3 694	3 756	4 943	5 359	1 248	1 603
Przeszczep komórek macierzystych	455 484	455 487	529 830	529 835	74 346	74 349
Leczenie po przeszczepie	24 484	26 149	28 749	30 708	4 265	4 559
Opieka paliatywna	185 608	188 126	170 338	173 928	-15 270	-14 198
Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-)	3 963 352	3 967 599				

Dla założeń przyjętych w scenariuszu minimalnym w wyniku wprowadzenia refundacji preparatu Atriance® wydatki inkrementalne płatnika publicznego za usługi zdrowotne w porównaniu do wydatków inkrementalnych uzyskanych w analizie podstawowej przy uwzględnieniu RSS są [REDACTED]:

- o [REDACTED] w 2015 roku,
- o [REDACTED] w 2016 roku.

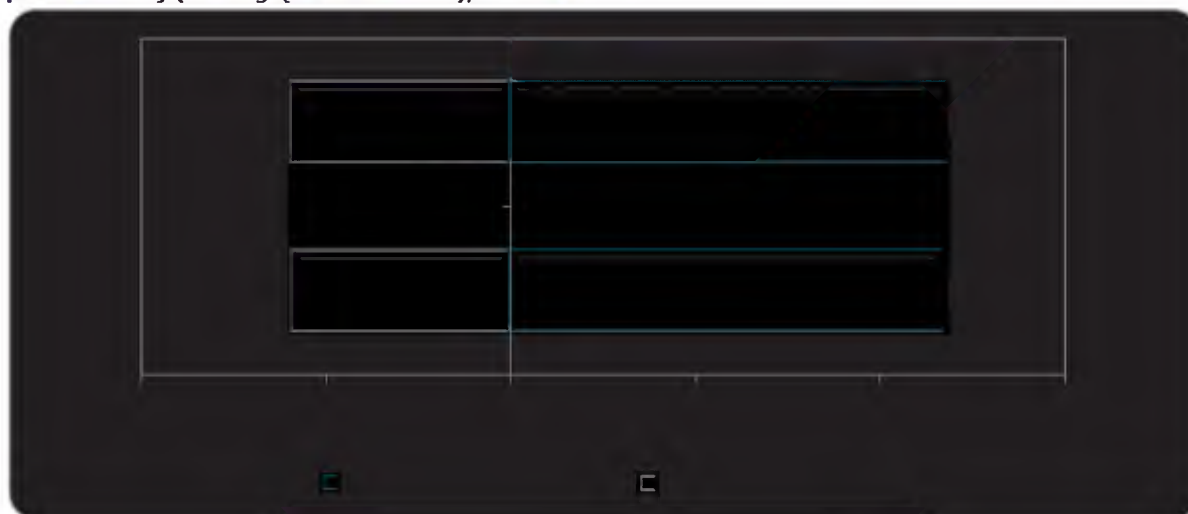
Dla założeń przyjętych w scenariuszu maksymalnym w wyniku wprowadzenia refundacji preparatu Atriance® wydatki inkrementalne płatnika publicznego za usługi zdrowotne w porównaniu do wydatków inkrementalnych uzyskanych w analizie podstawowej przy uwzględnieniu RSS są [REDACTED]:

- o [REDACTED] w 2015 roku,
- o [REDACTED] w 2016 roku.

Graficzne przedstawienie wyników analizy scenariuszy skrajnych rozważającej refundację preparatu Atriance® z uwzględnieniem RSS, w przyjętym horyzoncie czasowym przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 17

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – zmiana wydatków inkrementalnych w stosunku do analizy podstawowej (z uwzględnieniem RSS), wariant 1



Wariant 2 (całkowite zastąpienie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii)

Tabela 48
Wyniki analizy scenariuszy skrajnych z uwzględnieniem RSS, wariant 2 (całkowite zastąpienie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii)

Parametr	Scenariusz „Istniejący”		Scenariusz „nowy”		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016
Analiza podstawowa						
Preparat Atriance® (6 fiolek x 250 mg)	0	0	█	█	█	█
Schemat Ida-FLAG	25 463	25 463	0	0	-25 463	-25 463
Schemat CLF/CFM/EPS	945 763	945 763	0	0	-945 763	-945 763
Schemat FLAM	42 455	42 455	0	0	-42 455	-42 455
Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	624 260	624 260	885 004	885 004	260 744	260 744
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	9 100	9 100	15 224	15 224	6 124	6 124
Monitorowanie stanu pacjenta	1 847	1 878	4 205	4 918	2 358	3 041
Przeszczep komórek macierzystych	227 742	227 743	375 573	375 580	147 831	147 836
Leczenie po przeszczepie	12 242	13 074	20 773	22 166	8 532	9 092
Opieka paliatywna	92 804	94 063	70 640	73 448	-22 164	-20 615
Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-)	1 981 676	1 983 799	█	█	█	█
Scenariusz minimalny						
Preparat Atriance® (6 fiolek x 250 mg)	0	0	█	█	█	█
Schemat Ida-FLAG	12 731	12 731	0	0	-12 731	-12 731
Schemat CLF/CFM/EPS	472 881	472 881	0	0	-472 881	-472 881
Schemat FLAM	21 228	21 228	0	0	-21 228	-21 228
Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	312 130	312 130	442 502	442 502	130 372	130 372
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	4 550	4 550	7 612	7 612	3 062	3 062

Parametr	Scenariusz „Istniejący”		Scenariusz „nowy”		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016
Monitorowanie stanu pacjenta	924	939	2 102	2 459	1 179	1 520
Przeszczep komórek macierzystych	113 871	113 872	187 787	187 790	73 916	73 918
Leczenie po przeszczepie	6 121	6 537	10 387	11 083	4 266	4 546
Opieka paliatywna	46 402	47 031	35 320	36 724	-11 082	-10 308
Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-)	990 838	991 900				
Scenariusz maksymalny						
Preparat Atriance® (6 fiolek x 250 mg)	0	0				
Schemat Ida-FLAG	50 926	50 926	0	0	-50 926	-50 926
Schemat CLF/CFM/EPS	1 891 525	1 891 525	0	0	-1 891 525	-1 891 525
Schemat FLAM	84 911	84 911	0	0	-84 911	-84 911
Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	1 248 520	1 248 520	1 770 007	1 770 007	521 487	521 487
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	18 200	18 200	30 448	30 448	12 248	12 248
Monitorowanie stanu pacjenta	3 694	3 756	8 410	9 837	4 716	6 081
Przeszczep komórek macierzystych	455 484	455 487	751 147	751 159	295 663	295 672
Leczenie po przeszczepie	24 484	26 149	41 547	44 333	17 063	18 184
Opieka paliatywna	185 608	188 126	141 281	146 895	-44 328	-41 230
Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-)	3 963 352	3 967 599				

Dla założeń przyjętych w scenariuszu minimalnym w wyniku wprowadzenia refundacji preparatu Atriance® wydatki inkrementalne płatnika publicznego za usługi zdrowotne w porównaniu do wydatków inkrementalnych uzyskanych w analizie podstawowej przy uwzględnieniu RSS są [REDACTED]:

- o [REDACTED] w 2015 roku,
- o [REDACTED] w 2016 roku.

Dla założeń przyjętych w scenariuszu maksymalnym w wyniku wprowadzenia refundacji preparatu Atriance® wydatki inkrementalne płatnika publicznego za usługi zdrowotne w porównaniu do wydatków inkrementalnych uzyskanych w analizie podstawowej przy uwzględnieniu RSS są [REDACTED] zarówno w 2015 i 2016 roku.

Graficzne przedstawienie wyników analizy scenariuszy skrajnych rozważającej refundację preparatu Atriance® z uwzględnieniem RSS, w przyjętym horyzoncie czasowym przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 18

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – zmiana wydatków inkrementalnych w stosunku do analizy podstawowej (z uwzględnieniem RSS), wariant 2



4.9. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wprowadzenie refundacji nelarabiny w ramach *Katalogu leków stosowanych w ramach chemioterapii (w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym)* nie będzie powodować konsekwencji dla wydatków publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia. Obecnie wszystkie substancje czynne stosowane w leczeniu I, II i III rzucie ostrej białaczki limfoblastycznej finansowane są ze środków publicznych w ramach tej ścieżki finansowania.

Zatem, wprowadzenie rozważanej technologii nie będzie wymagało przeszkolenia personelu, opracowania nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki i nie wpłynie na związane

z tym koszty. Nelarabina przeznaczona jest wyłącznie do stosowania dożylnego i musi być podawana pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu leków cytotoksycznych [5], zatem jakość wyników uzyskiwanych przy zastosowaniu leczenia z wykorzystaniem preparatu Atriance® będzie zależeć głównie od doświadczenia oraz konsekwencji w przestrzeganiu protokołu terapeutycznego ośrodków go stosujących.

4.10. Aspekty społeczne i etyczne

Populację korzystającą z leczenia nelarabiną będą stanowili pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, którzy kwalifikują się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych. Według aktualnie obowiązującej klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2008 roku, chłoniak limfoblastyczny (LBL – *lymphoblastic lymphoma*) wraz z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL – *acute lymphoblastic leukemia*) wyróżniane są jako jedna jednostka chorobowa: białaczka/chłoniak limfoblastyczny linii T lub B komórkowej. Nazwy chłoniak używa się, gdy proces chorobowy w sposób dominujący ujawnia się w postaci guza/nacieku w lokalizacjach węzłowych i pozawęzłowych, w tym typowy dla chłoniaków z linii T rozrost w grasicy, z minimalnym zajęciem szpiku i krwi obwodowej. Natomiast nazwy białaczka można używać przy zajęciu szpiku >20% limfoblastów [24, 36].

Wznovy ostrej białaczki limfoblastycznej są nadal znaczącym problemem w onkologii, szczególnie dotyczy to wznów ALL wywodzących się z linii T limfocytów. Leczenie wznowy wiąże się ze znacznie większą toksycznością niż w przypadku leczenia pierwszego zachorowania, ze względu na przebytą już intensywną terapię. Jednocześnie jej skuteczność, jak i szansa na trwałą remisję, jest znacznie mniejsza i dotyczy ok. 23% pacjentów z T-ALL [6].

Substancja czynna zawarta w preparacie Atriance®, nelarabina, jest lekiem cytotoksycznym, stosowanym w chemioterapii mającej na celu zniszczenie niektórych rodzajów komórek nowotworowych. Nelarabina jest przekształcana w komórkach w analog guaniny, który w organizmie człowieka zastępuje guaninę, zakłócając działanie enzymów uczestniczących w tworzeniu nowego DNA (polimeraz DNA). Powoduje to przerwanie wytwarzania DNA, a w efekcie spowolnienie wzrostu i namnażania się komórek. Ze względu na to, że analog guaniny gromadzi się w komórkach T i utrzymuje się w nich dłużej, lek Atriance® spowalnia wzrost i namnażanie się komórek uczestniczących w powstawaniu T-ALL i T-LBL [32].

Preparat Atriance® dopuszczono do obrotu w wyjątkowych okolicznościach, z uwagi na rzadkie występowanie T-ALL/LBL informacje dotyczące stosowania nelarabiny w tych wskazaniach oparte są na ograniczonych danych [5, 32]. Europejski Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) przyznał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, uznając, że lek Atriance® może umożliwić niektórym pacjentom doczekanie do momentu otrzymania przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, przez to zwiększając ich szanse na przeżycie [32].

Ze względu na małą liczbę pacjentów z tymi chorobami, są one uważane za rzadko występujące, zatem w dniu 16 czerwca 2005 r. produkt leczniczy Atriance® uznano za lek sierocy (lek stosowany w rzadkich chorobach) [32]. Ocenia się, że częstość występowania nowych przypadków ALL wynosi 2/100 000 osób rocznie, z czego dorośli stanowią 1/4 przypadków [15].

Zwiększenie dostępności do nowoczesnego leczenia poprzez wprowadzenie refundacji nowej chemioterapii – preparatu Atriance®, zwiększy wachlarz możliwości w tej grupie chorób nowotworowych, przynosząc korzyści kliniczne. Preparat ten stwarza szansę wydłużenia czasu przeżycia chorych w porównaniu do obecnie stosowanych terapii jak np. FLAM i Ida-FLAG, dając tym samym szansę na otrzymanie przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych i całkowite wyleczenie. Założenia przyjęte w niniejszej analizie nie faworyzowały żadnej z grup pacjentów, tzn. rozważana technologia była w kalkulacjach stosowana zgodnie ze wskazaniami. Ze względu na niską zapadalność na tę chorobę w Polsce spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy pacjentów. Wprowadzenie refundacji preparatu Atriance® poszerzy spektrum nowoczesnej farmakoterapii w grupie chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.

Pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do rozważanej technologii nie wpłynie na koszty lub wyniki dotyczące osób innych niż chorzy ją stosujący oraz ich opiekunowie. Nie spowoduje ona ponadto problemów społecznych takich, jak: wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej, groźba braku akceptacji postępowania przez poszczególnych chorych, powodowanie lub zmiana stygmatyzacji, wywołanie lęku, dylematów moralnych, problemów rodzinnych lub problemów dotyczących płci. Nie stoi ona również w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi, nie stworzy konieczności dokonania zmian w prawie i przepisach, nie oddziałuje też na prawa pacjenta i prawa człowieka. Procedura stosowania rozważanej technologii nie nakłada szczególnych wymogów (konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody na zastosowanie technologii, potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania, potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania).

4.11. Wyniki i wnioski końcowe

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji nelarabiny (preparat Atriance®) przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ) w dwuletnim horyzoncie czasowym (lata 2015-2016).

W analizie wpływu na budżet porównano dwa scenariusze sytuacyjne: „istniejący” tj. brak refundacji nelarabiny i „nowy” po wprowadzeniu refundacji produktu leczniczego Atriance® w ramach wykazu leków stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym w nowej grupie limitowej.

4.11.1. Wyniki analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawiono w dwóch wariantach, zakładając stopniowe (wariant 1) bądź całkowite zastąpienie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii, bez oraz z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS).

Wariant 1: stopniowe zastępowanie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii

W przypadku wprowadzenia refundacji nelarabiny, jako leku stosowanego w chemioterapii, w ramach nowej grupy limitowej roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia:

- przy braku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka [REDACTED] w pierwszym roku oraz [REDACTED] w drugim roku refundacji (zmiana o [REDACTED]) w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”,
- przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka [REDACTED] oraz [REDACTED] odpowiednio w 2015 i 2016 roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Skalkulowane wydatki wynikające z refundacji produktu leczniczego Atriance® przy założeniu wariantu 1 (stopniowe zastępowanie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii), nie powinny być zauważalne w rzeczywistej praktyce. Należy także podkreślić, iż omawiane dodatkowe koszty ponoszone przez płatnika publicznego (budżet NFZ) ulegają stabilizacji już w roku 2016 (zmiana w stosunku do roku poprzedniego wynosi mniej niż 1% przy oraz braku uwzględnienia RSS), a więc nie przewiduje się w dłuższej perspektywie większego obciążenia budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia. Na podkreślenie zasługuje również fakt, iż wprowadzenie refundacji preparatu Atriance® pociąga za sobą oszczędności na leki schematów chemioterapii CLF/CFM/EPs, FLAM oraz opiekę paliatywną.

Wariant 2: całkowite zastąpienie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii

W przypadku wprowadzenia refundacji nelarabiny, jako leku stosowanego w chemioterapii, w ramach nowej grupy limitowej roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia:

- przy braku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka [REDACTED] w pierwszym roku oraz o [REDACTED] w drugim roku refundacji (zmiana o [REDACTED]) w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”,
- przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka [REDACTED] w 2015 roku oraz o [REDACTED] w 2016 roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Skalkulowane wydatki wynikające z refundacji produktu leczniczego Atriance® przy założeniu wariantu 2 (całkowite zastąpienie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii), będą zauważalne w rzeczywistej praktyce. Należy podkreślić, iż omawiane dodatkowe koszty ponoszone przez płatnika publicznego (budżet NFZ) ulegają stabilizacji już w roku 2016 (zmiana w stosunku do roku poprzedniego wynosi jedynie 0,2% przy oraz braku uwzględnienia RSS), a zatem nie przewiduje się w dłuższej perspektywie większego obciążenia budżetu Narodowego Funduszu

Zdrowia. Na podkreślenie zasługuje także fakt, iż wprowadzenie refundacji preparatu Atriance® pociąga za sobą oszczędności na leki pozostałych schematów chemioterapii (Ida-FLAG, CLF/CFM/EPS, FLAM) oraz opiekę paliatywną.

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

Tabela 49
Wyniki analizy wpływu na budżet: zbiorcze zestawienie zmian wydatków w poszczególnych scenariuszach

Scenariusz	Wydatki (+)/oszczędności (-) inkrementalne [PLN]			
	2015		2016	
	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
Wariant 1				
stopniowe zastępowanie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii				
Analiza podstawowa	██████	██████	██████	██████
Scenariusz minimalny	██████	██████	██████	██████
Scenariusz maksymalny	██████	██████	██████	██████
Wariant 2				
całkowite zastąpienie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii				
Analiza podstawowa	██████	██████	██████	██████
Scenariusz minimalny	██████	██████	██████	██████
Scenariusz maksymalny	██████	██████	██████	██████

4.11.2. Wniosek końcowy

Pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do produktu leczniczego Atriance® zwiększy dostępność technologii, dla chorych z ostrą białaczką/chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, którzy obecnie mają ograniczony dostęp do nowoczesnych metod farmakoterapii (refundowana nelarabina w ramach chemioterapii niestandardowej), a od stycznia 2015 roku zostaną całkowicie tego leczenia pozbawieni [34].

Ostra białaczka limfoblastyczna to schorzenie rzadkie dotykające zarówno dzieci jak i osoby dorosłe, a rokowanie dla nawrotowych i opornych postaci T-ALL/LBL jest bardzo złe [6]. Rozważana technologia Atriance® stanowi odpowiedź na potrzeby zdrowotne osób, dla których nie ma obecnie dostępnej satysfakcjonującej metody leczenia lub dostęp do niej jest ograniczony. Produkt leczniczy Atriance® zwiększa szanse uzyskania odpowiedzi na leczenie opornych i nawrotowych postaci ostrej białaczki/chłoniaka limfoblastycznego z komórek T, dając tym samym szansę na otrzymanie leczenia docelowego w tej grupie pacjentów („terapii ratunkowej”), jakim jest przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych [25]. Przyjęcie przeszczepu przez pacjentów daje szansę na długotrwałą remisję choroby, zdecydowaną poprawę jakości życia u chorych oraz szansę na wyleczenie.

Poniżej przedstawiono argumenty dotyczące zasadności objęcia refundacją leku Atriance® w analizowanym wskazaniu:

- Oceniany lek Atriance® (nelarabina) jest lekiem „sierocym” (ang. *orphan drug*), mającym zastosowanie w leczeniu rzadkich schorzeń nowotworowych u pacjentów dorosłych i dzieci powyżej 4 roku życia. Stosowany jest w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu, co najmniej 2 schematów chemioterapii.
- Populację docelową analiz stanowią pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujący się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.
- Wnioskowane wskazanie i populacja docelowa objęta przedmiotowym leczeniem (grupa chorych będąca kandydatami do przeszczepu) jest rekomendowana przez Radę Konsultacyjną AOTM – pozytywne Stanowisko nr 13/04/2009 z dnia 16 lutego 2009 r. [30] i uznawana jest w praktyce klinicznej za „terapię ratunkową” dającą możliwość wyleczenia.
- Zgodnie z uzasadnieniem rekomendacji Rady Konsultacyjnej nr 13/04/2009 z dnia 16 lutego 2009 r. „nelarabina jest obecnie najbardziej skuteczną terapią dla pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, po niepowodzeniu dwóch obowiązujących standardowych schematów chemioterapii, która może doprowadzić do remisji choroby i umożliwić całkowite wyleczenie poprzez przeszczep szpiku kostnego (...)” [30].
- W polskich oraz zagranicznych wytycznych nie odnaleziono algorytmów postępowania w ramach III linii leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej T-komórkowej oraz chłoniaka limfoblastycznego T-komórkowego. Zgodnie z opinią eksperta medycznego nie ma ustalonych protokołów leczenia w ww. wskazaniu. Najczęściej pacjenci otrzymują chemioterapię FLAG (fludarabina/cytarabina/G-CSF (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów)), Ida-FLAG (fludarabina/cytarabina/G-CSF/idarubicyna) lub CLAG (kladrybina/ cytarabina/G-CSF). Chorzy w populacji pediatrycznej z białaczką limfoblastyczną są leczeni również kłofarabiną w skojarzeniu z cyklofosfamidem i etopozydem, natomiast dorosłym pacjentom podaje się schemat FLAM (fludarabina/cytarabina/mitoksantron).
- Na podstawie przeprowadzonych badań klinicznych oraz przeglądu systematycznego piśmiennictwa można wnioskować, że leczenie nelarabiną (Atriance®) stwarza szansę wydłużenia czasu przeżycia chorych w porównaniu do obecnie stosowanych terapii jak np. FLAM i Ida-FLAG, dając tym samym szansę na otrzymanie przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych i całkowite wyleczenie.
- Produkt leczniczy Atriance® (nelarabina) stanowi zatem odpowiedź na dotychczas niezaspokojone potrzeby pacjentów z T-ALL/T-LBL we wnioskowanym wskazaniu i stanowi istotny przełom w leczeniu tej grupy chorych. Przyjęcie przeszczepu przez pacjentów daje

szanse na długotrwałą remisję choroby, zdecydowaną poprawę jakości życia u chorych oraz szanse na wyleczenie.

- Obecnie lek Atriance® (nelarabina) finansowany jest ze środków publicznych, jako świadczenie gwarantowane w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne, w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” (ustalenia ścieżki finansowania leku z 2010 r. pomiędzy podmiotem odpowiedzialnym a Ministerstwem Zdrowia).
- Dla utrzymania dostępu do leczenia tej rzadkiej choroby lekiem Atriance® wśród pacjentów z analizowanej populacji wnioskowana jest zmiana dotychczasowego sposobu finansowania poprzez umieszczenie leku Atriance® w Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii.
- Mając na uwadze małą populację docelową we wnioskowanym wskazaniu oraz warunki kontraktowania przez NFZ świadczeń opieki zdrowotnej (duża liczba i rozproszenie ośrodków prowadzących leczenie – onkologiczne i hematologiczne), przedstawiona ścieżka finansowania dla tego leku znajduje uzasadnienie i tym samym może zapewnić dostęp pacjentom do leczenia.
- Ponadto, obecnie wszystkie substancje czynne stosowane w leczeniu I, II i III rzucie ostrej białaczki limfoblastycznej finansowane są ze środków publicznych w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii, w tym również lek Evoltra® (klofarabina), który z dniem 1 marca 2013 r. został objęty refundacją we wskazaniu zbliżonym do analizowanego leku Atriance® pod względem rozbudowania wskazania do stosowania: refundowany w przypadku: „leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych”.
- Należy podkreślić, że od momentu finansowania leku Atriance® (nelarabina) ze środków publicznych, liczba pacjentów leczonych w ramach chemioterapii niestandardowej jest w każdym roku na zbliżonym poziomie około 10 pacjentów (w latach 2012 - 2013 wydano łącznie 12 zgód na leczenie nelarabiną w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej, w tym 8 w roku 2012 i 3 w pierwszym półroczu 2013 roku [45, 46, 48]). Jest to niewielka, dobrze zdefiniowana populacja dorosłych, dzieci i młodzieży mających wskazania do stosowania tego leku.
- Zdaniem ekspertów w Polsce co roku należy spodziewać się ok. 35 pacjentów (20 pacjentów dorosłych i 15 dzieci) kwalifikujących się do leczenia nelarabiną. Koszt terapii pacjenta dorosłego nelarabiną kształtuje się na poziomie ██████████ za 1 cykl, natomiast koszt terapii 1 dziecka wynosi ██████████. Na podstawie badań klinicznych średnia liczba cykli dla pacjentów dorosłych wynosi 1,7 a dla dzieci 1,6. Zakładając stopniowe zastępowanie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii nelarabiną (10 pacjentów zostanie objętych terapią preparatem Atriance®) w pierwszym roku refundacji koszty poniesione na finansowanie leku

Atriance® wyniosą [REDACTED] dla pacjentów dorosłych oraz [REDACTED] dla dzieci. Natomiast przy założeniu całkowitego zastąpienia aktualnie stosowanych schematów chemioterapii nelarabiną (35 pacjentów zostanie objętych terapią lekiem Atriance®) w pierwszym roku refundacji koszty poniesione na finansowanie preparatu Atriance® wyniosą [REDACTED] dla pacjentów dorosłych oraz [REDACTED] dla dzieci.

- Mając na uwadze ograniczony budżet NFZ oraz racjonalizację wydatków w ochronie zdrowia proponujemy instrument dzielenia ryzyka (RSS), celem zapewnienia pacjentom z analizowanej populacji dostępu do innowacyjnej terapii. W analizach uwzględniono RSS, [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- Ponadto wszystkie odnalezione, aktualnie opublikowane rekomendacje finansowe zagranicznych agencji HTA są pozytywne: AOTM, SMC (Szkocja), HAS (Francja) oraz AWMSG (Walia).
- Należy również zaznaczyć, iż przy podejmowaniu decyzji refundacyjnej w odniesieniu do leków sierocych nie należy kierować się wyłącznie tradycyjnie stosowanymi kryteriami (efektywność, bezpieczeństwo, kosztowa efektywność, dane oparte na dowodach – *evidence based data*, dostarczenie efektywnej terapii możliwie największej grupie pacjentów)². Konieczne jest zorientowanie na dobro pacjenta, jego dostęp do wszystkich możliwych metod leczenia², stan zdrowia oraz ponoszone przez niego koszty w przypadku leków nierefundowanych³.
- Pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do produktu leczniczego Atriance® zapewni utrzymanie dostępności do technologii, dla chorych z ostrą białaczką/chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, którzy obecnie mają ograniczony dostęp do nowoczesnych metod farmakoterapii (refundowana nelarabina w ramach chemioterapii niestandardowej), a od stycznia 2015 roku zostaną całkowicie tego leczenia pozbawieni.

² Stolk P., Willems M.J.C., Leufkens H.G.M. "Rare essentials": drugs for rare diseases as essential medicines. Bulletin of the World Health Organization 2006, 84(9); pp:745-751.

³ Drummond M.F., Wilson D.A., Kanavos P., et al. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. International Journal of Technology Assessment in Health Care 2007, 23(1); pp: 36-42.

5. ZAŁĄCZNIKI

5.1. Powierzchnia ciała

Powierzchnię ciała pacjentów obliczono według wzoru *Dubois&Dubois* (1) dla populacji osób dorosłych oraz wzoru *Haycocka* (2) dla populacji dzieci w zależności od wzrostu i masy ciała:

$$0,007184 \times (\text{waga w kg}^{0,425}) \times (\text{wzrost w cm}^{0,725}), \quad (1)$$

$$0,024265 \times (\text{waga w kg}^{0,5378}) \times (\text{wzrost w cm}^{0,3964}), \quad (2)$$

Z uwagi na brak informacji dotyczących wzrostu oraz masy ciała pacjentów w badaniach klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [17] informacje dotyczące średniego wzrostu oraz średniej masy ciała zaczerpnięto z raportu *Waga i nadwaga Polaków* [38] dla populacji osób dorosłych oraz danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) [12] dla populacji dzieci. Na tej podstawie oszacowano średnią powierzchnię ciała pacjentów w analizowanym wskazaniu.

Tabela 50
Kalkulacja średniej powierzchni ciała

Parametr	Dorośli*	Dzieci**	Źródła danych
Średnia masa ciała [kg]	72,51	41,10	[12, 38]
Średni wzrost [cm]	169,89	149,00	
Średnia powierzchnia ciała [m ²]	1,84	1,30	kalkulacja

* średni wzrost oraz masa ciała dla populacji osób dorosłych ogółem (wiek od 18 do 80 lat); ** średni wzrost oraz masa ciała dla populacji dzieci w wieku 11 lat (średnia wieku z badania *Berg 2005* [4])

5.2. Średnia liczba cykli dla nelarabiny

Tabela 51
Kalkulacja średniej liczby cykli dla nelarabiny dla dorosłych pacjentów

Liczba cykli	Liczba pacjentów (N=39) <i>De Angelo 2007</i> [7]	Liczba pacjentów (N=126) <i>Gökbuget 2011</i> [14]	Średnia liczba cykli
1 cykl chemioterapii NEL	14	66	~1,70
2 cykle chemioterapii NEL	17	45	
3 cykle chemioterapii NEL	5	15	
4 cykle chemioterapii NEL	–	–	
5 cykli chemioterapii NEL	2	–	
6 cykli chemioterapii NEL	1	–	

Tabela 52
Kalkulacja średniej liczby cykli dla nelarabiny w populacji dzieci i młodzieży

Liczba cykli	Liczba pacjentów (N=39) PGAA2001 [9]	Średnia liczba cykli
1 cykl chemioterapii NEL	24	~1,64
2 cykle chemioterapii NEL	10	
3 cykle chemioterapii NEL	2	
4 cykle chemioterapii NEL	2	
5 cykli chemioterapii NEL	-	
6 cykli chemioterapii NEL	1	

5.3. Ceny leków uwzględnionych w analizie

Tabela 53

Refundowane preparaty zawierające cytarabinę, fludarabinę, idarubicynę oraz filgrastim (na podstawie [23])

Substancja	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiedzialny kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Koszt za jednostkę [mg/PLN]
Cytarabina	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990181216	1011.1, Cytarabinum	44,23	bezpłatne	0,00	0,0885
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990181223		88,45	bezpłatne	0,00	0,0885
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	1 fiol. a 40 ml	5909990624935		176,9	bezpłatne	0,00	0,0885
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5ml	1 fiol. a 5 ml	5909990640188		8,84	bezpłatne	0,00	0,0884
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 amp. (+1 rozp.)	5909990154715		11,58	bezpłatne	0,00	0,1158
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990314515		44,23	bezpłatne	0,00	0,0885
	Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990314614		88,45	bezpłatne	0,00	0,0885
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909991028084		8,84	bezpłatne	0,00	0,0884
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909991028091		44,23	bezpłatne	0,00	0,0885
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909991028107		88,45	bezpłatne	0,00	0,0885

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kód EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Koszt za jednostkę [mg/PLN]	
Fludarabina	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909991028138	1017.1, Fludarabinum inj	176,90	bezpłatne	0,00	0,0885	
	Fludalym, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg Fludarabine Teva, koncentrat do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	5 fiol. 1 fiol. a 2 ml	5909990683567 5909990082377		426,38 306,18	bezpłatne bezpłatne	0,00 0,00	0,00 0,00	1,7055 6,1236
Idarubicyna	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990236114	1022.0, Idarubicinum	301,93	bezpłatne	0,00	60,3860	
	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990236213		603,86	bezpłatne	0,00	0,00	60,3860
	Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990802791		301,93	bezpłatne	0,00	0,00	60,3860
	Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	5909990802807		301,93	bezpłatne	0,00	0,00	60,3860
G-CSF (Filgrastim)	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 300 mcg/ml	5 fiol. a 1 ml	5909990312214	1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę	637,88	bezpłatne	0,00	425,2533	
	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 600 mcg/ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml	5909990830510		127,58	bezpłatne	0,00	0,00	425,2667
	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 960 mcg/ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml	5909990830619		204,12	bezpłatne	0,00	0,00	425,2500
	Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 12 mln j./0,2 ml	5 amp.-strz. á 0,2 ml	5909990904747		260,82	bezpłatne	0,00	0,00	434,7000
	Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j.m./0,5 ml	5 amp.-strz. á 0,5 ml	5909990904778		623,7	bezpłatne	0,00	0,00	415,8000

Nelarabina (Atriance®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej T-komórkowej oraz chłoniaka limfoblastycznego T-komórkowego – analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Koszt za jednostkę [mg/PLN]
	Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j.m./0,5 ml	5 amp.-strz. a 0,5 ml	5909990904808		1020,6	bezpłatne	0,00	425,2500
	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 30 mln j.m./0,5ml	1 amp.-strz a 0,5 ml z osłoną zabezpieczającą igłę	5909990739387		136,48	bezpłatne	0,00	454,9333
	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 48 mln j.m./0,8ml	1 amp.-strz a 0,8 ml z osłoną zabezpieczającą igłę	5909990739448		225,10	bezpłatne	0,00	468,9583
	Zarzio, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j/0,5 ml	1 amp.-strz.a 0,5 ml	5909990687763		133,81	bezpłatne	0,00	446,0333
	Zarzio, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j/0,5 ml	1 amp.-strz.a 0,5 ml	5909990687800		226,03	bezpłatne	0,00	470,8958
	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j.m./0,5 ml	5 amp.-strz. z osł. zabezp. igłę	5909990739394		683,18	bezpłatne	0,00	455,4533
	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j.m./0,5 ml	10 amp.-strz. z osł. zabezp. igłę	5909990739400		1366,35	bezpłatne	0,00	455,4500
	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j.m./0,8 ml	5 amp.-strz. z osł. zabezp. igłę	5909990739455		1125,50	bezpłatne	0,00	468,9583
	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j.m./0,8 ml	10 amp.-strz. z osł. zabezp. igłę	5909990739462		2250,99	bezpłatne	0,00	468,9563

Tabela 54
Refundowane preparaty zawierające klofarabinę (CLF), cyklofosfamid (CFM), etopozyd (EPS) (na podstawie [23])

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania za opakowanie [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Koszt za jednostkę [PLN/mg]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiedzialności kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania za opakowanie [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Koszt za jednostkę [PLN/mg]
CLF	Evoltra®, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990710997	1111.0, Klorabina	7 250,8	bezpłatne	0	362,5400
	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	1010.2, Cyclophospamidum p.o.	76,15	bezpłatne	0	0,0305
Cyklofosfamid	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.s.subs.	5909990240913	1010.1, Cyclophospamidum inf.	15,31	bezpłatne	0	0,0766
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990241019		57,71	bezpłatne	0	0,0577
Etoposyd	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 2,5 ml	5909990776016		8,51	bezpłatne	0	0,1702
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990776115	1016.0, Etoposidum	17,01	bezpłatne	0	0,1701
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990776214		34,02	bezpłatne	0	0,1701
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990776313		68,04	bezpłatne	0	0,1701
	Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909991070083		17,01	bezpłatne	0	0,1701

5.4. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych w rozpatrywanych populacjach pacjentów

5.4.1. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Tabela 55 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych bez uwzględnienia RSS – populacja dzieci i młodzieży, wariant 1 (stopniowe zastępowanie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii)

Parametr	Scenariusz „Istniejący”			Scenariusz „nowy”			Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016
Analiza podstawowa								
Preparat Atriance® (6 fiolek x 250 mg)	0	0	█	█	█	█	█	█
Schemat Ida-FLAG	25 586	25 586	25 586	25 586	25 586	25 586	0	0
Schemat CLF/CFM/EPS	945 763	945 763	472 881	472 881	472 881	472 881	-472 881	-472 881
Schemat FLAM	0	0	0	0	0	0	0	0
Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	245 700	245 700	298 200	298 200	298 200	298 200	52 500	52 500
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	3 900	3 900	4 733	4 733	4 733	4 733	833	833
Monitorowanie stanu pacjenta	483	497	576	576	608	608	93	111
Przeszczep komórek macierzystych	67 438	67 438	68 011	68 011	68 012	68 012	574	574
Leczenie po przeszczepie	2 817	3 208	2 816	2 816	3 226	3 226	-1	17
Opieka paliatywna	61 918	62 618	56 334	56 334	57 431	57 431	-5 584	-5 187
Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-)	1 353 604	1 354 710	█	█	█	█	█	█
Scenariusz minimalny								
Preparat Atriance® (6 fiolek x 250 mg)	0	0	█	█	█	█	█	█
Schemat Ida-FLAG	12 731	12 731	12 731	12 731	12 731	12 731	0	0
Schemat CLF/CFM/EPS	472 881	472 881	236 441	236 441	236 441	236 441	-236 441	-236 441

Parametr	Scenariusz „Istniejący”		Scenariusz „nowy”		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016
Schemat FLAM	0	0	0	0	0	0
Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	122 850	122 850	149 100	149 100	26 250	26 250
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	1 950	1 950	2 367	2 367	417	417
Monitorowanie stanu pacjenta	242	249	288	304	46	55
Przeszczep komórek macierzystych	33 719	33 719	34 006	34 006	287	287
Leczenie po przeszczepie	1 408	1 604	1 408	1 613	0	9
Opieka paliatywna	30 959	31 309	28 167	28 715	-2 792	-2 594
Całkowite wydatki (+)/oszczędności (-)	676 740	677 294				
Scenariusz maksymalny						
Preparat Atriance® (6 folek x 250 mg)	0	0				
Schemat Ida-FLAG	50 926	50 926	50 926	50 926	0	0
Schemat CLF/CFM/EPS	1 891 525	1 891 525	945 763	945 763	-945 763	-945 763
Schemat FLAM	0	0	0	0	0	0
Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	491 400	491 400	596 400	596 400	105 000	105 000
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	7 800	7 800	9 467	9 467	1 667	1 667
Monitorowanie stanu pacjenta	967	994	1 152	1 216	185	222
Przeszczep komórek macierzystych	134 875	134 876	136 023	136 024	1 147	1 148
Leczenie po przeszczepie	5 633	6 417	5 632	6 452	-1	35
Opieka paliatywna	123 836	125 236	112 667	114 862	-11 168	-10 374
Całkowite wydatki (+)/oszczędności (-)	2 706 962	2 709 174				

Tabela 56 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych bez uwzględnienia RSS – populacja dorosłych, wariant 1 (stopniowe zastępowanie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii)

Parametr	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”		Wydatki (+) / oszczędności (-) Inkrementalne [PLN]	
	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016
Analiza podstawowa						
Preparat Atriance® (6 fiolek x 250 mg)	0	0	█	█	█	█
Schemat Ida-FLAG	0	0	0	0	0	0
Schemat CLF/CFM/EPS	0	0	0	0	0	0
Schemat FLAM	42 455	42 455	31 842	31 842	-10 614	-10 614
Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	378 560	378 560	404 371	404 371	25 811	25 811
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5 200	5 200	6 106	6 106	906	906
Monitorowanie stanu pacjenta	1 364	1 381	1 895	2 071	532	691
Przeszczep komórek macierzystych	160 304	160 305	196 904	196 906	36 599	36 600
Leczenie po przeszczepie	9 425	9 866	11 559	12 128	2 133	2 262
Opieka paliatywna	30 886	31 445	28 835	29 533	-2 051	-1 912
Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-)	628 195	629 212	█	█	█	█
Scenariusz minimalny						
Preparat Atriance® (6 fiolek x 250 mg)	0	0	█	█	█	█
Schemat Ida-FLAG	0	0	0	0	0	0
Schemat CLF/CFM/EPS	0	0	0	0	0	0
Schemat FLAM	21 228	21 228	15 921	15 921	-5 307	-5 307
Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	189 280	189 280	202 185	202 185	12 905	12 905
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	2 600	2 600	3 053	3 053	453	453

Parametr	Scenariusz „Istniejący”		Scenariusz „nowy”		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016
Monitorowanie stanu pacjenta	682	690	948	1 036	266	345
Przeszczep komórek macierzystych	80 152	80 153	98 452	98 453	18 300	18 300
Leczenie po przeszczepie	4 713	4 933	5 779	6 064	1 067	1 131
Opieka paliatywna	15 443	15 722	14 418	14 767	-1 025	-956
Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-)	314 098	314 606				
Scenariusz maksymalny						
Preparat Atriance® (6 folek x 250 mg)	0	0				
Schemat Ida-FLAG	0	0	0	0	0	0
Schemat CLF/CFM/EPS	0	0	0	0	0	0
Schemat FLAM	84 911	84 911	63 683	63 683	-21 228	-21 228
Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	757 120	757 120	808 742	808 742	51 622	51 622
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	10 400	10 400	12 212	12 212	1 812	1 812
Monitorowanie stanu pacjenta	2 728	2 761	3 791	4 143	1 063	1 382
Przeszczep komórek macierzystych	320 609	320 611	393 807	393 811	73 199	73 201
Leczenie po przeszczepie	18 851	19 732	23 117	24 256	4 267	4 524
Opieka paliatywna	61 773	62 890	57 671	59 066	-4 102	-3 824
Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-)	1 256 390	1 258 424				

Tabela 57 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych bez uwzględnienia RSS – populacja dzieci i młodzieży, wariant 2 (całkowite zastąpienie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii)

Parametr	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016
Analiza podstawowa						
Preparat Atriance® (6 fiolek x 250 mg)	0	0	█	█	█	█
Schemat Ida-FLAG	25 463	25 463	0	0	-25 463	-25 463
Schemat CLF/CFM/EPS	945 763	945 763	0	0	-945 763	-945 763
Schemat FLAM	0	0	0	0	0	0
Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	245 700	245 700	403 200	403 200	157 500	157 500
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	3 900	3 900	6 400	6 400	2 500	2 500
Monitorowanie stanu pacjenta	483	497	715	774	231	277
Przeszczep komórek macierzystych	67 438	67 438	68 872	68 873	1 434	1 435
Leczenie po przeszczepie	2 817	3 208	2 815	3 252	-1	44
Opieka paliatywna	61 918	62 618	47 957	49 650	-13 961	-12 968
Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-)	1 353 481	1 354 587	█	█	█	█
Scenariusz minimalny						
Preparat Atriance® (6 fiolek x 250 mg)	0	0	█	█	█	█
Schemat Ida-FLAG	12 731	12 731	0	0	-12 731	-12 731
Schemat CLF/CFM/EPS	472 881	472 881	0	0	-472 881	-472 881
Schemat FLAM	0	0	0	0	0	0
Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	122 850	122 850	201 600	201 600	78 750	78 750
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	1 950	1 950	3 200	3 200	1 250	1 250

Parametr	Scenariusz „Istniejący”		Scenariusz „nowy”		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016
Monitorowanie stanu pacjenta	242	249	357	387	116	139
Przeszczep komórek macierzystych	33 719	33 719	34 436	34 436	717	717
Leczenie po przeszczepie	1 408	1 604	1 408	1 626	-1	22
Opieka paliatywna	30 959	31 309	23 979	24 825	-6 980	-6 484
Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-)	676 740	677 294				
Scenariusz maksymalny						
Preparat Atriance® (6 fiolek x 250 mg)	0	0				
Schemat Ida-FLAG	50 926	50 926	0	0	-50 926	-50 926
Schemat CLF/CFM/EPS	1 891 525	1 891 525	0	0	-1 891 525	-1 891 525
Schemat FLAM	0	0	0	0	0	0
Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	491 400	491 400	806 400	806 400	315 000	315 000
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	7 800	7 800	12 800	12 800	5 000	5 000
Monitorowanie stanu pacjenta	967	994	1 430	1 549	463	554
Przeszczep komórek macierzystych	134 875	134 876	137 744	137 746	2 868	2 870
Leczenie po przeszczepie	5 633	6 417	5 630	6 504	-3	87
Opieka paliatywna	123 836	125 236	95 914	99 300	-27 921	-25 936
Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-)	2 706 962	2 709 174				

Tabela 58 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych bez uwzględnienia RSS – populacja dorosłych, wariant 2 (całkowite zastąpienie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii)

Parametr	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”		Wydatki (+) / oszczędności (-) Inkrementalne [PLN]	
	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016
Analiza podstawowa						
Preparat Atriance® (6 fiolek x 250 mg)	0	0	█	█	█	█
Schemat Ida-FLAG	0	0	0	0	0	0
Schemat CLF/CFM/EPS	0	0	0	0	0	0
Schemat FLAM	42 455	42 455	0	0	-42 455	-42 455
Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	378 560	378 560	481 804	481 804	103 244	103 244
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5 200	5 200	8 824	8 824	3 624	3 624
Monitorowanie stanu pacjenta	1 364	1 381	3 490	4 144	2 126	2 763
Przeszczep komórek macierzystych	160 304	160 305	306 702	306 707	146 397	146 401
Leczenie po przeszczepie	9 425	9 866	17 958	18 914	8 533	9 048
Opieka paliatywna	30 886	31 445	22 683	23 798	-8 203	-7 647
Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-)	628 195	629 212	█	█	█	█
Scenariusz minimalny						
Preparat Atriance® (6 fiolek x 250 mg)	0	0	█	█	█	█
Schemat Ida-FLAG	0	0	0	0	0	0
Schemat CLF/CFM/EPS	0	0	0	0	0	0
Schemat FLAM	21 228	21 228	0	0	-21 228	-21 228
Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	189 280	189 280	240 902	240 902	51 622	51 622
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	2 600	2 600	4 412	4 412	1 812	1 812

Parametr	Scenariusz „Istniejący”		Scenariusz „nowy”		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016
Monitorowanie stanu pacjenta	682	690	1 745	2 072	1 063	1 382
Przeszczep komórek macierzystych	80 152	80 153	153 351	153 353	73 199	73 201
Leczenie po przeszczepie	4 713	4 933	8 979	9 457	4 267	4 524
Opieka paliatywna	15 443	15 722	11 342	11 899	-4 102	-3 824
Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-)	314 098	314 606				
Scenariusz maksymalny						
Preparat Atriance® (6 folek x 250 mg)	0	0				
Schemat Ida-FLAG	0	0	0	0	0	0
Schemat CLF/CFM/EPS	0	0	0	0	0	0
Schemat FLAM	84 911	84 911	0	0	-84 911	-84 911
Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	757 120	757 120	963 607	963 607	206 487	206 487
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	10 400	10 400	17 648	17 648	7 248	7 248
Monitorowanie stanu pacjenta	2 728	2 761	6 980	8 288	4 253	5 527
Przeszczep komórek macierzystych	320 609	320 611	613 403	613 413	292 794	292 803
Leczenie po przeszczepie	18 851	19 732	35 917	37 828	17 066	18 097
Opieka paliatywna	61 773	62 890	45 366	47 595	-16 406	-15 294
Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-)	1 256 390	1 258 424				

5.4.2. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

Tabela 59 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych z uwzględnieniem RSS – populacja dzieci i młodzieży, wariant 1 (stopniowe zastępowanie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii)

Parametr	Scenariusz „Istniejący”			Scenariusz „nowy”			Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016
Analiza podstawowa								
Preparat Atriance® (6 folek x 250 mg)	0	0	█	█	█	█	█	█
Schemat Ida-FLAG	25 463	25 463	25 463	25 463	25 463	25 463	0	0
Schemat CLF/CFM/EPS	945 763	945 763	472 881	472 881	472 881	472 881	-472 881	-472 881
Schemat FLAM	0	0	0	0	0	0	0	0
Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	245 700	245 700	298 200	298 200	298 200	298 200	52 500	52 500
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	3 900	3 900	4 733	4 733	4 733	4 733	833	833
Monitorowanie stanu pacjenta	483	497	576	608	608	608	93	111
Przeszczep komórek macierzystych	67 438	67 438	68 011	68 012	68 012	68 012	574	574
Leczenie po przeszczepie	2 817	3 208	2 816	3 226	3 226	3 226	-1	17
Opieka paliatywna	61 918	62 618	56 334	57 431	57 431	57 431	-5 584	-5 187
Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-)	1 353 481	1 354 587	█	█	█	█	█	█
Scenariusz minimalny								
Preparat Atriance® (6 folek x 250 mg)	0	0	█	█	█	█	█	█
Schemat Ida-FLAG	12 731	12 731	12 731	12 731	12 731	12 731	0	0
Schemat CLF/CFM/EPS	472 881	472 881	236 441	236 441	236 441	236 441	-236 441	-236 441
Schemat FLAM	0	0	0	0	0	0	0	0

Parametr	Scenariusz „Istniejący”		Scenariusz „nowy”		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016
Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	122 850	122 850	149 100	149 100	26 250	26 250
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	1 950	1 950	2 367	2 367	417	417
Monitorowanie stanu pacjenta	242	249	288	304	46	55
Przeszczep komórek macierzystych	33 719	33 719	34 006	34 006	287	287
Leczenie po przeszczepie	1 408	1 604	1 408	1 613	0	9
Opieka paliatywna	30 959	31 309	28 167	28 715	-2 792	-2 594
Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-)	676 740	677 294				
Scenariusz maksymalny						
Preparat Atriance® (6 fiolek x 250 mg)	0	0				
Schemat Ida-FLAG	50 926	50 926	50 926	50 926	0	0
Schemat CLF/CFM/EPS	1 891 525	1 891 525	945 763	945 763	-945 763	-945 763
Schemat FLAM	0	0	0	0	0	0
Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	491 400	491 400	596 400	596 400	105 000	105 000
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	7 800	7 800	9 467	9 467	1 667	1 667
Monitorowanie stanu pacjenta	967	994	1 152	1 216	185	222
Przeszczep komórek macierzystych	134 875	134 876	136 023	136 024	1 147	1 148
Leczenie po przeszczepie	5 633	6 417	5 632	6 452	-1	35
Opieka paliatywna	123 836	125 236	112 667	114 862	-11 168	-10 374
Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-)	2 706 962	2 709 174				

Tabela 60 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych z uwzględnieniem RSS – populacja dorosłych, wariant 1 (stopniowe zastępowanie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii)

Parametr	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”		Wydatki (+) / oszczędności (-) Inkrementalne [PLN]	
	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016
Analiza podstawowa						
Preparat Atriance® (6 fiolek x 250 mg)	0	0	█	█	█	█
Schemat Ida-FLAG	0	0	0	0	0	0
Schemat CLF/CFM/EPS	0	0	0	0	0	0
Schemat FLAM	42 455	42 455	31 842	31 842	-10 614	-10 614
Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	378 560	378 560	404 371	404 371	25 811	25 811
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5 200	5 200	6 106	6 106	906	906
Monitorowanie stanu pacjenta	1 364	1 381	1 895	2 071	532	691
Przeszczep komórek macierzystych	160 304	160 305	196 904	196 906	36 599	36 600
Leczenie po przeszczepie	9 425	9 866	11 559	12 128	2 133	2 262
Opieka paliatywna	30 886	31 445	28 835	29 533	-2 051	-1 912
Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-)	628 195	629 212	█	█	█	█
Scenariusz minimalny						
Preparat Atriance® (6 fiolek x 250 mg)	0	0	█	█	█	█
Schemat Ida-FLAG	0	0	0	0	0	0
Schemat CLF/CFM/EPS	0	0	0	0	0	0
Schemat FLAM	21 228	21 228	15 921	15 921	-5 307	-5 307
Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	189 280	189 280	202 185	202 185	12 905	12 905
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	2 600	2 600	3 053	3 053	453	453

Parametr	Scenariusz „Istniejący”		Scenariusz „nowy”		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016
Monitorowanie stanu pacjenta	682	690	948	1 036	266	345
Przeszczep komórek macierzystych	80 152	80 153	98 452	98 453	18 300	18 300
Leczenie po przeszczepie	4 713	4 933	5 779	6 064	1 067	1 131
Opieka paliatywna	15 443	15 722	14 418	14 767	-1 025	-956
Całkowite wydatki (+)/oszczędności (-)	314 098	314 606				
Scenariusz maksymalny						
Preparat Atriance® (6 folek x 250 mg)	0	0				
Schemat Ida-FLAG	0	0	0	0	0	0
Schemat CLF/CFM/EPS	0	0	0	0	0	0
Schemat FLAM	84 911	84 911	63 683	63 683	-21 228	-21 228
Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	757 120	757 120	808 742	808 742	51 622	51 622
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	10 400	10 400	12 212	12 212	1 812	1 812
Monitorowanie stanu pacjenta	2 728	2 761	3 791	4 143	1 063	1 382
Przeszczep komórek macierzystych	320 609	320 611	393 807	393 811	73 199	73 201
Leczenie po przeszczepie	18 851	19 732	23 117	24 256	4 267	4 524
Opieka paliatywna	61 773	62 890	57 671	59 066	-4 102	-3 824
Całkowite wydatki (+)/oszczędności (-)	1 256 390	1 258 424				

Tabela 61 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych z uwzględnieniem RSS – populacja dzieci i młodzieży; wariant 2 (całkowite zastąpienie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii)

Parametr	Scenariusz „istniejący”			Scenariusz „nowy”			Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016
Analiza podstawowa								
Preparat Atriance® (6 fiolek x 250 mg)	0	0	█	█	█	█	█	█
Schemat Ida-FLAG	25 463	25 463	0	0	-25 463	-25 463	-25 463	-25 463
Schemat CLF/CFM/EPS	945 763	945 763	0	0	-945 763	-945 763	-945 763	-945 763
Schemat FLAM	0	0	0	0	0	0	0	0
Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	245 700	245 700	403 200	403 200	157 500	157 500	157 500	157 500
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	3 900	3 900	6 400	6 400	2 500	2 500	2 500	2 500
Monitorowanie stanu pacjenta	483	497	715	774	231	277	277	277
Przszczęp komórek macierzystych	67 438	67 438	68 872	68 873	1 434	1 435	1 435	1 435
Leczenie po przeszczepie	2 817	3 208	2 815	3 252	-1	44	44	44
Opieka paliatywna	61 918	62 618	47 957	49 650	-13 961	-12 968	-12 968	-12 968
Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-)	1 353 481	1 354 587	█	█	█	█	█	█
Scenariusz minimalny								
Preparat Atriance® (6 fiolek x 250 mg)	0	0	█	█	█	█	█	█
Schemat Ida-FLAG	12 731	12 731	0	0	-12 731	-12 731	-12 731	-12 731
Schemat CLF/CFM/EPS	472 881	472 881	0	0	-472 881	-472 881	-472 881	-472 881
Schemat FLAM	0	0	0	0	0	0	0	0
Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	122 850	122 850	201 600	201 600	78 750	78 750	78 750	78 750
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	1 950	1 950	3 200	3 200	1 250	1 250	1 250	1 250

Parametr	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016
Monitorowanie stanu pacjenta	242	249	357	387	116	139
Przeszczep komórek macierzystych	33 719	33 719	34 436	34 436	717	717
Leczenie po przeszczepie	1 408	1 604	1 408	1 626	-1	22
Opieka paliatywna	30 959	31 309	23 979	24 825	-6 980	-6 484
Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-)	676 740	677 294				
Scenariusz maksymalny						
Preparat Atriance® (6 fiolek x 250 mg)	0	0				
Schemat Ida-FLAG	50 926	50 926	0	0	-50 926	-50 926
Schemat CLF/CFM/EPS	1 891 525	1 891 525	0	0	-1 891 525	-1 891 525
Schemat FLAM	0	0	0	0	0	0
Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	491 400	491 400	806 400	806 400	315 000	315 000
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	7 800	7 800	12 800	12 800	5 000	5 000
Monitorowanie stanu pacjenta	967	994	1 430	1 549	463	554
Przeszczep komórek macierzystych	134 875	134 876	137 744	137 746	2 868	2 870
Leczenie po przeszczepie	5 633	6 417	5 630	6 504	-3	87
Opieka paliatywna	123 836	125 236	95 914	99 300	-27 921	-25 936
Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-)	2 706 962	2 709 174				

Tabela 62 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych z uwzględnieniem RSS – populacja dorosłych; wariant 2 (całkowite zastąpienie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii)

Parametr	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”		Wydatki (+) / oszczędności (-) Inkrementalne [PLN]	
	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016
Analiza podstawowa						
Preparat Atriance® (6 fiolek x 250 mg)	0	0	█	█	█	█
Schemat Ida-FLAG	0	0	0	0	0	0
Schemat CLF/CFM/EPS	0	0	0	0	0	0
Schemat FLAM	42 455	42 455	0	0	-42 455	-42 455
Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	378 560	378 560	481 804	481 804	103 244	103 244
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5 200	5 200	8 824	8 824	3 624	3 624
Monitorowanie stanu pacjenta	1 364	1 381	3 490	4 144	2 126	2 763
Przszcep komórek macierzystych	160 304	160 305	306 702	306 707	146 397	146 401
Leczenie po przeszczepie	9 425	9 866	17 958	18 914	8 533	9 048
Opieka paliatywna	30 886	31 445	22 683	23 798	-8 203	-7 647
Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-)	628 195	629 212	█	█	█	█
Scenariusz minimalny						
Preparat Atriance® (6 fiolek x 250 mg)	0	0	█	█	█	█
Schemat Ida-FLAG	0	0	0	0	0	0
Schemat CLF/CFM/EPS	0	0	0	0	0	0
Schemat FLAM	21 228	21 228	0	0	-21 228	-21 228
Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	189 280	189 280	240 902	240 902	51 622	51 622
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	2 600	2 600	4 412	4 412	1 812	1 812

Nelarabina (Atriance®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej T-komórkowej oraz chłoniaka limfoblastycznego T-komórkowego – analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Parametr	Scenariusz „Istniejący”		Scenariusz „nowy”		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016
Monitorowanie stanu pacjenta	682	690	1 745	2 072	1 063	1 382
Przeszczep komórek macierzystych	80 152	80 153	153 351	153 353	73 199	73 201
Leczenie po przeszczepie	4 713	4 933	8 979	9 457	4 267	4 524
Opieka paliatywna	15 443	15 722	11 342	11 899	-4 102	-3 824
Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-)	314 098	314 606				
Scenariusz maksymalny						
Preparat Atriance® (6 fiolek x 250 mg)	0	0				
Schemat Ida-FLAG	0	0	0	0	0	0
Schemat CLF/CFM/EPS	0	0	0	0	0	0
Schemat FLAM	84 911	84 911	0	0	-84 911	-84 911
Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	757 120	757 120	963 607	963 607	206 487	206 487
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	10 400	10 400	17 648	17 648	7 248	7 248
Monitorowanie stanu pacjenta	2 728	2 761	6 980	8 288	4 253	5 527
Przeszczep komórek macierzystych	320 609	320 611	613 403	613 413	292 794	292 803
Leczenie po przeszczepie	18 851	19 732	35 917	37 828	17 066	18 097
Opieka paliatywna	61 773	62 890	45 366	47 595	-16 406	-15 294
Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-)	1 256 390	1 258 424				

6. SPIS TABEL

Tabela 1 Refundowane leki stosowane u chorych z T-ALL i T-LBL, nieskutecznie leczonych co najmniej dwoma schematami chemioterapii oraz kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych [23, 48]	16
Tabela 2 Wnioskowane warunki objęcia refundacją	18
Tabela 3 Białaczka limfatyczna, ALL, T-ALL – zestawienie danych epidemiologicznych	21
Tabela 4 Chłoniak nieziarniczy rozlany, LBL, T-LBL – zestawienie danych epidemiologicznych	23
Tabela 5 Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku	26
Tabela 6 Zestawienie oszacowań liczebności populacji	27
Tabela 7 Udziały w rynku – stan aktualny	28
Tabela 8 Prognozowane udziały w rynku przy założeniu scenariusza „istniejącego”	29
Tabela 9 Prognozowane udziały w rynku przy założeniu scenariusza „nowego” – wariant 1 (stopniowe zastępowanie aktualne stosowanych schematów chemioterapii).....	29
Tabela 10 Prognozowane udziały w rynku przy założeniu scenariusza „nowego” – wariant 2 (całkowite zastępowanie aktualne stosowanych schematów chemioterapii).....	30
Tabela 11 Koszty poniesione na finansowanie produktu leczniczego Atriance® - stan aktualny	32
Tabela 12 Koszty poniesione na finansowanie produktu leczniczego Atriance® w podziale na populacje: dzieci oraz osób dorosłych - stan aktualny	32
Tabela 13 Kalkulacja ceny hurtowej produktu leczniczego Atriance® - scenariusz „nowy”	33
Tabela 14 Wartość refundacji NFZ i odpłatność pacjenta za opakowanie produktu Atriance® w ramach chemioterapii	33
Tabela 15 Kalkulacja kosztów nelarabiny w analizowanych populacjach.....	34
Tabela 16 Koszty jednostkowe substancji wchodzących w skład schematu FLAM – fludarabina, cytarabina.....	34
Tabela 17 Koszty jednostkowe substancji wchodzących w skład schematu FLAM - mitoksantron	35
Tabela 18 Koszt schematu FLAM (1 cykl) w przeliczeniu na 1 pacjenta	35
Tabela 19 Koszty jednostkowe substancji wchodzących w skład schematu Ida-FLAG	36
Tabela 20 Koszt schematu Ida-FLAG (1 cykl) w przeliczeniu na 1 pacjenta.....	36
Tabela 21 Koszty jednostkowe substancji wchodzących w skład schematu CLF/CFM/EPS	37
Tabela 22 Koszt schematu CLF/CFM/EPS (1 cykl) w przeliczeniu na 1 pacjenta.....	38
Tabela 23 Koszt hospitalizacji w trakcie cyklu chemioterapii niestandardowej (terapeutyczny program lekowy) - stan aktualny/nelarabina	38
Tabela 24 Koszt hospitalizacji w trakcie cyklu chemioterapii	39
Tabela 25 Koszt hospitalizacji za cykl chemioterapii – zestawienie	39
Tabela 26 Okresowa ocena skuteczności chemioterapii.....	40
Tabela 27 Koszt dodatkowe w przeliczeniu na 1 pacjenta (zaczepnięte z modelu ekonomicznego) ..	41
Tabela 28 Zestawienie kosztów schematów leczenia stosowanych w populacji dzieci i młodzieży...	43
Tabela 29 Zestawienie kosztów schematów leczenia stosowanych w populacji osób dorosłych	43
Tabela 30 Wartość refundacji NFZ i odpłatność pacjenta za opakowanie produktu Atriance® w ramach chemioterapii przy uwzględnieniu mechanizmu RS	45

Tabela 31 Szacowana liczba pacjentów w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego	45
Tabela 32 Przewidywane wydatki budżetu NFZ wynikające z refundacji preparatu Atriance® w 2-letnim horyzoncie czasowym – analiza podstawowa bez uwzględnienia instrumentu RS, wariant 1 (stopniowe zastępowanie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii)...	47
Tabela 33 Wpływ refundacji preparatu Atriance® na budżet NFZ w populacji dzieci i młodzieży – wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS, wariant 1 (stopniowe zastępowanie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii).....	50
Tabela 34 Wpływ refundacji preparatu Atriance® na budżet NFZ w populacji dorosłych – wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS, wariant 1 (stopniowe zastępowanie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii).....	51
Tabela 35 Przewidywane wydatki budżetu NFZ wynikające z refundacji preparatu Atriance® w 2-letnim horyzoncie czasowym – analiza podstawowa bez uwzględnienia instrumentu RS, wariant 2 (całkowite zastąpienie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii).....	54
Tabela 36 Wpływ refundacji preparatu Atriance® na budżet NFZ w populacji dzieci i młodzieży – wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS, wariant 2 (całkowite zastąpienie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii).....	57
Tabela 37 Wpływ refundacji preparatu Atriance® na budżet NFZ w populacji dorosłych – wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS, wariant 2 (całkowite zastąpienie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii)	58
Tabela 38 Przewidywane wydatki budżetu NFZ wynikające z refundacji preparatu Atriance® w 2-letnim horyzoncie czasowym – analiza podstawowa z uwzględnieniem instrumentu RS, wariant 1 (stopniowe zastępowanie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii)...	61
Tabela 39 Wpływ refundacji preparatu Atriance® na budżet NFZ w populacji dzieci i młodzieży – wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS, wariant 1 (stopniowe zastępowanie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii).....	64
Tabela 40 Wpływ refundacji preparatu Atriance® na budżet NFZ w populacji dorosłych – wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS, wariant 1 (stopniowe zastępowanie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii)	65
Tabela 41 Przewidywane wydatki budżetu NFZ wynikające z refundacji preparatu Atriance® w 2-letnim horyzoncie czasowym – analiza podstawowa z uwzględnieniem instrumentu RS, wariant 2 (całkowite zastąpienie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii).....	68
Tabela 42 Wpływ refundacji preparatu Atriance® na budżet NFZ w populacji dzieci i młodzieży – wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS, wariant 2 (całkowite zastąpienie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii).....	71
Tabela 43 Wpływ refundacji preparatu Atriance® na budżet NFZ w populacji dorosłych – wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS, wariant 2 (całkowite zastąpienie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii)	72
Tabela 44 Szacowana roczna liczba pacjentów w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego; analiza podstawowa vs analiza scenariuszy skrajnych*	75
Tabela 45 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych bez uwzględnienia RSS, wariant 1 (stopniowe zastępowanie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii)	77
Tabela 46 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych bez uwzględnienia RSS, wariant 2 (całkowite zastąpienie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii)	80

Tabela 47 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych z uwzględnieniem RSS, wariant 1 (stopniowe zastępowanie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii)	83
Tabela 48 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych z uwzględnieniem RSS, wariant 2 (całkowite zastąpienie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii).....	86
Tabela 49 Wyniki analizy wpływu na budżet: zbiorcze zestawienie zmian wydatków w poszczególnych scenariuszach.....	92
Tabela 50 Kalkulacja średniej powierzchni ciała.....	96
Tabela 51 Kalkulacja średniej liczby cykli dla nelarabiny dla dorosłych pacjentów.....	96
Tabela 52 Kalkulacja średniej liczby cykli dla nelarabiny w populacji dzieci i młodzieży	97
Tabela 53 Refundowane preparaty zawierające cytarabinę, fludarabinę, idarubicynę oraz filgrastim (na podstawie [23])	98
Tabela 54 Refundowane preparaty zawierające klofarabinę (CLF), cyklofosfamid (CFM), etopozyd (EPS) (na podstawie [23])	100
Tabela 55 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych bez uwzględnienia RSS – populacja dzieci i młodzieży, wariant 1 (stopniowe zastępowanie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii)	102
Tabela 56 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych bez uwzględnienia RSS – populacja dorosłych, wariant 1 (stopniowe zastępowanie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii).....	104
Tabela 57 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych bez uwzględnienia RSS – populacja dzieci i młodzieży, wariant 2 (całkowite zastąpienie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii)	106
Tabela 58 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych bez uwzględnienia RSS – populacja dorosłych, wariant 2 (całkowite zastąpienie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii).....	108
Tabela 59 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych z uwzględnieniem RSS – populacja dzieci i młodzieży, wariant 1 (stopniowe zastępowanie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii)	110
Tabela 60 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych z uwzględnieniem RSS – populacja dorosłych, wariant 1 (stopniowe zastępowanie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii).....	112
Tabela 61 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych z uwzględnieniem RSS – populacja dzieci i młodzieży; wariant 2 (całkowite zastąpienie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii)	114
Tabela 62 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych z uwzględnieniem RSS – populacja dorosłych; wariant 2 (całkowite zastąpienie aktualnie stosowanych schematów chemioterapii).....	116

7. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1 Udziały w rynku opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu T-ALL i T-LBL dla stanu aktualnego (rok 2014), oraz scenariusza „istniejącego” i „nowego” (lata 2015-2016) – wariant 1	30
Wykres 2 Udziały w rynku opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu T-ALL i T-LBL dla stanu aktualnego (rok 2014), oraz scenariusza „istniejącego” i „nowego” (lata 2015-2016) – wariant 2	31
Wykres 3 Wyniki analizy wpływu na budżet NFZ – scenariusz „istniejący” vs scenariusz „nowy”, bez uwzględnienia RSS, wariant 1.....	49
Wykres 4 Wyniki analizy wpływu na budżet NFZ w populacji dzieci i młodzieży – scenariusz „istniejący” vs scenariusz „nowy”, bez uwzględnienia RSS, wariant 1	53
Wykres 5 Wyniki analizy wpływu na budżet NFZ w populacji dorosłych – scenariusz „istniejący” vs scenariusz „nowy”, bez uwzględnienia RSS, wariant 1	53
Wykres 6 Wyniki analizy wpływu na budżet NFZ – scenariusz „istniejący” vs scenariusz „nowy”, bez uwzględnienia RSS, wariant 2.....	56
Wykres 7 Wyniki analizy wpływu na budżet NFZ w populacji dzieci i młodzieży – scenariusz „istniejący” vs scenariusz „nowy”, bez uwzględnienia RSS, wariant 2	60
Wykres 8 Wyniki analizy wpływu na budżet NFZ w populacji dorosłych – scenariusz „istniejący” vs scenariusz „nowy”, bez uwzględnienia RSS, wariant 2	60
Wykres 9 Wpływ refundacji preparatu Atriance® na budżet NFZ – wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS, wariant 1	63
Wykres 10 Wyniki analizy wpływu na budżet NFZ w populacji dzieci i młodzieży – wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS, wariant 1	67
Wykres 11 Wyniki analizy wpływu na budżet NFZ w populacji dorosłych – wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS, wariant 1	67
Wykres 12 Wpływ refundacji preparatu Atriance® na budżet NFZ – wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS, wariant 2	70
Wykres 13 Wyniki analizy wpływu na budżet NFZ w populacji dzieci i młodzieży – wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS, wariant 2	74
Wykres 14 Wyniki analizy wpływu na budżet NFZ w populacji dorosłych – wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS, wariant 2	74
Wykres 15 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – zmiana wydatków inkrementalnych w stosunku do analizy podstawowej (bez uwzględnienia RSS), wariant 1	79
Wykres 16 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – zmiana wydatków inkrementalnych w stosunku do analizy podstawowej (bez uwzględnienia RSS), wariant 2	82
Wykres 17 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – zmiana wydatków inkrementalnych w stosunku do analizy podstawowej (z uwzględnieniem RSS), wariant 1	85
Wykres 18 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – zmiana wydatków inkrementalnych w stosunku do analizy podstawowej (z uwzględnieniem RSS), wariant 2	88

8. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1 Zarys założeń scenariusza „istniejącego” i scenariusza „nowego”15

9. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009. Wersja 2.1. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf
2. Badowska W. *Analiza nawrotów u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną*. Współczesna Onkologia (2008) vol. 12; 9 (410–414).
3. Balwierz W. *Ostra białaczka szpikowa*. W: Krzakowski M, Jędrzejczak W, Kowalczyk J. (red) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok, Tom 2, s. 762-778. Gdańsk 2012. <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>
4. Berg S., Blaney S., Devidas M., et al. *Phase II Study of Nelarabine (compound 506U78) in Children and Young Adults With Refractory T-Cell Malignancies: A Report From the Children's Oncology Group*. Journal of Clinical Oncology, 2005;23 (15).
5. Charakterystyka produktu leczniczego – preparat Atriance® (nelarabina), materiały dostarczone przez Zleceniodawcę.
6. Dakowicz Ł., Krawczuk-Rybak M. *Zastosowanie nelarabiny jako skutecznego leku u 14-letniego pacjenta z wczesną mieszaną wznową T-ALL – opis przypadku*. Acta Haematologica Polonica 2011, 42, Nr 4, str. 721–724.
7. DeAngelo D., Yu D., Johnson J., et al. *Nelarabine induces complete remissions In adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma*. Cancer and Leukemia Group B study 19801, Blood 2007;109(12).
8. Derwich K., Zając-Spychała O., Januszkiewicz-Lewandowska D. *Wyniki leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci za pomocą protokołu ALL IC BFM 2002. Badanie jednośrodkowe*. Acta Haematologica Polonica 2011, 42, Nr 3, str. 567–572.
9. European Medicines Agency (EMA), Scientific discussion (dostęp: 02.04.2014 r.), http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000752/WC500027915.pdf
10. Garbacka M., Kopel J., Mółka M., Pieniążek I., Walczak J. *Nelarabina (Atriance®) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) oraz chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym (T-LBL) - analiza ekonomiczna*. Kraków 2014: Instytut Arcana (praca niepublikowana).
11. Giebel S., Krawczyk-Kulis M., Adamczyk-Cioch M., i inni. *Fludarabine, cytarabine, and mitoxantrone (FLAM) for the treatment of relapsed and refractory adult acute lymphoblastic leukemia. A phase II study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG)*. Ann Hematol 2006, 85:717-722.
12. Główny Urząd Statystyczny, Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r., http://www.stat.gov.pl/gus/5840_658_PLK_HTML.htm
13. Goczyńska E., Chybicka A. *Pierwsza wznowa ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci*. W: Krzakowski M, Jędrzejczak W, Kowalczyk J. (red) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok, Tom 2, s. 750-761. Gdańsk 2012. <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>

14. Gökbüget N., Basara N., Baurmann H., et al. *High single-drug activity of nelarabine in relapsed T-lymphoblastic leukemia/lymphoma offers curative option with subsequent stem cell transplantation*. Blood. 2011 Sep 29;118(13):3504-11. doi: 10.1182/blood-2011-01-329441. Epub 2011 Jun 28.
15. Hołowiecki J., Giebel S. *Nowotwory z limfoidalnych komórek prekursorowych. Ostre białaczki limfoblastyczne*. W: Krzakowski M, Jędrzejczak W, Kowalczyk J. (red) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok, Tom 2, s. 640-652. Gdańsk 2012. <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>
16. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2014 (stan na 17.03.2014 r.): <http://www.nfz.gov.pl/>
17. Kuter I., Moczyński W., Walczak J. *Nelarabina (Atriance®) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii – analiza efektywności klinicznej*. Kraków 2014: Instytut Arcana (praca niepublikowana).
18. Locatelli F, Testi AM, Bernardo ME. *Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide as single-course re-induction therapy for children with refractory/multiple relapsed acute lymphoblastic leukaemia*. Br J Haematol. 2009 Nov;147(3):371-8.
19. Łuczynski W., Muszyńska-Roslan K., Krawczuk-Rybak M., i inni. *Results of IDA-FLAG programme in the treatment of recurrent acute myeloblastic leukaemia--preliminary report*. Med Sci Monit. 2001 Jan-Feb; 7(1):125-9.
20. Ministerstwo Zdrowia. *Sprawozdanie z realizacji Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych w roku 2008*. Warszawa 2009. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/sprawozdanie_npzcn2008_11022010.pdf
21. Ministerstwo Zdrowia. *Sprawozdanie z realizacji Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych w roku 2011*. Warszawa 2012. <http://orka.sejm.gov.pl/Druki7ka.nsf/0/D17801F9C3D07F1DC1257A1C00434773/%24File/476.pdf> (dostęp 31.03.2014)
22. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 29 lipca 2011 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o podatku od towarów i usług; Dz. U. 2011 nr 177 poz. 1054.
23. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r.
24. Ostrowska B. *Chłoniaki limfoblastyczne*. W: Walewski J. (red.) Nowotwory układu chłonnego, rozdz. XIII, s. 113-120. Warszawa 2011.
25. Piątkowska-Jakubowska B., Skotnicki A.B. *Znaczenie badania minimalnej choroby resztkowej w nowoczesnym leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną*. Acta Haematologica Polonica 2011, 42, Nr 2, str. 103-107.
26. KRN, raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. <http://onkologia.org.pl/raporty/> (dostęp 20.03.2014)
27. 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. Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r.

28. Seferyńska I., Kalinowska B., Hołowiecki J. *Epidemiologia ostrych białaczek u dorosłych w Polsce w latach 2004-2010*. Acta Haematol. Pol. 2011; vol. 42, suppl., s. 44.
29. Seferyńska I., Orłowska E., Ejduk A. *Epidemiologia zachorowań na ostre białaczki u ludzi dorosłych w Polsce w latach 2004-2006*. Postępy Nauk Medycznych 7-8/2007, s. 268-275.
30. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 13/04/2009 z dnia 16 lutego 2009 r. w sprawie finansowania nelarabiny (Atriance®) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym po niepowodzeniu dwóch obowiązujących schematów leczenia, kwalifikujących się do przeszczepu szpiku kostnego.
31. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 3/2012 z dnia 16 stycznia 2012 r. w sprawie zmiany sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi przy wykorzystaniu klofarabiny (Evoltra®).
32. Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa. Atriance, INN-nelarabina. EMA/305736/2012. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000752/WC500027913.pdf
33. Styczyński J., Gil L. *Ostra białaczka limfoblastyczna: różnice pomiędzy dziećmi i dorosłymi*. Acta Haematologica Polonica 2006, 37, Nr 2 str. 185–201.
34. 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.
35. Wachowiak J. *Chłoniaki złośliwe u dzieci*. http://www.pedhemonko.ump.edu.pl/pdf/lekarski_wyk_01_chloniaki.pdf
36. Warzocha K., Kalinka-Warzocha E. *Nowotwory z komórek T i NK*. W: Krzakowski M, Jędrzejczak W, Kowalczyk J. (red) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok, Tom 2, s. 717-729. Gdańsk 2012. <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>
37. Warzocha K., Lech-Marańda E. *Diagnostyka i leczenie chłoniaków nieziarniczych*. Postęp Nauk Medycznych 7/2011, s. 567-576.
38. Wyniki badań ankietowych na temat: waga i nadwaga Polaków. Ankieta z udziałem ankierów wywiady bezpośrednie. Wrzesień 2006. http://estymator.com.pl/WYNIKI/WAGA_I_NADWAGA_POLAKOW__raport.pdf
39. Załącznik do Zarządzenia nr 10/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 marca 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii („Katalog leków refundowanych stosowanych w chemioterapii”).
40. Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 6/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii („Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne - chemioterapia”).
41. Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 28/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy.
42. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 41/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 sierpnia 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju

leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia - Katalog świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne - chemioterapia.

43. Załącznik nr 2 do Zarządzenia nr 6/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia („Katalog świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne - chemioterapia”).
44. Zarządzenie Nr 26/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia.
45. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 268/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie nelarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C91.0, C83.0, C83.5 realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
46. Rekomendacja nr 183/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie nelarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C91.0, C83.0, C83.5, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej.
47. Ministerstwo Zdrowia. *Sprawozdanie z realizacji Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych w roku 2012*. Warszawa 2013. <http://orka.sejm.gov.pl/Druki7ka.nsf/0/F78AF07990BD6AC5C1257B880040846A/%24File/1451.pdf> (dostęp 31.03.2014).
48. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Nelarabina w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C91.0; C83.0 i C83.5, rozumiana, jako wchodząca w skład programu chemioterapii niestandardowej wraz z jednoczesnym określeniem maksymalnego akceptowalnego poziomu finansowania ze środków publicznych. Raport skrócony ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Warszawa, 23 grudnia 2013 r. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/265/RPT/AOTM_OT_431_37_2013_Nelarabina_C91_C83_23.12.2013.pdf