

Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie

Analiza ekonomiczna



Warszawa

Autorzy raportu:

- [REDACTED] - HealthQuest Sp. z o.o. sp.k.

Wkład pracy:

- [REDACTED]: wyszukiwanie i selekcja badań użyteczności i analiz ekonomicznych, gromadzenie danych kosztowych, symulacja modelu, opis wyników, formułowanie wniosków
- [REDACTED]: analiza problemu decyzyjnego, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków.
- [REDACTED]: analiza problemu decyzyjnego, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków.

Adres do korespondencji:

[REDACTED]
[REDACTED]

HealthQuest Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością Sp.k.
ul. Mickiewicza 63 Budynek Megadex A,
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34,
kontakt@healthquest.pl

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	3
SKRÓTY I AKRONIMY	5
STRESZCZENIE	6
1 CEL ANALIZY	8
2 METODY	9
2.1 Strategia analityczna.....	9
2.2 Populacja.....	9
2.3 Perspektywa analizy.....	9
2.4 Horyzont czasowy analizy	9
2.5 Technika analityczna.....	10
2.6 Model.....	11
2.7 Wyniki zdrowotne	13
2.7.1 Skuteczność terapii	13
2.7.2 Działania niepożądane.....	18
2.7.3 Użyteczności stanu zdrowia	20
2.8 Koszty	22
2.8.1 Koszt nabycia produktu leczniczego Jakavi® (ruksolitynib).....	22
2.8.2 Koszty najlepszej dostępnej terapii.....	23
2.8.3 Koszt porad i hospitalizacji.....	27
2.8.4 Koszt diagnostyki w programie lekowym.....	30
2.8.5 Koszty związane z transfuzją krwi.....	32
2.8.6 Koszty powikłań spleno megalii.....	33
2.8.7 Koszt leczenia ostrej białaczki szpikowej.....	39
2.8.8 Koszty działań niepożądanych stopnia 3. lub 4.	42
2.8.9 Koszt opieki paliatywnej.....	47
2.9 Dyskontowanie	48
2.10 Walidacja modelu	48
2.10.1 Walidacja wewnętrzna.....	48

2.10.2	Walidacja konwergencji.....	49
2.10.3	Walidacja zewnętrzna.....	49
2.11	Analiza wrażliwości.....	49
2.12	Analiza progowa	53
3	WYNIKI.....	54
3.1	Scenariusz podstawowy.....	54
3.1.1	Analiza bez RSS.....	54
3.1.2	Analiza z RSS.....	55
3.2	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	57
4	OGRANICZENIA.....	70
5	DYSKUSJA	72
5.1	Dostępne dane. Metody	72
5.2	Wyniki	73
5.3	Wyniki innych analiz.....	74
6	WNIOSKI KOŃCOWE	81
7	ANEKS	82
7.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....	82
7.2	Przegląd systematyczny badań użyteczności	88
7.3	Dane dotyczące kosztów	95
7.3.1	Leki stosowane w ramach BAT.....	95
7.3.2	Leki stosowane w ramach leczenia ostrej białaczki szpikowej	102
7.3.3	Leki do oszacowania kosztu działań niepożądanych.....	104
7.4	Kryteria odpowiedzi na leczenie chorych z mielofibrozą wg IWG-MRT.....	107
7.5	Ankieta skierowana do ekspertów klinicznych	110
7.6	Wyniki ankiety z grudnia 2015 roku wykorzystane w analizie ekonomicznej....	113
7.7	Zgodność z minimalnymi wymaganiami.....	114
SPIS TABEL.....	117
SPIS RYCIN	120
PIŚMIENNICTWO.....	121

SKRÓTY I AKRONIMY

ANC	całkowita liczba neutrofilii
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BAT	najlepsza dostępna terapia (ang. <i>best available therapy</i>)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
95%CI	95%-towy przedział ufności
CI	poprawa kliniczna (ang. <i>clinical improvement</i>)
COMFORT II	akronim badania klinicznego ang. <i>Controlled Myelofibrosis Study with Oral JAK Inhibitor Treatment II</i>
CR	remisja całkowita (ang. <i>complete remission</i>)
DDD	zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>defined daily dose</i>)
Hb	hemoglobina
ICUR	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PD	postęp choroby (ang. <i>progressive disease</i>)
PR	remisja częściowa (ang. <i>partial remission</i>)
PUO	Polska Unia Onkologii
R	nawrót (ang. <i>relapse</i>)
RIC	Kondycjonowanie o zredukowanej intensywności (ang. <i>reduced intensity conditioning</i>)
SD	stabilna choroba (ang. <i>stable disease</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej stosowania ruksolitynibu (Jakavi®) w leczeniu mielofibrozy w porównaniu z najlepszą dostępną terapią.

Metody

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ oraz pacjenta). Wykorzystano model terapii mielofibrozy dostarczony przez podmiot odpowiedzialny.

Zaadaptowany do warunków polskich, model uwzględnił 4 stany zdrowia: odpowiedź na leczenie, brak odpowiedzi na leczenie, transformacja do ostrej białaczki szpikowej, zgon. Koszty i efekty zdrowotne analizowano w dożywotnym horyzoncie czasowym z cyklem trwającym 12 tygodni. Dane o skuteczności terapii zaczerpnięto z badań klinicznych ruksolitynibu. Dane kosztowe zaczerpnięto ze stron Ministerstwa Zdrowia oraz Narodowego Funduszu Zdrowia. Ze względu na dożywotni horyzont czasowy przeprowadzono dyskontowanie zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych. Model poddano walidacji wewnętrznej, zewnętrznej oraz walidacji konwergencji. Podstawowe założenia modelu testowano w analizie wrażliwości. Analizę wykonano w wersji bez instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) oraz z RSS.

Wyniki

Zastąpienie najlepszej dostępnej terapii (BAT) ruksolitynibem wiąże się z uzyskaniem dodatkowego █████ QALY. Koszt uzyskania dodatkowego QALY wyniósł █████ z perspektywy NFZ. Większość kosztów terapii u pacjentów leczonych preparatem Jakavi® wynikała z nabycia substancji czynnej - ruksolitynibu. Wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka zaproponowanego przez wnioskodawcę prowadzi do znacznego zmniejszenia kosztów terapii a tym samym obniżenia wartości ICUR do poziomu █████ z perspektywy NFZ.

Wartość ICUR z perspektywy wspólnej zmniejszyła się o mniej niż 1% względem perspektywy NFZ.

Wnioski

Zastąpienie ruksolitynibem dotychczasowej terapii mielofibrozy prowadzi do uzyskania █████ QALY przy wydłużeniu przeżycia o około rok █████

Zaproponowany przez wnioskodawcę RSS pozwala znacznie zmniejszyć koszty terapii.

Ruksolitynib jest jedyną zarejestrowaną terapią w mielofibrozie, która przedłuża przeżycie i tak znacząco poprawia jakość życia.

Słowa kluczowe

mielofibroza, ruksolitynił, Jakavi®, analiza użyteczności kosztów

1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena opłacalności terapii preparatem Jakavi® (ruksolitininib) w leczeniu mielofibrozy, w porównaniu z najlepszą dostępną terapią

W Tab. 1 przedstawiono kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Tab. 1 Cele analizy z wyszczególnieniem PICO.

Element PICO	Definicja
Populacja	Dorośli z mielofibrozą pierwotną oraz mielofibrozą w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej z grupy ryzyka pośredniego-2 lub wysokiego wg systemu prognostycznego IPSS oraz ze splenomegalią i objawami ogólnymi
Interwencja	Jakavi® (ruksolitininib)
Komparatory	najlepsza dostępna terapia, tj. jeden lub kilka wymienionych poniżej leków lub brak leczenia: hydroksymocznik, anagrelid, steroidy (prednizon, metyloprednizolon, prednizolon), erytropoetyna, talidomid, merkaptopuryna, tioguanina, danazol, melfalan, kwas acetylosalicylowy, cytarabina, kwas foliowy, interferon
Wyniki	koszt całkowity terapii (zł) lata życia skorygowane o jakość (QALY) użyteczność kosztowa (zł/QALY)

2 METODY

2.1 Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna została oparta na modelu ekonomicznym leczenia mielofibrozy dostarczonym przez zleceniodawcę, z uwzględnieniem skuteczności leków oszacowanej na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej¹ oraz polskich danych kosztowych.

2.2 Populacja

Populację badaną będą stanowili pacjenci z mielofibrozą ze splenomegalią i objawami ogólnymi oraz z prognostycznym ryzykiem w skali IPSS określonym jako:

- ryzyko po średnie-2;
- ryzyko wysokie.

Charakterystyka chorych uwzględnionych w modelu bazowała na charakterystyce populacji włączonej do badania COMFORT II (ang. *Controlled Myelofibrosis Study with Oral JAK Inhibitor Treatment II*).²⁰

Pacjenci z ryzykiem pośrednim-2 według IPSS stanowili 51%, natomiast pacjenci z ryzykiem wysokim 49%.² Odsetek mężczyzn w badaniu wynosił 57,1%. Średnia wieku pacjentów to około 65 lat.³

Na potrzeby oszacowania kosztów leków w dawkowaniu uzależnionym od

- masy ciała: założono, że średnia masa ciała będzie wynosić 72 kg,⁴
- powierzchni ciała: założono, że średni wzrost pacjentów będzie wynosił 1,70 m,⁵ co pozwoliło na obliczenie średniej powierzchni ciała - 1,84 m.⁶

2.3 Perspektywa analizy

Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia).

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analizy ekonomicznej określonymi Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 04.2012 zaplanowano wykonanie analizy z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta).

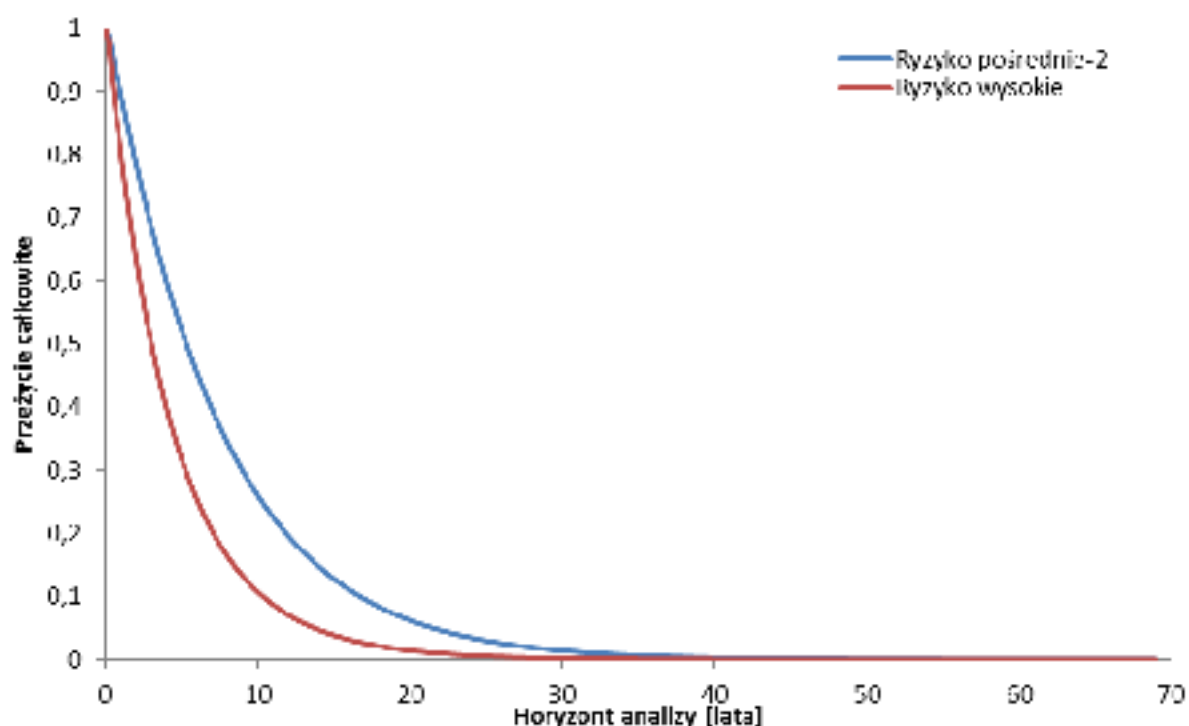
2.4 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Przyjęty horyzont czasowy wynika z wpływu terapii na przeżycie pacjentów. Tylko taki horyzont czasowy umożliwi uwzględnienie pełnego wpływu leku na zdrowie i życie pacjentów. Takie podejście jest

zgodne z wytycznymi AOTM, które wskazują, że „W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta, co jest szczególnie zasadne, jeżeli porównywane technologie mają różny wpływ na śmiertelność” Dane dla przeżycia całkowitego z dłuższego okresu obserwacyjnego badania COMFORT I i II potwierdzają istotne statystycznie zwiększenie przeżycia całkowitego pacjentów leczonych ruksolitynibem. Potwierdzenie efektu leku w dłuższym horyzoncie badania zmniejsza niepewność modelowania pacjentów w horyzoncie dożywotnim.¹

Średni czas życia pacjentów jest mniejszy niż przyjęty horyzont czasowy, jednak tak długi horyzont pozwala na zgon wszystkich pacjentów z modelowanej kohorty w tym pacjentów żyjących ponad średnią długość życia kohorty (Ryc. 1).

Ryc. 1 Przeżycie całkowite w modelu w odniesieniu do horyzontu analizy dla pacjentów z grupy stosującej ruksolitynib.



2.5 Technika analityczna

Zostanie przygotowane zestawienie kosztów i konsekwencji oraz przeprowadzona analiza użyteczności kosztów. Miarą efektów w analizie użyteczności kosztów będą lata życia skorygowane o jakość (inaczej - lata życia w pełnym zdrowiu, QALY).

2.6 Model

Analiza została wykonana za pomocą modelu dostarczonego przez zleceniodawcę analizy, zaimplementowanego w programie MS Office® Excel. Model uwzględniał cztery stany zdrowia: odpowiedź na leczenie, brak odpowiedzi na leczenie, transformację choroby do ostrej białaczki szpikowej oraz zgon (Ryc. 2). Założono, że odpowiedzią na leczenie jest zmniejszenie objętości śledziony o 35% lub więcej – główny punkt końcowy badania COMFORT II równoważny głównemu kryterium odpowiedzi w propozycji programu lekowego dla ruksolitynibu (zmniejszenie długości śledziony o co najmniej 50%). W badaniu I/II fazy skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu wykazano, że zmniejszenie objętości śledziony o 33% ocenione za pomocą MRI/CT odpowiada zmniejszeniu długości śledziony o 50% ocenianemu w badaniu palpacyjnym.⁷ Zostało to również potwierdzone w kryteriach międzynarodowej grupy roboczej ds. badań i leczenia mielofibrozy IWG-MRT (ang. *International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment*) dla odpowiedzi śledziony na leczenie.⁸ Ponadto zmniejszenie śledziony stanowi kliniczną odpowiedź wg IWG-MRT.⁸ Nie analizowano scenariuszy dla innych definicji odpowiedzi na leczenie dostępnych w modelu zaimplementowanym w arkuszu Excel.

Pacjenci odpowiadający na leczenie mogli pozostać w tym stanie zdrowia, utracić odpowiedź na leczenie, doświadczyć transformacji białaczkowej lub umrzeć. Natomiast pacjenci bez odpowiedzi na leczenie mogli doświadczyć transformacji białaczkowej, zgonu lub powikłań splenomegalii w tym: splenektomii, konieczności naświetlania śledziony, powikłań naczyniowych. Wystąpienie powikłań splenomegalii wiązało się z obniżeniem użyteczności stanu zdrowia oraz dodatkowymi kosztami.

Populację w modelu stanowili pacjenci z ryzykiem pośrednim-2 oraz wysokim. Prawdopodobieństwo przejścia pomiędzy stanami było zależne od ryzyka prognostycznego. Gorsze rokowanie dotyczyło pacjentów z grupy wysokiego ryzyka.

Długość cyklu wynosiła 12 tygodni i odpowiadała długości okresu oceny skuteczności terapii w badaniu randomizowanym ruksolitynibu.

Wszyscy pacjenci z grupy leczonej preparatem Jakavi® otrzymywali lek przez 24 tygodnie, co odpowiada okresowi pierwszej oceny w programie lekowym. Przedłużenie terapii o następne 12 tygodni zależało od wystąpienia odpowiedzi na leczenie. Brak odpowiedzi skutkowało przerwaniem leczenia preparatem Jakavi® i rozpoczęciem najlepszej dostępnej terapii. Takie założenie jest zgodne z treścią programu lekowego, który leczenie ruksolitynibem warunkuje wystąpieniem odpowiedzi na leczenie po 6 miesiącach terapii. Pacjenci leczeni najlepszą dostępną terapią kontynuowali leczenie w całym horyzoncie czasowym modelu. U pacjentów stosowano ruksolitynib lub BAT do wystąpienia transformacji do ostrej białaczki szpikowej lub zgonu.

Zastosowano współczynnik zgonu właściwy dla pacjentów z mielofibrozą (przeżycie za Cervantes 2009²²). Współczynnik ten uwzględniono we wszystkich stanach zdrowia modelu.

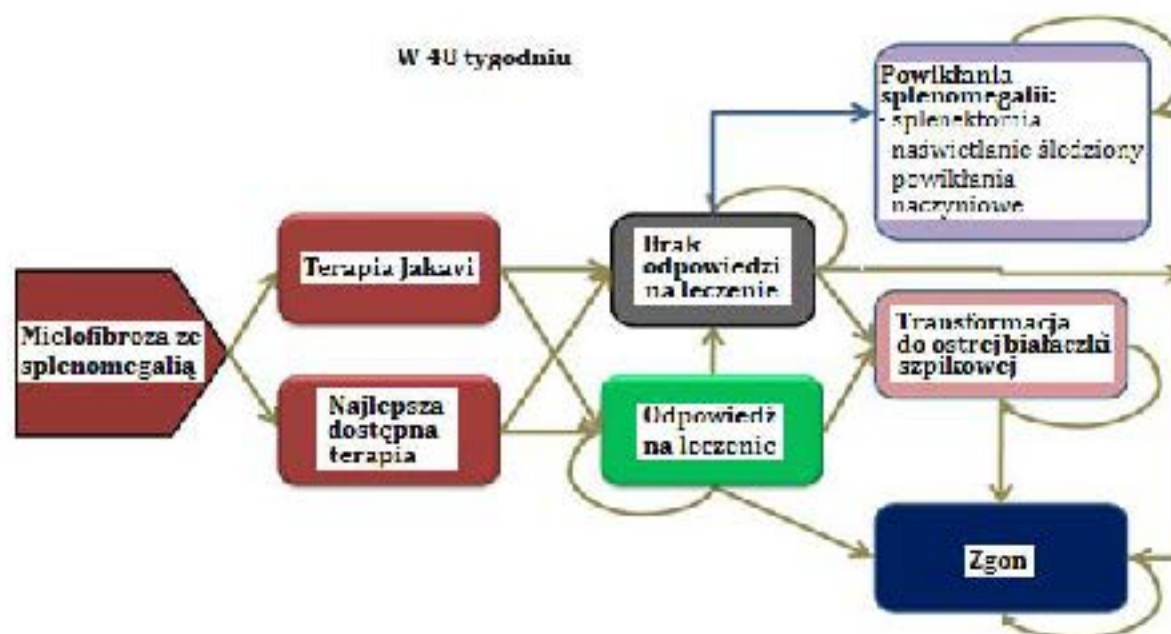
W każdym cyklu leczenia ruksolitynibem część pacjentów zaprzestawała leczenia. Odsetek zaprzestających leczenia w horyzoncie czasowym badania COMFORT II określono na podstawie danych z badania. Do 48 tygodnia 13 ze 146 pacjentów przerwało leczenie, co pozwala na uzyskanie prawdopodobieństwa rezygnacji z leczenia na poziomie 2,3% na 12 tygodni w okresie pierwszych 48 tygodni. Założono, że prawdopodobieństwo przerwania leczenia ruksolitynibem jest stałe w okresie po 48 tygodniach. Odsetek ten określono na podstawie badania I/II fazy.

Wartość jakości życia pacjentów zależała od wystąpienia odpowiedzi na leczenie. Wystąpienie transformacji białaczkowej oraz powikłań splenomegalii wiązało się z obniżeniem jakości życia pacjentów.

W modelu szacowano m.in.:

- QALY,
- miesiące życia,
- miesiące życia z odpowiedzią na leczenie,
- koszty.

Ryc. 2 Struktura modelu.



2.7 Wyniki zdrowotne

2.7.1 Skuteczność terapii

Przeprowadzono analizę kliniczną skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu w leczeniu mielofibrozy.¹ W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono dwa badania randomizowane, z których jedno porównywało ruksolitynib z placebo - COMFORT I,⁹ natomiast drugie z najlepszą dostępną terapią - badanie COMFORT II.¹⁰

W analizie ekonomicznej źródłem danych o skuteczności ruksolitynibu były głównie wyniki badania COMFORT II. Badanie to zostało przeprowadzone w 9 krajach Europy: Austrii, Belgii, Francji, Hiszpanii, Holandii, Niemczech, Szwecji, Wielkiej Brytanii, Włoszech.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniach ruksolitynibu była ocena odpowiedzi na leczenie zdefiniowana jako zmniejszenie objętości śledziony o co najmniej 35% w 48 tygodniu leczenia. Zmniejszenie objętości śledziony o minimum 35% zgodnie z IWG-MRT jest opisane jako odpowiedź śledziony na leczenie.⁹ IWG-MRT wskazuje, że zmniejszenie długości śledziony o 50% także świadczy o odpowiedzi śledziony na leczenie. Według IWG-MRT poprawa kliniczna może być stwierdzona u pacjentów z odpowiedzią śledziony na leczenie, jeśli zostanie spełniony warunek braku pogorszenia anemii, trombocytopenii i neutropenii.⁹

Odpowiedź na leczenie

Porównanie ruksolitynibu z najlepszą dostępną terapią (BAT) wskazuje na przewagę ruksolitynibu pod względem odpowiedzi na leczenie. Prawdopodobieństwo zmniejszenia objętości śledziony o co najmniej 35% było większe w grupie otrzymujących ruksolitynib w porównaniu do grupy z BAT o 45 razy (RR=45,8; 95%CI: 2,9; 733,2; NNT=3,20 95%CI: 2,6; 4,2) i 40 razy (RR=40,8; 95%CI: 2,54; 653,85; NNT=3,60 95%CI: 2,8; 4,9) po odpowiednio 24 i 48. tyg. leczenia.

W modelu wykorzystano dane dotyczące odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie w 12, 24, 36 i 48 tygodniu terapii (Tab. 2). Odsetki te różnią się od zamieszczonych w publikacji Harrison 2012 dotyczącej badania COMFORT II (analiza *intention to treat*), gdyż uzyskano je na podstawie analizy wyników w populacji *per protocol* (dane niepublikowane, udostępnione przez zleceniodawcę w modelu). Taki sposób analizy danych wynikał ze struktury modelu. Odsetki w modelu odnoszą się do populacji w określonym czasie a nie do populacji z początku badania (publikacja).

Tab. 2 Odsetek odpowiadających na leczenie na podstawie wyników badania COMFORT II.

Grupa ryzyka/ stan zdrowia	Wysokie		Pośrednie-2	
	Ruksolitynib	BAT	Ruksolitynib	BAT
Tydzień				
0	0	0	0	0
12	0,269841	0	0,356164	0,029412
24	0,303571	0	0,420290	0
36	0,365385	0	0,474576	0
48	0,386364	0	0,444444	0

Zaprzestania leczenia

Brak odpowiedzi w 24 tygodniu leczenia zgodnie z kryterium wyłączenia pacjenta z programu wiąże się z zaprzestaniem terapii ruksolitynibem.

Ponadto częstość zaprzestania leczenia u pacjentów z odpowiedzią na leczenie określono na podstawie danych z badania COMFORT II w horyzoncie trwania badania oraz na podstawie danych z badania I/II fazy w okresie wykraczającym poza horyzont badania COMFORT II (Tab. 3). W badaniu I/II fazy leczenie ruksolitynibem zakończyło 24 pacjentów z powodów innych niż brak skuteczności i progresja choroby w okresie 3 lat, co daje roczną częstość wynoszącą 8,1%.

Tab. 3 Częstość zaprzestania leczenia w grupie pacjentów z odpowiedzią na leczenie.

Parametr	Wartość	Źródło
12-tygodniowa częstość w okresie odpowiadającym horyzontowi badania COMFORT II	2,3%	COMFORT II
Roczna częstość w okresie wykraczającym poza okres trwania badania	8,1%	Badanie I/II fazy ¹²

Przeżycia w zależności od odpowiedzi na leczenie

Wyjściowe przeżycie pacjentów z mielofibrozą w zależności od ryzyka prognostycznego określono na podstawie publikacji Cervantes 2009.¹⁰ Dane te zmodyfikowano za pomocą dodatku Solver do programu MS Office® Excel aby uzyskać wartości przeżycia dla pacjentów przed wystąpieniem transformacji do ostrej białaczki szpikowej. W oszacowaniu wykorzystano wartości przeżycia pacjentów z ostrą białaczką szpikową oraz roczny współczynnik transformacji do ostrej białaczki szpikowej.

Wartość przeżycia pacjentów po transformacji do ostrej białaczki szpikowej pochodzi z publikacji Mesa 2005.¹¹ Dane zebrano w Tab. 4.

Do mediany przeżycia pacjentów z publikacji Cervantes 2009 dopasowano krzywą o rozkładzie wykładniczym.

Tab. 4 Dane dotyczące przeżycia pacjentów w zależności od stanu zdrowia pacjenta z mielofibrozą.

Grupa ryzyka wg kategorii DWG / stan zdrowia	Mediana przeżycia (miesiące)	Źródło
pośrednie-2	59,5	Cervantes 2009 ¹⁰ [zmodyfikowane]
wysokie	29,8	Cervantes 2009 ¹⁰ [zmodyfikowane]
po transformacji do ostrej białaczki szpikowej	3,9	Mesa 2005 ¹¹

Zwiększone przeżycie całkowite pacjentów stosujących ruksolitynib stwierdzono w badaniu I/II fazy w porównaniu z historyczną grupą kontrolną - HR=0,58 (0,39-0,85), p=0,005.¹² Protokół badań z randomizacją COMFORT I i COMFORT II ze względów etycznych zakładał możliwe śc rozpoczęcie leczenia ruksolitynibem w przypadku braku odpowiedzi na leczenie w grupie kontrolnej. Z tej możliwości w obu badaniach skorzystała znaczna grupa pacjentów, co powoduje niedoszacowanie wyników skuteczności leczenia ruksolitynibem. Zgodnie z wynikami badania randomizowanego COMFORT II przeżycie u pacjentów stosujących ruksolitynib po 3 latach od rozpoczęcia badania różniło się istotnie statystycznie między grupą otrzymujących ruksolitynib a grupą stosujących BAT mimo braku korekty efektu *cross-over*, HR=0,48 (95% CI: 0,28-0,85; p=0,009).¹³ Obserwowano również bliskie istotności statystycznej zwiększenie przeżycia pacjentów w badaniu COMFORT I mimo braku korekty o *cross-over* w obserwacji 3-letniej (HR=0,69 95%CI: 0,46-1,03).¹⁴ Do korekty efektu *cross-over* wykorzystano metodę RPSFT (ang. *rank-preserving structural failure time*), która jest jedną z polecanych metod przez jednostkę doradczą NICE (*Decision Support Unit*).¹⁴ Po wykonaniu korekty efektu *cross-over* metodą RPSFT warto śc HR dla OS w badaniu COMFORT I dla 3-letniego okresu obserwacji wyniosła 0,36 (95% CI: 0,204-1,035).¹⁴ Opublikowano również analizę przeżycia całkowitego dla połączonej populacji badania COMFORT I i II. Warto śc HR dla OS w połączonej populacji badań między ruksolitynibem a komparatorem po korekcie efektu *cross-over* wyniosła 0,29 (95%CI: 0,13-0,63), natomiast bez korekty 0,65 (95%CI: 0,46-0,90).¹⁵ Zgodnie z wynikami analizy długofalowych obserwacji pacjentów z mielofibrozą uczestniczących w badaniach COMFORT 1 i COMFORT 2 (Vannucchi 2015)¹⁵ prawdopodobieństwo przeżycia 3 lat w grupie otrzymującej ruksolitynib wzrasta do 78% w porównaniu z placebo (w grupie otrzymującej placebo prawdopodobieństwo wynosiłoby jedynie 31%). Świadczy to o bardzo dobrej skuteczności klinicznej ruksolitynibu i odpowiada 17% i 47% zmniejszeniu absolutnego ryzyka zgonu w grupie leczonej ruksolitynibem w porównaniu do grupy kontrolnej w tyg. 144

Opublikowano również dane z badania I/II fazy pozwalające na zróżnicowanie przeżycia pacjentów w zależności od odpowiedzi na leczenie. Zgodnie z raportowanymi wynikami zaobserwowano dłuższe przeżycie pacjentów z odpowiedzią na leczenie określoną jako zmniejszenie długości śledziona o 50%, HR=0,223 (95% CI: 0,097-0,512; p=0,0001).¹² Dowiedziono, że 50% redukcja długości śledziona w badaniu odpowiada zmniejszeniu objętości śledziona o 33%⁷ (punkt końcowy w badaniach COMFORT I i II to $\geq 35\%$ zmniejszenie objętości śledziona).

Dane o przeżyciu całkowitym z badania COMFORT II w zależności od odpowiedzi na leczenie zostały załączone w uzupełnieniu złożonym przez zleceniodawcę do NICE.¹⁶ Dane te do chwili obecnej nie zostały opublikowane, natomiast wartości zaczerpnięte w dokumentacji NICE. Należy przypuszczać, że HR w badaniu COMFORT II jest korzystniejsze dla porównania odpowiedź na leczenie vs brak odpowiedzi na leczenie od HR z tego badania dla porównania ruksolitynib vs BAT oraz HR=0,3, na podstawie komentarza ERG w dokumentacji NICE: „*The newly presented values for responders and non-responders are more favourable to ruxolitinib than those included in the original model.*”¹⁸ Ponadto niepublikowane dane przekazane przez zleceniodawcę, tj. irlandzki raport HTA zawiera wartość HR z badania COMFORT II mniejszą niż 0,22.¹⁷

Evidence Review Group w ramach własnej analizy do modelu wstawiła wartości z badania COMFORT I a także II dla porównania ruksolitynib vs komparator.¹⁸ Wartości HR pochodzą z analizy dla 102 tygodniowego okresu obserwacyjnego badania COMFORT I (HR=0,58) oraz 112 tygodniowego okresu obserwacyjnego badania COMFORT II (HR=0,52).¹⁹ Wyniki te nie uwzględniały korekty efektu *cross-over*. Należy mieć na uwadze, że duża część pacjentów z grupy komparatora przeszła na leczenie ruksolitynibem, co zmniejsza różnicę pomiędzy ruksolitynibem a komparatorem. W momencie analizy NICE nie były dostępne wyniki z korektą o efekt *cross-over*.

W opinii NICE wskazuje dane z badania COMFORT II jako najbardziej odpowiednie do określenia przeżycia całkowitego. Biorąc pod uwagę tę opinię a także brak publikacji danych z badania COMFORT II z korektą efektu *cross-over* lub wartości HR między odpowiadającymi na leczenie a pacjentami bez odpowiedzi z badania COMFORT I lub II w scenariuszu podstawowym wykorzystano dane o HR z potężzonych badań COMFORT I i II z korektą efektu *cross-over* (Tab. 5).

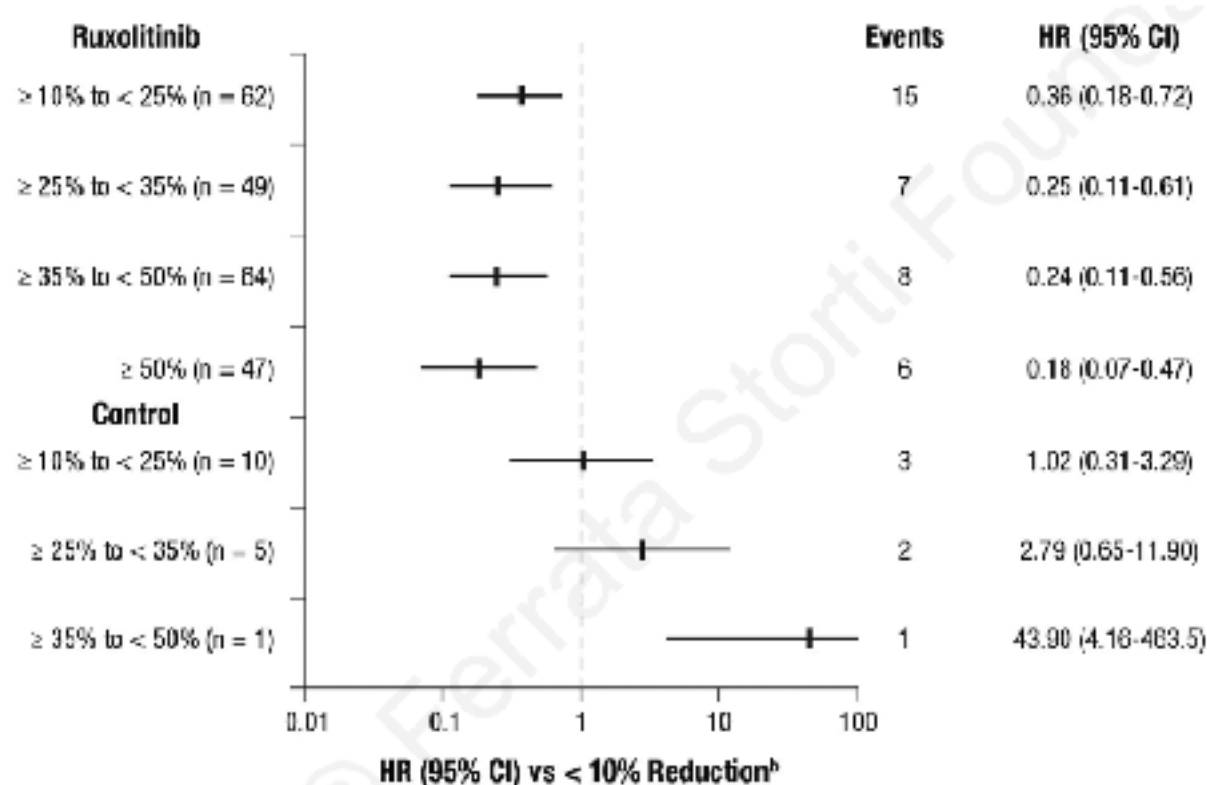
Przyjęta wartość HR=0,29 wydaje się założeniem konserwatywnym w kontekście:

- danych z badania COMFORT I z korektą o efekt *cross-over* (Tab. 5). Wyniki tylko dla badania COMFORT II powinny być lepsze;
- danych z badania COMFORT I i II dla odpowiedzi na leczenie. Dane te wskazują na pozytywny efekt uzyskanej odpowiedzi na przeżycie całkowite (Ryc. 3). Niestety nie jest możliwe skalkulowanie HR dla odpowiedzi zgodnej z definicją w modelu na podstawie opublikowanych danych. Wykorzystanie HR dla porównania ruksolitynib vs komparator z badania COMFORT I i II będzie się wiązało z

niedoszacowaniem efektu leczenia, ze względu na charakter porównania, tj. brak odniesienia do występowania odpowiedzi na leczenie;

- danych przekazanych przez podmiot odpowiedzialny dla porównania odpowiedzi vs brak odpowiedzi z badania COMFORT II wskazujących na lepszą skuteczność ruksolitynibu niż obserwowana w badaniu I/II fazy (opinia NICE, patrz Tab. 5).

Ryc. 3 Wyniki badania COMFORT II (za Vanucchi 2015).¹⁵



Tab. 5 Wartości HR dla przeżycia całkowitego.

Porównanie	HR (95% CI)	Źródło
Ruksolitynib vs BAT lub placebo	0,29 (0,13-0,63)	COMFORT I i II z korektą efektu <i>cross-over</i> ¹⁵
Ruksolitynib vs placebo	0,36 (0,204-1,035)	COMFORT I z korektą efektu <i>cross-over</i> ¹⁶
Odpowiedź na leczenie (min. 50% zmniejszenie długości śledziony) vs brak odpowiedzi	0,3 (0,1-0,5)	Badanie I/II fazy (analiza wniosko dawcy złożona do NICE) ²⁰
Odpowiedź na leczenie (min. 50% zmniejszenie długości śledziony) vs brak odpowiedzi (<25% zmniejszenie długości śledziony)	0,223 (0,097-0,512)	Badanie I/II fazy ^{12*}

* poprzednia analiza złożona do AOTM; wartości wykorzystano również w analizie złożonej do kanadyjskiej agencji HTA.

Takie same wartości HR przyjęto dla obu grup ryzyka uwzględnionych w modelu. Uznano, że stosowanie ruksolitynibu zwiększa przeżycie w takim samym stopniu niezależnie od grupy ryzyka, o czym świadczą wyniki badania COMFORT I (tj. brak różnicy istotnej statystycznie w przeżyciu pacjentów między grupami ryzyka).²¹

Tab. 6 Hazard względny dotyczący przeżycia całkowitego w zależności od występowania odpowiedzi na leczenie.¹⁵

	Hazard względny	
	Ryzyko pośrednie-2	Ryzyko wysokie
Odpowiedź na leczenie jako zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$	0,29	0,29
Brak odpowiedzi na leczenie	1	1

Transformacja do ostrej białaczki szpikowej

Oceniono, że transformacja mielofibrozy do ostrej białaczki szpikowej zachodzi u 8% do 23% pacjentów w okresie pierwszych 10 lat.^{22,23} W publikacji Barossi 2007 transformacja wystąpiła u 12% pacjentów w okresie 26 miesięcy tym samym współczynnik transformacji mielofibrozy do ostrej białaczki szpikowej wyniósł 0,056/rok. Podobny wynik stwierdzono w badaniu Gugliemelli 2009.²⁴ Porównanie wyników dla grupy pacjentów leczonych ruksolitynibem w badaniach I i II fazy z dobraną historyczną grupą kontrolną wskazuje, że współczynnik roczny transformacji do ostrej białaczki szpikowej nie zależy od stosowanego leczenia. Współczynnik roczny dla pacjentów leczonych ruksolitynibem to 0,036/rok, natomiast dla pozostałych pacjentów 0,038/rok (brak różnicy istotnej statystycznie). W badaniu COMFORT II ryzyko transformacji białaczkowej nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy pacjentami przyjmującymi ruksolitynib a BAT (HR=0,65; 95%CI: 0,18; 2,31). Nie odnaleziono badań oceniających częstość występowania ostrej białaczki szpikowej w zależności od wielkości śledziony. W badaniu COMFORT II zaobserwowano mniejszą liczbę transformacji białaczkowych w grupie stosujących ruksolitynib (brak istotności statystycznej) tym samym uznano, że współczynnik roczny wystąpienia ostrej białaczki będzie taki sam dla pacjentów odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie, tj. 3,8%.

2.7.2 Działania niepożądane

Pod względem bezpieczeństwa terapia ruksolitynibem w porównaniu z najlepszą dostępną terapią wiązała się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia:

- hematologicznych zdarzeń niepożądanych: trombocytopenii wszystkich stopni, której ryzyko wystąpienia było 2,3-razy większe w grupie otrzymujących ruksolitynib (RR=2,34; 95%CI: 1,59; 3,44; NNH=2,58 95%CI: 1,9; 3,9).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie występowania pozostałych hematologicznych i niehematologicznych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z najlepszą dostępną terapią.

Należy podkreślić, że trombocytopenia 3 lub 4 stopnia rzadko była przyczyną przerwania leczenia, a objawy były łagodzone poprzez odpowiednią modyfikację dawki leku.²

W analizie uwzględniono dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych z badania COMFORT II (Tab. 32).

2.7.3 Użyteczności stanu zdrowia

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z mielofibrozą innych niż wyznaczone na podstawie badania COMFORT II, które mogłyby zastąpić wartości wprowadzone przez autorów modelu. Z uwagi na powyższe pozostano przy wartościach wprowadzonych przez autorów modelu. Użyteczność stanów zdrowia a także dekrementy dla powikłań splenomegalii uzyskano na podstawie danych pochodzących z badania COMFORT II, natomiast dekrement dla transformacji białaczkowej z publikacji Gordois 2003²⁵. Analiza danych i obliczenia użyteczności stanów zdrowia zostały przeprowadzone przez RTI Health Solution. Dane dotyczące wartości użyteczności zostały przedstawione na konferencji ISPOR w 2012 w formie zagregowanej.²⁶ Do chwili obecnej dane nie zostały opublikowane w formie pełnotekstowej. W modelu wykorzystano bardziej szczegółowe dane z uwzględnieniem różnych poziomów odpowiedzi na leczenie oraz odsetka pacjentów, u których występował zarejestrowany poziom zmniejszenia objętości śledziony.

Wartości użyteczności pochodzące z badania COMFORT II uzyskano na podstawie wyników kwestionariusza *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Cancer* (EORTC QLQ-C30). Skalibrowane wyniki kwestionariusza przekonwertowano na odpowiednią skalę preferencji - EQ-5D (*EuroQol 5 Dimension*) poprzez zastosowanie opublikowanego algorytmu McKenzie 2009.²⁷

Algorytm McKenzie 2009 został opracowany na podstawie wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 zastosowanego w populacji pacjentów z nieoperacyjnym nowotworem żołądka (N=199). Algorytm wykorzystany przez autorów analizy zamieszczono poniżej.

Tab. 7 Algorytm do uzyskania wartości użyteczności zastosowany przez autorów modelu na podstawie publikacji McKenzie 2009.^{27,28}

Użyteczność =	$0,2376 + (0,0016 \times GHS) + (0,0004 \times PF) + (0,0022 \times RF) + (0,0028 \times EF) + (0,0009 \times CF) + (0,0002 \times SF) - (0,0021 \times FS) - (0,0005 \times NVS) - (0,0024 \times PS) + (0,0004 \times DYS) + (0,00004 \times IS) + (0,0003 \times ALS) + (0,0001 \times CS) - (0,0003 \times DIS) - (0,0006 \times FDS)$
---------------	--

GHS-global health status, *PF*-Physical functioning scale, *EF*- Emotional functioning scale, *RF*- Role functioning scale, *CF*- Cognitive functioning scale, *SF*- Social functioning scale, *FS*- Fatigue symptom scale, *NVS*- Nausea and vomiting symptom scale, *PS*- Pain symptom scale, *DYS*- Dyspnea symptom scale, *IS*- Insomnia symptom scale, *ALS*- Appetite loss symptom scale, *CS*- Constipation symptom scale, *DIS*- Diarrhea symptom scale, *FDS*- Financial difficulties symptom scale

Do uzyskania wartości użyteczności wykorzystano dane z badania COMFORT II, gdyż odpowiadały populacji uwzględnionej w modelu. Wartości użyteczności zróżnicowano ze względu na ryzyko prognostyczne oraz ze względu na czas oceny po 12, 24, 36 i 48 tygodniach leczenia.

Założono, że wartość użyteczności w okresie wykraczającym poza okres trwania badania dla pacjentów odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie będzie odpowiadała średnim wartościom uzyskanym na podstawie danych z badania COMFORT II. Pa-

cjentom zaprzestającym leczenia preparatem Jakavi® przypisano wartość użyteczności dla pacjentów stosujących BAT.

W modelu nie przewidziano oddzielnego uwzględnienia dekrementów związanych z wystąpieniem działań niepożądanych z uwagi na oszacowanie użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów bez względu na występowanie działań niepożądanych.

Wartości użyteczności i dekrementów zamieszczono w Tab. 8 i Tab. 9.

Evidence Review Group pracująca na zlecenie NICE wskazała, że dane o użyteczności z badania są odpowiednie do wyznaczenia efektywności kosztowej leku. Zmianę tego parametru testowano w analizie wrażliwości.

Tab. 8 Użyteczności stanów zdrowia (na podstawie danych z badania COMFORT II).

Stan zdrowia	Użyteczność	
	Wartość	SE
zmniejszenie objętości śledziony o < 10% i występowanie objawów konstytutywnych (CS)	0,504	0,053
zmniejszenie objętości śledziony o ≥ 10%, < 25% i występowanie CS	0,479	0,104
zmniejszenie objętości śledziony o ≥ 25%, < 35% i występowanie CS	0,619	0,088
zmniejszenie objętości śledziony o ≥ 35%, < 50% i występowanie CS	0,579	0,087
zmniejszenie objętości śledziony o ≥ 50% i występowanie CS	0,521	0,137
zmniejszenie objętości śledziony o < 10% i brak CS	0,723	0,033
zmniejszenie objętości śledziony o ≥ 10%, < 25% i brak CS	0,725	0,038
zmniejszenie objętości śledziony o ≥ 25%, < 35% i brak CS	0,775	0,049
zmniejszenie objętości śledziony o ≥ 35%, < 50% i brak CS	0,799	0,035
zmniejszenie objętości śledziony o ≥ 50% i brak CS	0,809	0,040

Tab. 9 Dekrement związany z wystąpieniem powikłań splenomegalii (dane z badania COMFORT II) oraz progresji choroby do ostrej białaczki szpikowej (Gordojs 2003)^{2,5}

Stan zdrowia	Dekrement
transformacja do ostrej białaczki szpikowej	-0,38
splenektomia	-0,09
naświetlanie śledziony	-0,09
nadciśnienie wrotne	-0,09

2.8 Koszty

2.8.1 Koszt nabycia produktu leczniczego Jakavi® (ruksołitynib)

Produkt leczniczy Jakavi® zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego można rozpocząć od stosowania w dawce 15 mg 2x dziennie, 20 mg 2x dziennie lub 5 mg 2x dziennie w zależności od liczby płytek krwi. Dawki mogą być zmniejszone lub zwiększone o jednorazowo o maksymalnie 5 mg dwa razy na dobę. Maksymalna dopuszczalna dawka to 25 mg 2x na dobę.²⁹

Ponieważ w modelu ekonomicznym, bezpośrednim źródłem danych o skuteczności analizowanych leków jest badanie COMFORT II, w analizie przyjęto założenie o zużyciu ruksołitynibu na poziomie z tego badania. W badaniu COMFORT II mediana dawki wyniosła 30 mg/dzień co odpowiada dwóm tabletkom o gramaturze 15 mg.³⁰

W Tab. 11 zamieszczono cenę zadeklarowaną przez podmiot odpowiedzialny. Koszt stosowania dawek środkowych, tj. 10 mg 2x dziennie, 15 mg 2x dziennie i 20 mg 2x jest taki sam (Tab. 10). Koszt stosowania najmniejszej dawki 5 mg 2x dziennie jest o połowę mniejszy, natomiast koszt stosowania maksymalnej dawki 25 mg 2x dziennie jest 2 razy większy niż dla dawek środkowych.

Tab. 10 Dzienny koszt dawek ruksołitynibu.

Dawka	Koszt dzienny [zł]
5 mg 2x dziennie	██████████
10 mg 2x dziennie	██████████
15 mg 2x dziennie	██████████
20 mg 2x dziennie	██████████
25 mg 2x dziennie	██████████

Model wymaga wprowadzenia ceny leku w postaci kosztu mg. Z uwagi na średnią dawkę z badania założono, że cena za mg substancji zostanie oszacowana na podstawie ceny dawki 15 mg 2x dziennie. Oszacowany przez model koszt dawki dobowej odpowiada kosztowi dawki 10mg 2x dziennie, 15 mg 2x dziennie, 20 mg 2x dziennie. W oszacowaniach nie uwzględniono tańszej dawki 5mg 2x dziennie i droższej dawki 25 mg 2x dziennie. Takie założenie wynika z braku szczegółowych danych o odsetku pacjentów stosujących dawkę 5 mg 2x dziennie lub 25 mg 2x dziennie. Należy się spodziewać, że odsetek pacjentów stosujących skrajne dawki jest relatywnie mały. Dodatkowo cena dawek skrajnych nie odbiega jednostronnie od ceny dawek środkowych (tj. jest mniejsza lub większa od ceny dawek środkowych). Dodatkowo podczas leczenia mogą wystąpić przerwy wynikające z wystąpienia działań niepożądanych. Zgodnie z danymi z badania

Odszetek pacjentów stosujących określone leki został oszacowany na podstawie badania COMFORT II po dopasowaniu do standardów obowiązujących w Polsce na podstawie opinii ekspertów (Tab. 12).⁵¹ Różnice w strukturze wynikały również z braku refundacji w Polsce niektórych leków stosowanych w badaniu COMFORT II dla pacjentów z mielofibrozą. Decyzja o zastosowaniu polskich danych o strukturze udziału leków w leczeniu pacjentów z mielofibrozą wynikała z próby ujęcia polskich kosztów BAT. Ograniczeniem tego postępowania jest brak danych dotyczących skuteczności polskiego BAT w porównaniu z ruksolitynibem, jednak należy się spodziewać, że skuteczność ta nie jest większa niż obserwowana w badaniu COMFORT II.

W celu sprawdzenia zmiany tego założenia wykonano analizę wrażliwości, w której wykorzystano strukturę BAT z badania COMFORT II.

Koszt 28-dniowej terapii zamieszczono w Tab. 12 wraz z informacją o założonym dawkowaniu leku.

Informację o sposobie oszacowania kosztu mg substancji czynnej/jednostki leku/ dnia terapii zamieszczono w dalszej części rozdziału.

Tab. 12 Koszty stosowania leków w najlepszej dostępnej terapii.

Lek	Odszetek pacjentów stosujących lek [%]†	Koszt 28-dniowej terapii [zł]*	Sposób dawkowania
hydroksymocznik	■	31,89 [33,23]	Zgodnie z ChPL w leczeniu stosuje się dawkę 5-20 mg/kg mc./dobę w leczeniu początkowym oraz 10 mg/kg mc./dobę w leczeniu podtrzymującym. ⁵² Założono, że średnia dawka będzie wynosić 10 mg/kg mc. dziennie.
anagrelid	■	1 625,70	Zgodnie z założeniami programu terapeutycznego dawka początkowa 0,5 mg/ dzień zwiększana do osiągnięcia odpowiedzi na leczenie (normalizacja liczby płytek krwi lub zmniejszenie ich liczby <600 G/l lub o 50% ich wyjściowego poziomu); założono, że średnia dawka dzienna to 2 mg, na podstawie wyników badania 13970-301 obejmującego 934 pacjentów ⁵³
pr edniz on	■	20,01 [26,62]	Założono dawki zgodne z DDD dla pr edniz onu, metylopr edniz olonu i pr edniz olonu. Udział poszczególnych leków na podstawie opinii ekspertów.
metylopr edniz olon	■	9,41 [15,23]	
pr edniz olon	■	29,54 [38,50]	
erytropoetyna	■	4 220,23	Zgodnie z wytycznymi zalecana dawka epoetyny to 10 000 j.m. 3x w tygodniu natomiast darb epoetyny 150 µg tygodniowo. ⁵⁴
talidomid	■	449,90	Założona dawka zgodna z ChPL, tj. 200 mg/dzień.

Lek	Odszetek pacjentów stosujących lek [%]†	Koszt 28-dniowej terapii [zł]*	Sposób dawkowania
merkaptopuryna	■	93,84	Założono dawkę zgodną z ChPL dla pacjenta o masie 72 kg, tj. 2,5 mg/kg m.c./dzień dla merkaptopuryny.
tioguanina	■	5 733,25	Założono dawkę zgodną z ChPL dla pacjenta o powierzchni ciała 1,84 m ² , tj. 150 mg/m ² na dzień dla tioguaniny (zalecana dawka od 100 do 200 mg/m ²). ²⁶
danazol	■	108,70 (112,19)	Założono dawkowanie na poziomie 700 mg dziennie na podstawie badania Cervantes 2000, w którym stosowano dawkę z zakresu 600-800 mg/dzień. ²⁶
melfalan	■	156,88	Zgodnie z dawkowaniem opisanym w badaniu Chee 2006, w którym leczono pacjentów z mielofibrozą melfalanem w dawce 2 mg 3x w tygodniu. ²⁷
kwask acetylosalicylowy	■	0,00 (4,01)	Założono dawkę 75 mg/dzień, tj. dawkę stosowaną w profilaktyce pierwotnej.
cytarabina	■	24,84	Założenie przyjęte za autorami modelu, tj. 1,0 mg/dzień.
kwask foliowy	■	0,00 (1,88)	Przyjęto założenie autorów modelu, tj. średnią dawkę 5 mg/dzień. Dawka 5 mg/dzień jest zalecana w ChPL u pacjentów z niedokrwistością hemolityczną. ²⁸
interferon alfa	■	511,20	Założenie o dawkowaniu przyjęte w oparciu o wyniki badania Silver i Vandris 2009, podczas którego leczono interferonem pacjentów z mielofibrozą. ²⁹ Leczenie rozpoczyna się dawką 0,5-1 mln j.m. 3x w tygodniu. Następnie dawkę stopniowo zwiększa się do 2-3 mln 3x dziennie. Założono, że pacjent będzie średnio otrzymywał 2,5 mln j.m. 3x w tygodniu.

* w nawiasie podano koszt terapii 28-dniowej z perspektywy wspólnej, jeśli występowała różnica między kosztem z perspektywy płatnika; †odsetki pacjentów stosujących leki w Polsce zgodnie z opinią ekspertów³¹

Hydroksymocznik

Hydroksymocznik znajduje się na wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece a także na wykazie leków refundowanych w chemioterapii. Koszt oszacowano na podstawie wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece z uwagi, że większość pacjentów z mielofibrozą to pacjenci ambulatoryjni. Uwzględniono udział poszczególnych preparatów w rocznej refundacji leku w okresie od października 2014 do września 2015. Szczegółowe oszacowanie zamieszczono w Tab. 71

Anagralid

Koszt oszacowano na podstawie kosztu substancji z katalogu chemioterapii.⁹⁵ Szczegółowe oszacowanie zamieszczono w Tab. 72.

Steroidy

Przyjęto, że pacjenci są leczeni DDD. Koszt mg prednizonu i metyloprednizolonu oszacowano po uwzględnieniu udziału poszczególnych preparatów w rocznej refundacji dawek leku w okresie od października 2014 do września 2015.⁹⁶

Oszacowano koszt terapii steroidem po uwzględnieniu udziału leków w terapii na podstawie opinii ekspertów.⁹¹ Szczegółowe oszacowanie zamieszczono w Tab. 73.

Erytropoetyna

Dawkowanie erytropoetyny przyjęto za wytycznymi klinicznymi.⁹⁴ Koszt terapii oszacowano z uwzględnieniem udziału w rocznej refundacji preparatów należących do czynników stymulujących erytropoezę w okresie październik 2014-wrzesień 2015.⁹⁶ Wycenę terapii zamieszczono w Tab. 74.

Talidomid

Koszt talidomidu został określony na podstawie wyceny świadczenia: Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Thalidomidum) - 100 mg z załącznika 1 do zarządzenia nr 87/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 8 grudnia 2015 r. Dane zamieszczono w Tab. 75.

Merkaptopuryna

Merkaptopuryna znajduje się na wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece oraz na wykazie leków stosowanych w chemioterapii. Tak jak dla hydroksymocznika koszt oszacowano na podstawie wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece. Szczegółowe oszacowanie zamieszczono w Tab. 76.

Tioguanina

Tioguanina znajduje się na wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece oraz na wykazie leków stosowanych w chemioterapii. Tak jak dla hydroksymocznika koszt oszacowano na podstawie wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece. Szczegółowe oszacowanie zamieszczono w Tab. 77.

Danazol

Szczegółowe oszacowanie zamieszczono w Tab. 78

Melfalan

Melfalan znajduje się na wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece oraz na wykazie leków stosowanych w chemioterapii. Tak jak dla hydroksymocznika koszt osza-

cowano na podstawie wykazu leków w refundowanych dostępnych w aptece. Szczegółowe oszacowanie zamieszczono w Tab. 79.

Kwas acetylosalicylowy

Koszt terapii kwasem acetylosalicylowym ponosi tylko pacjent z uwagi na brak refundacji leku. Koszt 28-dniowej terapii oszacowano poprzez losowe wybranie preparatów z 5 aptek internetowych. Z perspektywy wspólnej koszt 28-dniowej terapii to 4,01 zł (Tab. 13).

Tab. 13 Koszt stosowania kwasu acetylosalicylowego u pacjentów z mielofibrozą [stan na dzień 04.01.2015].

Nazwa apteki	Preparat	Cena [zł]	Koszt dziennej dawki (75 mg) [zł]	Koszt 28-dniowej terapii
www.aptekajalomarzenie.pl	Acard 75 mg 60 tabl., Polfa Warszawa	9,99	0,1665	4,66
www.cefarm24.pl	Acard 75 mg 60 tabl., Polfa Warszawa	9,45	0,1575	4,41
www.aptekagalen.pl	Acard 75 mg 60 tabl., Polfa Warszawa	6,69	0,1115	3,12
www.dcz.pl	Acard 75 mg 60 tabl., Polfa Warszawa	9,31	0,1552	4,34
www.venafarm.pl	Acard 75 mg 60 tabl., Polfa Warszawa	7,5	0,125	3,50
Średni koszt 28-dniowej terapii				4,01

Cytarabina

Koszt oszacowano po uwzględnieniu udziału w refundacji poszczególnych preparatów w okresie październik 2014-wrzesień 2015. Szczegółowe oszacowanie zamieszczono w Tab. 80.

Kwas foliowy

Koszt oszacowano z uwzględnieniem udziału w refundacji w okresie od października 2014 do września 2015. Szczegółowe oszacowanie zamieszczono w Tab. 81.

Interferon

Koszt oszacowano z uwzględnieniem udziału w refundacji w okresie od października 2014 do września 2015. Szczegółowe oszacowanie zamieszczono w Tab. 82.

2.8.3 Koszt porad i hospitalizacji

Na potrzeby modelu oszacowano liczbę i rodzaj odbywanych porad na podstawie zapytania skierowanego do 4 ekspertów. Taki sposób oszacowania wynikał z braku opubli-

kowanych polskich danych dotyczących zużycia zasobów podczas leczenia pacjentów z mielofibrozą. Liczbę porad i hospitalizacji zróżnicowano ze względu na występowanie odpowiedzi na leczenie.

Koszt porady ambulatoryjnej poza programem oszacowano jako średnią arytmetyczną dla świadczeń specjalistycznych w poradni onkologicznej (Tab. 16). Taki sposób szacowania wynikał z braku informacji o typie udzielanych porad tej grupie chorych. Oszacowany koszt porady ambulatoryjnej poza programem jest mniejszy niż koszt porady ambulatoryjnej odbywanej w ramach programu lekowego.

Dodatkowo w programie lekowym pacjent bez odpowiedzi na leczenie do czasu pierwszej oceny skuteczności (24 tygodnie) odbywa te same porady co w tym samym czasie pacjent z odpowiedzią na leczenie.

Harmonogram monitorowania leczenia w programie lekowym wskazuje na konieczność częstszego monitorowania pacjenta przy dostosowywaniu dawki leku. Takie porady zaleca się co 2 tygodnie. Z uwagi na brak publikacji danych o liczbie wizyt związanych z dostosowaniem dawki oraz trudności w określeniu częstości tych wizyt w praktyce klinicznej w Polsce konieczne było wykonanie założenia. Na potrzeby modelu założono, że dostosowanie dawki będzie dotyczyło wszystkich pacjentów i będzie się wiązało z 3 dodatkowymi poradami (Tab. 15).

Liczbę porad ambulatoryjnych na cykl, liczbę hospitalizacji oraz koszt hospitalizacji oszacowano na podstawie informacji przekazanych przez ekspertów klinicznych (Tab. 19). Dane wprowadzone do modelu zamieszczono w Tab. 14. Tylko jeden z zapytanych ekspertów udzielił informacji o grupach JGP, przez które rozliczane są hospitalizacje pacjentów z mielofibrozą. Ekspert wskazał [REDACTED]

[REDACTED] (Tab. 18).

Tab. 14 Założenia w modelu dotyczące liczby porad i hospitalizacji w przebiegu terapii mielofibrozy w okresie 12 tygodni.

	Pacjent odpowiadający na leczenie	Pacjent nie odpowiadający na leczenie
liczba porad ambulatoryjnych	■	■
liczba hospitalizacji	■	■

Tab. 15 Porady w programie lekowym.

	Pacjent odpowiadający na leczenie	Pacjent nie odpowiadający na leczenie przed wyłączeniem z programu lekowego
Liczba porad ambulatoryjnych w programie w 1 cyklu	1 inicjująca leczenie 3 związane z dostosowywaniem dawki	1 inicjująca leczenie 3 związane z dostosowywaniem dawki
Liczba porad w kolejnych cyklach		

* konserwatywnie założono, że częstsze porady wskazywane przez ekspertów klinicznych u pacjentów z brakiem odpowiedzi (patrz Tab. 14) będą realizowane w ramach poradni onkologicznej – tańsza porada

Tab. 16 Koszt porady ambulatoryjnej w poradni onkologicznej.⁴⁰

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa*	Koszt [zł]
5.30.00.0000001	W01 Świadczenie pohospitalizacyjne	4	41,76
5.30.00.0000002	W02 Świadczenie receptowe	1	10,44
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	36,54
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	73,08
5.30.00.0000013	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	13	135,72
5.30.00.0000014	W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu	17	177,48
5.30.00.0000015	W15 Świadczenie specjalistyczne 5-go typu	5	52,20
5.30.00.0000017	W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu	10	104,40
5.30.00.0000018	W18 Świadczenie specjalistyczne 8-go typu	22	229,68
Średni koszt porady onkologicznej (średnia arytmetyczna)			95,70

* 1 punkt = 10,44 zł (patrz Tab. 87)

Tab. 17 Koszt porady ambulatoryjnej w programie lekowym.⁴¹

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa*	Koszt [zł]
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	104

* 1 punkt = 52 zł

Tab. 18 Koszt hospitalizacji związanej z przebiegiem mielofibrozy.⁴²

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Mediana liczby dni hospitalizacji w 2014	Koszt grupy w 2014 [zł]
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

Tab. 19 Opinia ekspertów klinicznych dotycząca częstości wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji u pacjentów z mielofibrozą w zależności od odpowiedzi na leczenie.⁴³

	Porady ambulatoryjne	Hospitalizacje
Odpowiedź na leczenie*	■ ■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■ ■
Brak odpowiedzi na leczenie	■ ■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■ ■

* odpowiedź na leczenie była zdefiniowana jako zmniejszenie objętości śledziony o co najmniej 35% lub zmniejszenie długości śledziony o co najmniej 50%.

2.8.4 Koszt diagnostyki w programie lekowym

Koszt diagnostyki w programie lekowym będzie rozliczany ryczałtem. Nie jest obecnie znana wycena tego świadczenia.

W celu oszacowania kosztu diagnostyki przeanalizowano zapis programu dotyczący harmonogramu i rodzaju wykonywanych badań w programie lekowym.

Do wymienionych badań dopasowano koszty procedur, przez które te badania są rozliczane poza programem lekowym. Do wykonywanych procedur dopasowano odpowiednie świadczenia. Przy dopasowaniu świadczeń brano pod uwagę łączne wykonywanie badań zgodnie z harmonogramem.

Z uwagi na brak danych konieczne było wykonanie kilku założeń:

- 50% pacjentów będzie wymagać wykonania trepanobiopsji szpiku. Trepanobiopsja szpiku zgodnie z zapisem programu jest wymagana u pacjentów, u których nie wykonano tego badania w ostatnich 6 miesiącach;
- u pacjentów zostaną wykonane 3 zestawy badań związane z dostosowywaniem dawki

Oszacowanie kosztu diagnostyki w cyklu zamieszczone w Tab. 20 można uznać za konserwatywne biorąc pod uwagę, że w oszacowaniu uwzględniono badania które będą wykonywane tylko w pierwszym roku, tj. trepanobiopsja szpiku. Należy się również spodziewać, zmniejszenia badań związanych z dostosowaniem dawki w kolejnych latach programu. Koszt diagnostyki jest staty i nie podlega zmianie w kolejnych latach udziału w programie. Ponadto do wyceny wykorzystano koszt świadczeń ze specjalistycznej opieki ambulatoryjnej, której świadczenia uwzględniają w sobie koszt porady lekarskiej. W programie lekowym porada jest rozliczana jako odrębne świadczenie. Dodatkowo koszt trepanobiopsji szpiku został oszacowany na podstawie statystyki JGP dla S04, w ramach której mogą być realizowane i są realizowane inne dodatkowe badania poza trepanobiopsją szpiku.

Tab. 20 Oszacowanie kosztu diagnostyki w programie lekowym.

Opis	Przypisane świadczenie	Wycena punktowa	Koszt świadczenia [zł]	Liczba w roku	Koszt roczny [zł]	Koszt w cyklu [zł]
Porada 1 przy kwalifikacji do leczenia	W13 świadczenie specjalistyczne 3-go typu	13	135,72	1	135,72	-
Porada 2 monitorowanie	W13 świadczenie specjalistyczne 3-go typu	13	135,72	2	271,44	-
Porada 3 tylko morfologia i badania biochemiczne (dostosowywanie dawki)	W12 świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	73,08	3	219,24	-
Trepanobiopsja szpiku	Koszt JGP S04	-	776,63	0,5*	388,32	-
Suma					1014,72	233,36

* założono, że świadczenie dotyczy 50% pacjentów; 1 cykl=12 tygodni

Tab. 21 Harmonogram badań w programie lekowym wraz z przypisaniem badań z listy procedur ambulatoryjnych.

	Numer listy dla procedury ambulatoryjnej	Komentarz
Badania przy kwalifikacji		
[REDACTED]		
[REDACTED]	■	
[REDACTED]	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	
[REDACTED]	■	
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	■	
Monitorowanie		
[REDACTED]		
[REDACTED]	■	
[REDACTED]	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	
[REDACTED]	■	
[REDACTED]	■	

*

2.8.5 Koszty związane z transfuzją krwi

Odsetek pacjentów zależnych od transfuzji krwi przyjęto za wyniki badania COMFORTII (Tab 22). Zależność od transfuzji została zdefiniowana jako 3 transfuzje w okresie 12 tygodni po 2 jednostki.

Dane zostały zamieszczone w modelu przez jego autorów. Dane poddano korekcie ze względu na różnicę w wyjściowym odsetku pacjentów zależnych od transfuzji pomiędzy grupą stosujących ruksolitynib a grupą otrzymującą BAT, tj. 19,2% vs 26%.⁴ Opis szacowania zamieszczono również w dokumencie złożonym do NICE.⁴⁴

Tab. 2.2 Odsetek pacjentów zależnych od transfuzji w badaniu COMFORT II.⁴⁵

Tydzień leczenia	Odsetek pacjentów wymagających transfuzji [%]	
	Ruksolitynib	Najlepsza dostępna terapia
0	21,5	21,5
12	74,6	63,8
24	65,7	59,4
36	53,4	49,4
48	52,4	48,3
ponad 48 tygodni*	50,0	50,0

*założenie na podstawie danych o zmniejszeniu odsetka pacjentów zależnych od transfuzji do poziomu zbliżonego do obserwowanego w grupie BAT w dalszym okresie badania COMFORT II¹³

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych u pacjenta wymagającego przetoczenia krwi wykonuje [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]⁴⁶ Podanie odbywa się w ramach hospitalizacji jednodniowej. Tym samym [REDAKTOWANE] Oszacowanie kosztu jednej transfuzji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tab. 2.3 Koszty związane z transfuzją.^{47,48}

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Liczba punktów*	Koszt [zł]
5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	5	260,00
5.53.01.0000940	Przetoczenie koncentratu/ napromienianego koncentratu krwinek czerwonych	3,47	180,44
Średni koszt transfuzji: koszt hospitalizacji + [REDAKTOWANE] jednostki koncentratu krwinek czerwonych [zł]			[REDAKTOWANE]

* 1 punkt = 52 zł

2.8.6 Koszty powikłań splenomegalii

Roczna ryzyko wystąpienia powikłań splenomegalii

* Oszacowanie zamieszczone w modelu

Tab. 24 Roczne ryzyko wystąpienia powikłań splenomegalii.

Powikłanie	Odsetek pacjentów doświadczających powikłania wg ekspertów ⁴¹	Roczne ryzyko powikłania*
Splenektomia	■	■
Naświetlanie śledziony	■	■
Powikłania naczyniowe	■	■

* oszacowane jako $1 - (1 - p)^{(12/t)}$, gdzie p = ryzyko zdarzenia w życiu pacjenta (odsetek pacjentów z powikłaniem), t = średni czas życia, tj. 37,71 miesiąca (na podstawie rokowania dla IPSS wysokiego: 27 miesięcy (49% pacjentów) i pośrodkowego - 2,48 miesięcy (51% pacjentów) z publikacji Cervantes 2009⁴⁰)

Koszt zabiegu splenektomii

Założono, że koszt zabiegu splenektomii jest rozliczany w ramach grupy JGP: G42. Koszt zabiegu to 5 460 zł (Tab. 25).

Tab. 25 Koszt związany z wykonaniem splenektomii.⁴²

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Koszt grupy w 2014 [zł]
G42	5.51.01.0007042	Zabiegi śledziony	5 756,17

Koszt naświetlania śledziony

Założono, że u pacjentów wykonuje się średnio 7,5 seansu radioterapii. Założenie o partona wynikach z badania Elliot 1998 dla pacjentów ze splenomegalią w przebiegu mielofibrozy.⁴³

Tab. 26 Koszt hospitalizacji związanej z radioterapią.^{47,50}

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.52.01.0001440	Hospitalizacja do teleradioterapii	3	156,00
5.52.01.0001499	Hospitalizacja do teleradioterapii - w oddziale radioterapii/ onkologii klinicznej	5	260,00
Średni koszt hospitalizacji – średnia arytmetyczna			208,00
5.07.01.0000021	Teleradioterapia paliatywna	52	2 704,00
Średni koszt naświetlania śledziony przy założeniu średnio 7,5 seansów naświetlania			4 264,00

* 1 punkt = 52 zł

Koszt powikłań naczyniowych

Eksperti kliniczni wskazali zakrzepicę żylną, nadciśnienie wrotne, zakrzepicę żyły śledzionowej jako powikłania naczyniowe splenomegalii.⁴⁵

Koszt powikłań oszacowano poprzez uwzględnienie JGP z kodami ICD-10 związanymi z zakrzepicą żylną i jej powikłaniami (zator, zakrzep) oraz nadciśnieniem wrotnym. Oszacowano średni ważony koszt dla zakrzepicy a także nadciśnienia wrotnego na podstawie liczby hospitalizacji w 2014 roku. Ze względu na brak informacji o udziale nadciśnienia wrotnego w powikłaniach naczyniowych u pacjentów z mielofibrozą średni koszt powikłania naczyniowego wyznaczono jako średnią arytmetyczną kosztu zakrzepicy i nadciśnienia wrotnego (Tab. 27).

Tab. 27 Koszt powikłań naczyniowych oszacowany na podstawie danych ze statystyki JGP z 2014 roku.⁴²

Kod ICD-10	Nazwa ICD-10	Kod JGP	Nazwa JGP	Lb. hospitalizacji	Udział [%]	Średnia wartość grupy dla JGP (zł)
Zakrzepica żylna (w tym żyły śledzionowej) i jej powikłania						
I63.3	Zawał mózgu wywołany przez zakrzep tętnic mózgowych	A48	KOMPLEKSOWE LECZENIE UDARÓW MÓZGU > 7 DNI W ODDZIALE UDAROWYM	9878	15,6	8562,4
I63.0	Zawał mózgu wywołany przez zakrzep tętnic przedmózgowych	A48	KOMPLEKSOWE LECZENIE UDARÓW MÓZGU > 7 DNI W ODDZIALE UDAROWYM	844	1,3	8562,4
I63.4	Zawał mózgu wywołany przez zator tętnic mózgowych	A48	KOMPLEKSOWE LECZENIE UDARÓW MÓZGU > 7 DNI W ODDZIALE UDAROWYM	5992	9,5	8562,40
I63.3	Zawał mózgu wywołany przez zakrzep tętnic mózgowych	A49	UDAR MÓZGU - LECZENIE > 3 DNI	4011	6,3	4100,2
I63.4	Zawał mózgu wywołany przez zator tętnic mózgowych	A49	UDAR MÓZGU - LECZENIE > 3 DNI	1678	2,6	4100,20
I63.3	Zawał mózgu wywołany przez zakrzep tętnic mózgowych	A50	UDAR MÓZGU - LECZENIE	1751	2,8	1955,61
I63.4	Zawał mózgu wywołany przez zator tętnic mózgowych	A50	UDAR MÓZGU - LECZENIE	866	1,4	1955,61
I63.3	Zawał mózgu wywołany przez zakrzep tętnic mózgowych	A51	UDAR MÓZGU - LECZENIE TROMBOLITYCZNE > 7 DNI W ODDZIALE UDAROWYM	2744	4,3	12714,1

Kod ICD-10	Nazwa ICD-10	Kod JGP	Nazwa JGP	Lb. hospitalizacji	Udział [%]	Średnia wartość grupy dla JGP [zł]
I63.0	Zawał mózgu wywołany przez zakrzep tętnic przedmózgowych	A51	UDAR MÓZGU - LECZENIE TROMBOLITYCZNE > 7 DNI W ODDZIALE UDAROWYM	323	0,5	12714,1
I63.4	Zawał mózgu wywołany przez zator tętnic mózgowych	A51	UDAR MÓZGU - LECZENIE TROMBOLITYCZNE > 7 DNI W ODDZIALE UDAROWYM	2411	3,8	12714,10
I63.1	Zawał mózgu wywołany przez zator tętnic przedmózgowych	A51	UDAR MÓZGU - LECZENIE TROMBOLITYCZNE > 7 DNI W ODDZIALE UDAROWYM	176	0,3	12714,10
I26.9	Zator płucny bez wzmianki o ostrym sercu płucnym	D16	ZATOR PŁUCNY	11082	17,5	4147,87
I26.0	Zator płucny ze wzmianką o ostrym sercu płucnym	D16	ZATOR PŁUCNY	2507	4,0	4147,87
I80.2	Zapalenie i zakrzepowe zapalenie żył innych naczyń głębokich kończyn dolnych	E55	ZAKRZEPICA ŻYŁ GŁĘBOKICH	4039	6,4	2072,47
I80.3	Zapalenie i zakrzepowe zapalenie żył kończyn dolnych, nie określone	E55	ZAKRZEPICA ŻYŁ GŁĘBOKICH	1175	1,9	2072,47
I80.1	Zapalenie i zakrzepowe zapalenie żyły udowej	E55	ZAKRZEPICA ŻYŁ GŁĘBOKICH	862	1,4	2072,47
I82.8	Zator i zakrzep innych określonych żył	E78	INNE CHOROBY UKŁADU KRĄŻENIA < 1 R.Ż. ALBO < 18 R.Ż. Z PW	8	0,0	12342,12
I74.4	Zator i zakrzep tętnic kończyn, nie określony	Q02	ZABIEGI NACZYNIOWE W OBSZARZE BRZUSZNYM Z PW I REOPERACJE	105	0,2	13897,67
I74.3	Zator i zakrzep tętnic kończyn dolnych	Q03	ZABIEGI NACZYNIOWE W OBSZARZE BRZUSZNYM	227	0,4	9023,19
I74.5	Zator i zakrzep tętnicy biodrowej (wspólnej) (zewnątrznej) (wewnętrznej)	Q03	ZABIEGI NACZYNIOWE W OBSZARZE BRZUSZNYM	71	0,1	9023,19

Ruksolitynił (Jakavi®) w mielofibrozie – analiza ekonomiczna

Kod ICD-10	Nazwa ICD-10	Kod JGP	Nazwa JGP	Lb. hospitalizacji	Udział [%]	Średnia wartość grupy dla JGP (zł)
I74.0	Zator i zakrzep brzusznej części tętnicy głównej	Q03	ZABIEGI NACZYNIOWE W OBSZARZE BRZUSZNYM	57	0,1	9023,19
I74.3	Zator i zakrzep tętnic kończyn dolnych	Q11	ZABIEGI HYBRYDOWE W OBRĘBIE NACZYŃ OBWODOWYCH	70	0,1	16432,3
I74.5	Zator i zakrzep tętnicy biodrowej (wspólnej) [zewnątrznej] [wewnętrznej]	Q11	ZABIEGI HYBRYDOWE W OBRĘBIE NACZYŃ OBWODOWYCH	21	0,0	16432,3
I74.3	Zator i zakrzep tętnic kończyn dolnych	Q12	ZABIEGI NA TĘTNICACH KOŃCZYN DOLNYCH	1714	2,7	7616,85
I74.3	Zator i zakrzep tętnic kończyn dolnych	Q13	POMOSTOWANIE TĘTNIC OBWODOWYCH	112	0,2	10703,24
I74.2	Zator i zakrzep tętnic kończyn górnych	Q15	ZABIEGI W ZAKRESIE NACZYŃ POZACZASZKOWYCH I KOŃCZYN GÓRNYCH	692	1,1	6539,84
I80.9	Zapalenie i zakrzepowe zapalenie żył o nieokreślonym umiejscowieniu	Q15	ZABIEGI W ZAKRESIE NACZYŃ POZACZASZKOWYCH I KOŃCZYN GÓRNYCH	87	0,1	6539,84
I74.3	Zator i zakrzep tętnic kończyn dolnych	Q15	ZABIEGI W ZAKRESIE NACZYŃ POZACZASZKOWYCH I KOŃCZYN GÓRNYCH	25	0,0	6539,84
I74.3	Zator i zakrzep tętnic kończyn dolnych	Q16	INNE ZABIEGI NA NACZYNIACH	122	0,2	5109,17
I80.0	Zapalenie i zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych kończyn dolnych I80.1 Zapalenie i zakrzepowe zapalenie żyły udowej	Q22	ZAKRZEPOWE ZAPALENIE ŻYŁ - LECZENIE OPERACYJNE	3793	6,0	2636,48
I80.3	Zapalenie i zakrzepowe zapalenie żył kończyn dolnych, nie określone	Q22	ZAKRZEPOWE ZAPALENIE ŻYŁ - LECZENIE OPERACYJNE	338	0,5	2636,48
I80.9	Zapalenie i zakrzepowe zapalenie żył o nieokreślonym umiejscowieniu	Q22	ZAKRZEPOWE ZAPALENIE ŻYŁ - LECZENIE OPERACYJNE	159	0,3	2636,48

Kod ICD-10	Nazwa ICD-10	Kod JGP	Nazwa JGP	Lb. hospitalizacji	Udział [%]	Średnia wartość grupy dla JGP [zł]
I80.8	Zapalenie i zakrzepowe zapalenie żył o innym umiejscowieniu	Q22	ZAKRZEPOWE ZAPALENIE ŻYŁ - LECZENIE OPERACYJNE	105	0,2	2636,48
I80.2	Zapalenie i zakrzepowe zapalenie żył innych naczyń głębokich kończyn dolnych	Q22	ZAKRZEPOWE ZAPALENIE ŻYŁ - LECZENIE OPERACYJNE	79	0,1	2636,48
I80.0	Zapalenie i zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych kończyn dolnych I80.1Zapalenie i zakrzepowe zapalenie żyły udowej	Q24	OPERACJE ŻYŁA - KÓW BEZ SAFENEKTOMII	68	0,1	615,17
I74.3	Zator i zakrzep tętnic kończyn dolnych	Q41	ZABIEGI ENDOWASKULARNE - 1. GRUPA	136	0,2	4883,66
I74.3	Zator i zakrzep tętnic kończyn dolnych	Q42	ZABIEGI ENDOWASKULARNE - 2. GRUPA	164	0,3	7133,75
I74.3	Zator i zakrzep tętnic kończyn dolnych	Q43	ZABIEGI ENDOWASKULARNE - 3. GRUPA	75	0,1	9234,38
I74.3	Zator i zakrzep tętnic kończyn dolnych	Q44	ZABIEGI ENDOWASKULARNE - 4. GRUPA	54	0,1	10754,23
I80.2	Zapalenie i zakrzepowe zapalenie żył innych naczyń głębokich kończyn dolnych	Q45	ZABIEGI ENDOWASKULARNE - 5. GRUPA	14	0,0	9755,38
I26.9	Zator płucny bez wzmianki o ostrym sercu płucnym	Q45	ZABIEGI ENDOWASKULARNE - 5. GRUPA	21	0,0	9755,38
I74.3	Zator i zakrzep tętnic kończyn dolnych	Q46	ZABIEGI ENDOWASKULARNE - 6. GRUPA	12	0,0	12356,53
I74.3	Zator i zakrzep tętnic kończyn dolnych	Q47	ZABIEGI ENDOWASKULARNE - 7. GRUPA	41	0,1	13035,93
I80.0	Zapalenie i zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych kończyn dolnych I80.1Zapalenie i zakrzepowe zapalenie żyły udowej	Q66	CHOROBY NACZYŃ	2174	3,4	2372,95

Kod ICD-10	Nazwa ICD-10	Kod JGP	Nazwa JGP	Lb. hospitalizacji	Udział [%]	Średnia wartość grupy dla JGP [zł]
I80.8	Zapalenie i zakrzepowe zapalenie żył o innym umiejscowieniu	Q66	CHOROBY NACZYŃ	1236	2,0	2372,95
I74.3	Zator i zakrzep tętnic kończyn dolnych	Q66	CHOROBY NACZYŃ	640	1,0	2372,95
I87.0	Zespół pozakrzepowy	Q66	CHOROBY NACZYŃ	619	1,0	2372,95
Średnia ważona liczbą hospitalizacji w 2014						5772,34
Nadciśnienie wrotne						
K76.6	Nadciśnienie wrotne	G17	PRZEWLEKŁE CHOROBY WĄTROBY Z PW > 5 DNI	366	81	5165,39
K76.6	Nadciśnienie wrotne	G18 B	PRZEWLEKŁE CHOROBY WĄTROBY BEZ PW < 18 R. Ż.	85	19	1978,87
Średnia ważona liczbą hospitalizacji w 2014						4564,83
Średnia arytmetyczna dla zakrzepicy i nadciśnienia wrotnego*						5168,58

* Średnia arytmetyczna z uwagi na brak danych o odsetku hospitalizacji z powodu nadciśnienia wrotnego w populacji pacjentów z mielofibrozą i powikłaniami naczyniowymi

2.8.7 Koszt leczenia ostrej białaczki szpikowej

Koszty leczenia ostrej białaczki szpikowej obliczono jako koszt hospitalizacji oraz koszt chemioterapeutyków (Tab. 28). Oszacowania i opis założeń zamieszczono w dalszej części rozdziału.

Tab. 28 Zestawienie kosztów ponoszonych w przebiegu leczenia ostrej białaczki szpikowej.

Nazwa kosztu	Koszt [zł]
Koszt JGP: intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 rż.	29 739,30
Terapia inicjująca remisję	3 586,39
Terapia konsolidująca remisję	2 937,68
Średni koszt procedury przeszczepu szpiku*	119 860,33
Terapia kondycjonująca przed przeszczepem*	5 372,45
Koszt leczenia ostrej białaczki szpikowej	█

46

Schemat leczenia przyjęto za opinią ekspertów klinicznych, tj. daunorubicyna, arabinozyd cytozyny oraz kladrybina.⁴⁶ Dawkowanie leków w schemacie jest zgodne z wytycznymi PUO dla schematu indukującego DAC opracowanego przez Polską Grupę ds. Lecze-

nia Białaczek u Dorostych. Zgodnie ze schematem DAC daunorubicynę stosuje się przez 3 dni w dawce 60 mg/m² w połączeniu z arabinozydem cytozyny przez 7 dni w dawce 200 mg/m² oraz kladrybinę w dawce 5mg/m² przez 5 dni. Wszystkie leki podawane są we wlewie dożylnym. Zalecenia PUO wyróżniają oprócz leczenia indukującego remisję, konsolidację remisji oraz dodatkowo u niektórych przeszczep szpiku z wcześniejszym kondycjonowaniem. Obecne wytyczne PUO nie zalecają stosowania leczenia podtrzymującego jako rutynowego.⁵¹ Biorąc pod uwagę powyższe oraz wiek pacjentów założono, że wszyscy pacjenci, u których nie planuje się przeszczepu szpiku, będą poddani obserwacji.

Leczenie konsolidujące remisję to dwa cykle arabinozydu cytozyny w średnich dawkach (arabinozyd cytozyny 1,5 g/m² co 12 godzin w 1., 2 i 3. dniu).⁵¹

Założono, że leczenie indukujące remisję oraz leczenie konsolidujące będzie wykonane w ramach JGP S01: Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż (Tab. 30).

Zgodnie z zaleceniami Polskiej Unii Onkologii (PUO) po leczeniu konsolidującym u niektórych pacjentów wykonuje się przeszczep poprzedzony zazwyczaj terapią kondycjonującą o zredukowanej intensywności (RIC, ang. *reduced intensity conditioning*).⁵¹

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych odsetek pacjentów z ostrą białaczką szpikową w przebiegu mielofibrozy, u których wykonuje się przeszczep szpiku wynosi ██████⁵¹

Terapia kondycjonująca przed przeszczepem to podawanie busulfanu w dawce 4 mg/kg m.c. przez 2 dni oraz fludarabiny w dawce 30 mg/kg m.c. przez 6 dni. Dawkowanie określono na podstawie schematu RIC stosowanego w badaniu Mohty 2005⁵², które zacytowano w polskiej publikacji Wierzbowska 2013.⁵² Z uwagi na brak tymoglobuliny na liście refundacyjnej założono, że jej koszt jest uwzględniony w koszcie procedury przeszczepu szpiku.

Koszt procedury przeszczepienia szpiku oszacowano na podstawie danych NFZ o wystąpieniu poszczególnych typów przeszczepów. Oszacowanie zamieszczono w Tab. 31.

Zgodnie z obecnymi wytycznymi PUO nie jest konieczne rutynowe stosowanie profilaktyki względem ośrodkowego układu nerwowego. Z uwagi na brak możliwości określenia odsetka pacjentów wymagających takiego leczenia zrezygnowano z szacowania tego kosztu. Podjęto taką decyzję z uwagi, że ryzyko wystąpienia ostrej białaczki szpikowej nie różniło się między ruksolitynibem a BAT.

Tab. 29 Koszt leków w terapii inicjującej remisję, konsolidującej remisję, kondycjonującej przed przeszczepem.

Lek	Dawkowanie	Dawka całkowita [mg]	Koszt mg substancji/osobodnia hospitalizacji [zł]*	Koszt [zł]
Terapia inicjująca remisję				
arabinozyd cytozyny	200 mg/m ² codziennie przez 7 dni	2576	0,0887	228,49
daunorubicyna	60 mg/m ² codziennie przez 3 dni	331,2	2,9440	975,05
kladrybina	5 mg/m ² codziennie przez 5 dni	46	51,8010	2382,85
Koszt całkowity terapii inicjującej				3586,39
Terapia konsolidująca remisję				
arabinozyd cytozyny - 1 cykl (arabinozyd w średniej dawce)	1,5 g/m ² co 12 godzin przez 3 dni	16560	0,0887	1468,84
arabinozyd cytozyny - 2 cykl (arabinozyd w średniej dawce)	1,5 g/m ² co 12 godzin przez 3 dni	16560	0,0887	1468,84
Koszt całkowity terapii konsolidującej remisję				2937,68
Terapia kondycjonująca przed przeszczepem				
busulfan	4 mg/kg m.c. przez 2 dni	576	5,806	3344,31
fludarabina	30 mg/m ² przez 6 dni	331,2	6,124	2028,14
Koszt całkowity terapii kondycjonującej				5372,45

* oszacowanie kosztu mg substancji czynnej zamieszczono w rozdziale 7.3

Tab. 30 Koszt hospitalizacji dla leczenia ostrej białaczki szpikowej w przebiegu mielofibrozy.⁴²

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Koszt grupy w 2014 [zł]
S01	5.51.01.001.6001	Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 rż.	29739,30

Tab. 31 Koszt procedury przeszczepu szpiku.⁴²

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Liczba hospitalizacji w 2014	Udział*	Koszt grupy w 2014 [zł]
S21	5.51.01.0016021	Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych	879	61,4%	53 272,49
S22	5.51.01.0016022	Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA	153	10,7%	134 045,80
S23	5.51.01.0016023	Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego	400	27,9%	260 761,15
Średni koszt procedury przeszczepu szpiku					119 860,33

*udział w hospitalizacjach w 2014 dla grup S21-23.

2.8.8 Koszty działań niepożądanych stopnia 3. lub 4.

Mimo, że w scenariuszu podstawowym założono odsetki pacjentów stosujących BAT za opinią polskich ekspertów, częstość występowania działań niepożądanych uzyskano z badania COMFORT II (Tab. 32). Decyzja o zastosowaniu polskich danych o strukturze udziału leków w leczeniu pacjentów z mielofibrozą wynikała z próby ujęcia polskich kosztów BAT. Zmiana struktury BAT może wpłynąć na częstość występowania działań niepożądanych, jednak należy się spodziewać, że zmiana ta nie będzie duża. Przy zbliżonym występowaniu działań niepożądanych jak w badaniu COMFORT II oraz małej populacji pacjentów z mielofibrozą szacowanie liczby działań niepożądanych na podstawie opinii ekspertów jest obarczone błędem. Trudno przewidzieć, czy pacjenci w Polsce doświadczają większej, czy mniejszej częstości działań niepożądanych. Niektóre leki stosowane w badaniu COMFORT II nie są stosowane w leczeniu mielofibrozy w Polsce, jednak leki te były stosowane przez niewielki odsetek chorych (porównaj Tab. 12 i Tab. 47). Należy również zauważyć, że znacznie większy odsetek pacjentów w Polsce stosuje hydroksymocznik w porównaniu do populacji z COMFORT II (70% vs 55,9%). Na tej podstawie założono, że częstość działań niepożądanych w populacji polskich pacjentów z mielofibrozą leczonych BAT będzie taka jak obserwowana w badaniu COMFORT II. Ze względu na większą częstość stosowania hydroksymocznika w Polsce istnieje możliwość, że częstość działań niepożądanych jest większa niż w badaniu COMFORT II. W takim przypadku założenie o takiej samej częstości działań niepożądanych dla polskiego BAT jak w badaniu COMFORT II jest założeniem konserwatywnym.

Odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji uzyskano po konsultacji z ekspertami klinicznymi (Tab. 33).⁴⁵

Zestawienie oszacowanych kosztów uwzględnionych w analizie działań niepożądanych zamieszczono w zamieszczono w Tab. 33.

Tab. 32 Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3. lub 4. na podstawie badania COMFORT II.1

Działanie niepożądane	Odsetek pacjentów z działaniem niepożądanym stopnia 3. lub 4. [%]	
	Ruksolitynib	Najlepsza dostępna terapia
neutropenia	0	0
zmęczenie	0,68	0
nudności/wymioty	0,7	0
biegunka	1,4	0
anemia	11	4,1
trombocytopenia	7,5	4,1
zapalenie płuc	1,4	4,1
astenia	1,4	1,4
zapalenie jamy ustnej	1,4	0

Tab. 33 Koszt hospitalizacji wynikającej z działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia po uwzględnieniu odsetka pacjentów hospitalizowanych.

Działanie niepożądane	Koszt hospitalizacji [zł]	Odsetek pacjentów z działaniem niepożądanym stopnia 3. lub 4. wymagających hospitalizacji [%]*	Koszt hospitalizacji po uwzględnieniu odsetka pacjentów hospitalizowanych [zł]
neutropenia	zrezygnowano z szacowania kosztu, z uwagi na brak zdarzeń w badaniu COMFORT II		
zmęczenie	0,00	■	■
nudności/wymioty	1 460,93	■	■
biegunka	1 460,93	■	■
anemia	1 048,14	■	■
trombocytopenia	944,58	■	■
zapalenie płuc	2 661,12	■	■
astenia	0,00	■	■
zapalenie jamy ustnej	929,32	■	■

* na podstawie opinii ekspertów klinicznych⁴⁶

2.B.B.1.1 Anemia

Hospitalizacja pacjenta z anemią 3 (stężenie Hb 8-6,5 g/dl) lub 4. (stężenie Hb <6,5 g/dl) stopnia wykonywana jest w ramach grupy JGP: zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni, podczas której zostają wykonane badania a także zostaje podane leczenie (Tab. 34).⁴² Do kosztu hospitalizacji doliczono koszt terapii erytropoet-

yną znajdującą się na wykazie leków stosowanych w terapii wspomagającej leczenie nowotworów oraz koszt koncentratu krwinek czerwonych. Założono, że pacjentom zostaną przetoczone 2 jednostki koncentratu krwinek czerwonych jak przy transfuzji krwi, ze względu na brak danych dotyczących liczby przetaczanych koncentratów.

W Tab. 37 zamieszczono opis sposobu dawkowania darbepoetyny, epoetyny alfa i beta na podstawie charakterystyki produktów leczniczych. Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym preparaty epoetyny alfa i beta oraz darbepoetyny mogą być stosowane u pacjentów otrzymujących chemioterapię z niedokrwistością, tzn. stężeniem Hb ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l),^{55,56,57}

Założono, że terapia erytropoetyną będzie dotyczyła 6% pacjentów i trwała 6-tygodni za Wojtukiewicz 2009.⁵⁴

Koszt 6-tygodniowej terapii erytropoetyną wyniósł 6 172,39zł (Tab. 85).

Po uwzględnieniu założenia o leczeniu erytropoetyną 6% pacjentów, kosztu hospitalizacji oraz podania koncentratu krwinek czerwonych leczenie anemii kosztuje NFZ 1042,44 zł/pacjenta (Tab. 36).

Tab. 34 Koszt hospitalizacji związanej z wystąpieniem anemii.⁴²

Kod JGP	Kod produktu	Nazwa grupy	Koszt grupy w 2014 [zł]
S07	5.51.01.0016007	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	311,22

Tab. 35 Koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych.⁴⁸

Kod	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.53.01.0000940	Przetoczenie koncentratu/krwinek czerwonych	3,47	180,44

* 1 punkt = 52 zł

Tab. 36 Koszt leczenia anemii.

Nazwa kosztu	Koszt [zł]
hospitalizacja	311,22
koszt przetoczenia 2 koncentratów krwinek czerwonych	360,88
erytropoetyna	370,34*
suma	1042,44

* koszt 6-tygodniowej terapii dla 6% pacjentów

Tab. 37 Dawkowanie erytropoetyń zgodnie z ChPL. 55,5457

Epoetyna alfa	<p>Podawanie podskórne.</p> <p>Dawka początkowa: 150 j.m./kg m.c. 3x w tygodniu lub 450 j.m./kg m.c. raz w tygodniu.</p> <p>Jeśli po 4 tygodniach stężenie Hb zwiększy się o ≥ 1 g/dl ($>0,62$ mmol/l) lub liczba retikulocytów zwiększy się o $\geq 40\ 000/\mu\text{l}$ względem wartości wyjściowych należy utrzymać dawkę początkową. Gdy stężenie Hb zwiększy się o < 1 g/dl ($<0,62$ mmol/l) lub liczba retikulocytów zwiększy się o mniej niż $40\ 000/\mu\text{l}$ w stosunku do wartości wyjściowych należy zwiększyć dawkę do 300 j.m./kg m.c. 3x w tygodniu. Jeśli po kolejnych 4 tygodniach leczenia dawką 300 j.m./kg 3x w tygodniu stężenie Hb zwiększy się o ≥ 1 g/dl ($\geq 0,62$ mmol/l) lub liczba retikulocytów zwiększy się o $\geq 40\ 000$ komórek/μl, należy utrzymać stosowanie dawki 300 j.m./kg m.c. 3x w tygodniu. Jeśli jednak stężenie Hb zwiększy się o < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) i liczba retikulocytów zwiększy się o $< 40\ 000$ komórek/μl względem wartości wyjściowych należy przerwać leczenie epoetyną alfa.</p> <p>Jeśli stężenie hemoglobiny wzrasta o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc lub jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę o około 25 do 50%. Jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy przerwać leczenie aż do zmniejszenia się do poziomu poniżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) i następnie ponownie rozpocząć leczenie epoetyną alfa w dawce o 25% mniejszej od poprzedniej dawki.</p> <p>Założono, że dawka tygodniowa będzie wynosić 450 j.m./kg m.c. Na potrzeby oszacowania kosztów przyjęto, że średnia masa pacjenta będzie wynosić 72 kg.</p>
Epoetyna beta	<p>Podawanie podskórne.</p> <p>Dawka początkowa to 30 000 j.m. na tydzień podawane w jednorazowym wstrzyknięciu lub podzielone na kilka podań.</p> <p>Jeśli po 4 tygodniach stężenie Hb zwiększy się o ≥ 1 g/dl ($>0,62$ mmol/l) względem wartości wyjściowej należy utrzymać dawkę początkową. Jeśli jednak stężenie Hb zwiększy się o < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) względem wartości wyjściowej należy przerwać leczenie epoetyną beta.</p> <p>Dawka maksymalna nie powinna przekraczać 60 000 j.m.</p> <p>Jeśli stężenie hemoglobiny wzrasta o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc lub jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę o około 25 do 50%. Jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy przerwać leczenie aż do zmniejszenia się do poziomu poniżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) i następnie ponownie rozpocząć leczenie epoetyną beta w dawce o 25% mniejszej od poprzedniej dawki.</p> <p>Założono, że średnia tygodniowa dawka będzie wynosić 30 000 j.m.</p>
Darbopoetyna	<p>Podawanie podskórne. Leczenie należy kontynuować przez 4 tygodnie od zakończenia chemioterapii.</p> <p>Dawka początkowa to 500 μg (6,75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c.) raz na 3 tygodnie lub 2,25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c. raz w tygodniu.</p> <p>Jeśli cel leczenia został osiągnięty lub stężenie Hb wzrosło w okresie 4 tygodni o ≥ 2 g/dl (1,25 mmol/l) należy zmniejszyć dawkę o 25-50%. Jeśli stężenie Hb zwiększy się > 13 mg/dl należy przerwać leczenie do zmniejszenia stężenia Hb do 12 mg/dl. Należy wznowić leczenie dawką zmniejszoną o 25%.</p> <p>W przypadku braku osiągnięcia zadowalających efektów leczenia darbopoetyną po 9 tygodniach terapii należy przerwać leczenie.</p> <p>Założono, że u pacjenta po okresie 3 tygodni dawka zostanie zmniejszona o 25%, tj. założony schemat leczenia w okresie 6 tygodni to 500 μg mg w okresie pierwszych 3 tygodni i 375 μg w okresie kolejnych 3 tygodni.</p>

2.B.B.1.2 Biegunka, wymioty, nudności

Uznano, że biegunka, nudności i wymioty stopnia III lub IV wymagają hospitalizacji. Założenie o leczeniu biegunki, nudności i wymiotów w ramach hospitalizacji wiąże się z

wystąpieniem konieczności nawodnienia pacjenta. Koszt hospitalizacji oszacowano jako koszt grupy K26 (Tab. 38).

Tab. 38 Koszt hospitalizacji i leczenia biegunki, wymiotów, nudności.⁴²

Kod JGP	Kod produktu	Nazwa grupy	Koszt grupy w 2014 [zł]
K26	5.51.01.0010026	ZABURZENIA WODNO-ELEKTROLITOWE	1460,93

2.B.B.1.3 Trombocytopenia

Koszt leczenia pacjenta z trombocytopenią 3 lub 4 stopnia oszacowano jako koszt JGP S07 oraz koszt przetoczenia 5 jednostek koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej.

Liczbę przetoczonych jednostek koncentratu płytek krwi określono na podstawie zaleceń Polskiej Unii Onkologii. Zgodnie z wytycznymi pacjentom z trombocytopenią podaje się 4-6 jednostek.⁵⁹

Tab. 39 Koszt koncentratu krwinek płytkowych.⁴⁸

Kod produktu	Nazwa	Wycena punktowa*	Koszt [zł]
5.53.01.0000943	Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej	1,74	90,48

* 1 punkt = 52 zł; ** zgodnie z zaleceniami PUO pacjentom z trombocytopenią podaje się 4-6 jednostek koncentratu płytek krwi, tym samym założono, że średnio pacjent otrzyma 5 jednostek.

Tab. 40 Koszt hospitalizacji związanej z wystąpieniem trombocytopenii.⁴²

Kod JGP	Kod produktu	Nazwa grupy	Koszt grupy w 2014 [zł]
S07	5.51.01.0016007	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	311,22

Tab. 41 Koszt leczenia trombocytopenii.

Nazwa kosztu	Koszt [zł]
hospitalizacja	311,22
koszt przetoczenia 5 koncentratów krwinek płytkowych	452,40
suma	763,62

2.8.8.1.4 Zapalenie płuc

Założono, że koszt zapalenia płuc zostanie oszacowany na podstawie udziału trzech JGP w leczeniu zapalenia płuc (średnia ważona). Dane zawarto w Tab. 42.

Tab. 42 Koszt leczenia zapalenia płuc.⁴²

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Liczba hospitalizacji w 2014	Udział [%]*	Koszt grupy w 2014 [zł]
D18	5.51.01.0004018	Zapalenie płuc nietypowe, wirusowe	41103	51,3%	3 735,91
D47	5.51.01.0004047	Zapalenie płuc z powikłaniami	12190	15,2%	1 968,56
D48	5.51.01.0004048	Zapalenie płuc bez powikłań	26813	33,5%	1 328,37
Średni koszt leczenia zapalenia płuc – średnia ważona [zł]					2 661,12

* udział w hospitalizacjach dla grup D18 i D47-48.

2.8.8.1.5 Zapalenie jamy ustnej

Założono, że koszt leczenia zapalenia jamy ustnej będzie odpowiadał kosztowi dla grupy JGP C57 (Tab. 43).⁴²

Konieczność hospitalizacji jest wynikiem utrudnienia tradycyjnego odżywiania i nawadniania, które obserwuje się przy zapaleniu jamy ustnej stopnia III i IV.³⁹

Tab. 43 Koszt leczenia zapalenia jamy ustnej.⁴²

Kod JGP	Kod produktu	Nazwa grupy	Koszt grupy w 2014 [zł]
C57	5.51.01.0003057	Inne choroby gardła, uszu i nosa	929,32

2.8.9 Koszt opieki paliatywnej

Koszt świadczeń w opiece paliatywnej obliczono na podstawie kontraktów 7 ośrodków z losowo wybranych województw (patrz aneks Tab. 86). Założono, że każdy pacjent w stanie terminalnym zostanie objęty opieką hospicyjną w ramach opieki domowej lub opieki stacjonarnej. Odsetek pacjentów korzystających z opieki hospicyjnej domowej i stacjonarnej pochodził ze sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca z 2012 roku.⁴⁰ Pominięto opiekę paliatywną w formie porad w poradni opieki paliatywnej, gdyż zgodnie z informacją w sprawozdaniu opieka ta dotyczy pacjentów nie będących w fazie terminalnej. Brano pod uwagę dane dla dorosłych pacjentów. Założono, że każdy pacjent w stanie terminalnym zostanie objęty opieką hospicyjną.

Koszty opieki w hospicjum stacjonarnym obliczono dla pacjentów żywionych w tradycyjny sposób, z uwagi na trudność określenia odsetka pacjentów wymagających żywienia dojelitowego oraz pozajelitowego. Oszacowany średni koszt opieki paliatywnej to 3229,36 zł (Tab. 44).

Tab. 44 Koszt opieki paliatywnej na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok 2012.⁶⁰

Świadczenie	Liczba osobodni w 2012	Liczba pacjentów objętych opieką	Średnia liczba osobodni na pacjenta	Odszetek pacjentów korzystających ze świadczeń w 2012 roku [%]	Średni koszt dla jednego pacjenta [zł]*
Domowa opieka hospicyjna	31183	627	49,73	61,77	2130,93
Opieka stacjonarna	8902	388	22,94	38,23	5004,13
Średni koszt opieki paliatywnej w fazie terminalnej ważony udziałem korzystających z danej formy opieki					3229,36

* oszacowany jako średnia liczba osobodni na pacjenta pomnożona razy koszty osobodni (Tab. 45)

Tab. 45 Wycena świadczeń w opiece paliatywnej.⁶¹

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Jednostka	Wycena*
5.15.00.0000075	Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	osobodzień	218,14
5.15.00.0000002	Świadczenia w hospicjum domowym	osobodzień	42,85

* na podstawie kontraktów 7 ośrodków z losowo wybranych województw (Tab. 86)

2.9 Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTM w scenariuszu podstawowym koszty dyskontowano przy stopie dyskontowej 5%, a efekty zdrowotne przy stopie dyskontowej 3,5%

W analizie wrażliwości przedstawiono inne zalecane warianty dyskontowania:

- 5%-towa stopa dyskontowa zarówno dla kosztów, jak i efektów zdrowotnych,
- brak dyskontowania zarówno kosztów, jak i efektów zdrowotnych (stopa 0%),
- 5%-towa stopa dyskontowa dla kosztów oraz 0% dla efektów zdrowotnych.

2.10 Walidacja modelu

2.10.1 Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono pomyślnie walidację wewnętrzną modelu, polegającą na sprawdzeniu uzyskiwanych wyników w przypadku podstawiania szczególnych wartości parametrów

(m.in.: wartości zerowe kosztów i prawdopodobieństw, te same wartości dla gałęzi interwencji i komparatora).

2.10.2 Walidacja konwergencji

Podjęto próbę wykonania walidacji konwergencji. Odnaleziono analizy ekonomiczne: kanadyjskie (pCODR i Ougari 2012), brytyjska (NICE), australijska (PBAC) i irlandzka (NCPE) zostały wykonane za pomocą tego samego modelu, co analiza zamieszczona w tym dokumencie. Różnice dotyczyły parametrów wejściowych, głównie kosztów. W dokumentacji NICE,⁷³ PBAC,⁷⁴ NCPE,⁷⁵ pCODR⁷⁵ nie zamieszczono pełnego wykazu danych wejściowych. We wszystkich analizach podmiot odpowiedzialny wykorzystał dane o poprawie przeżycia pacjentów z odpowiedzią na leczenie z badania I/II fazy. Dodatkowo dokumenty złożone do NICE zostały zaktualizowane o nieopublikowane dane z badania COMFORT II, jednak wartość HR została zaczerniona. Zidentyfikowano również 2 inne modele. Jeden z nich opisano w dwóch abstraktach konferencyjnych z 2015 roku.^{72a2} Z uwagi na ograniczony opis dokładna analiza struktury nie jest możliwa. Odnaleziono również dokumentację szkockiej agencji HTA opisującej model złożony przez podmiot odpowiedzialny jako model symulacji z dyskretnymi zdarzeniami (DES, ang. *discrete event simulation*). W modelu DES uzyskiwany efekt zdrowotny jest większy niż w przypadku modeli Markowa.

Należy podkreślić, że wszystkie analizy złożone przez podmiot odpowiedzialny a także opublikowane w postaci abstraktów konferencyjnych zostały wykonane w dożywočním horyzoncie czasowym.

Założenia analiz bardziej szczegółowo porównano w rozdziale 5.3.

2.10.3 Walidacja zewnętrzna

Nie odnaleziono badań porównujących przeżywalność pacjentów w zależności od występowania odpowiedzi na leczenie poza opisanymi w analizie ekonomicznej. Przeżywalność pacjentów z mielofibrozą przyjęto za długookresowym badaniem Cervantes 2009.²² Tym samym model do brze odzwierciedla długość okresu leczenia.

2.11 Analiza wrażliwości

Analiza wrażliwości będzie miała charakter deterministyczny (prosta jednokierunkowa). Analizowane scenariusze wraz z założeniami wymieniono poniżej.

Zmiana stóp dyskontowych (zakres zgodnie z wytycznymi AOTM).
--

Analiza ze skorygowaną wartością HR dla odpowiedzi na leczenie na podstawie wyników badania I/II fazy wykonaną na potrzeby analizy NICE, korektę wykonano, gdyż wartość z publikacji z badania I/II fazy dotyczyła porównania pacjentów z 50% z mniej-
--

szaniem długości śledziony z pacjentami ze zmniejszeniem długości śledziony <25% [Tab. 46] ⁴⁴
Zaprzestanie leczenia następowało po pierwszych 48 tygodniach leczenia bez odpowiedzi na terapię, co odpowiadało danym dotyczącym skuteczności uzyskiwanym w tym okresie w badaniu COMFORT II
Zmiana wartości użyteczności dla stanu odpowiedź i brak odpowiedzi na leczenie na wartości występujące w populacji pacjentek z nowotworem piersi z przerzutami z dokumentacji NICE ²⁰ (Tab. 48). Zmiana ze względu na brak uwzględnienia objawów typowych dla mielofibrozy w tym zmęczenia i swędzenia w użyteczności zmapowanej z kwestionariusza EORTC QLQ-C30, co zostało opisane przez NICE na str. 48. ⁷⁹ Zgodnie z danymi jakość życia pacjentów z mielofibrozą jest taka sama lub gorsza jak pacjentów z innymi nowotworami. ⁸⁵ Dodatkowo zleceniodawca wskazywał na znaczny odsetek brakujących wyników dla kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (patrz strona 156 analizy złożonej do NICE). ⁴⁴ Zgodnie z opinią wyrażoną przez NICE w dokumencie najbardziej odpowiednie wartości użyteczności znajdują się pomiędzy wartościami uzyskanymi w grupie pacjentek z nowotworem piersi a wartościami zmapowanymi z badania (NICE, str. 48 ⁷⁹)
Zmiany struktury BAT z polskiej na występującą w badaniu COMFORT II (Tab. 47), założono, że leki nie stosowane w Polsce w leczeniu mielofibrozy nie generują kosztów
Zmiana częstości zaprzestania leczenia ruksolitynibem z 3-letniego okresu badania I/II fazy na dane z przedłużonej fazy badania COMFORT II (ok. 2-letni okres), patrz Tab. 49
Skrócono horyzont analizy do 15 lat z uwagi na konieczność ekstrapolacji danych z 3-letniego okresu obserwacyjnego na horyzont dożywności.

Tab. 46 Hazard względny dotyczący przeżycia całkowitego w zależności od występowania odpowiedzi na leczenie – analiza wrażliwości.¹³

	Hazard względny	
	Scenariusz podstawowy	Analiza wrażliwości: oszacowanie na potrzeby analizy NICE z badania I/II fazy
Odpowiedź na leczenie jako zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$	0,29	0,3
Brak odpowiedzi na leczenie	1	1

Tab. 47 Struktura BAT z badania COMFORT II.

Lek	Odsetek pacjentów stosujących lek	Koszt 28-dniowej terapii [zł]*
Hydroksymocznik	55,9%	31,89 (33,23)
Anagrelid	6,7%	1 625,70
Prednizon	10,6%	20,01 (26,62)
Metylprednizolon	3,4%	9,41 (15,23)
Prednizolon	1,1%	29,54 (38,50)
Erytropoetyna	10,1%	4 220,23
Talidomid	2,8%	449,90
Lenalidomid	2,8%	0
Merkaptopuryna	1,1%	93,84
Tioguanina	2,2%	5 733,25
Danazol	6,1%	108,70 (112,19)
Pegasys	1,7%	0
Melfalan	2,8%	156,88
Kwas acetylosalicylowy	2,8%	0,00 (4,01)
Cytarabina	1,1%	24,84
Kolchicina	0,6%	0
Exjade	0,6%	0
Kwas foliowy	1,1%	0,00 (1,88)
Lizynian kwasu acetylosalicylowego	1,1%	0
Interferon	1,1%	511,20

* w nawiasie podano koszt terapii 28-dniowej z perspektywy wspólnej, jeśli występowała różnica między kosztem z perspektywy płatnika

Tab. 48 Użyteczności stanów zdrowia – analiza wrażliwości.²⁰

Stan zdrowia	Użyteczność
zmniejszenie objętości śledziony o < 10% i występowanie objawów konstytutywnych (CS)	0,446
zmniejszenie objętości śledziony o ≥ 10%, < 25% i występowanie CS	0,446
zmniejszenie objętości śledziony o ≥ 25%, < 35% i występowanie CS	0,446
zmniejszenie objętości śledziony o ≥ 35%, < 50% i występowanie CS	0,823
zmniejszenie objętości śledziony o ≥ 50% i występowanie CS	0,823
zmniejszenie objętości śledziony o < 10% i brak CS	0,446
zmniejszenie objętości śledziony o ≥ 10%, < 25% i brak CS	0,446
zmniejszenie objętości śledziony o ≥ 25%, < 35% i brak CS	0,446
zmniejszenie objętości śledziony o ≥ 35%, < 50% i brak CS	0,823
zmniejszenie objętości śledziony o ≥ 50% i brak CS	0,823

Tab. 49 Odsetek zaprzestających leczenia ruksolitynibem w okresie ponad 48 tygodni w badaniu COMFORT II – analiza wrażliwości.

Czas obserwacji	Od początku badania do 151 tygodnia	Od początku badania do 48 tygodnia	Od 48 tygodnia do 151 tygodnia (103 tygodnie*)	Roczna częstość zaprzestania leczenia w okresie po 48 tygodniach
Scenariusz podstawowy				
-	-	-	-	8,1%
Analiza wrażliwości: odsetek zaprzestających leczenia w okresie ponad 48 tygodni na podstawie badania COMFORT II				
Liczba pacjentów zaprzestających leczenia ‡	53	25	28	9,72% †

* różnica między danymi z 151 a 48 tygodnia; † N=146; ‡ z wykluczeniem pacjentów zaprzestających w wyniku braku skuteczności i progresji choroby

2.12 Analiza progowa

Przeprowadzono analizę progową biorąc pod uwagę wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustalonego ustawą na trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (art. 12 ust. 13). Zgodnie z komunikatem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji obecnie próg wynosi 125 955 zł/QALY.⁸²

Analizę progową wykonano przyjmując poniższe założenia.

1. Z uwagi, że koszt najczęściej stosowanych dawek leku (10 mg 2x dziennie, 15 mg 2x dziennie i 20 mg 2x dziennie) jest taki sam, cenę progową opakowań oszacowano zakładając, że cena opakowania dla tabletki o gramaturze 15 mg i 20 mg będzie taka sama, natomiast cena opakowania dla tabletki o gramaturze 5 mg o połowę mniejsza.
2. Zgodnie z brzmieniem RSS [REDACTED] co zastosowano również w analizie progowej. Propozycja wnioskodawcy [REDACTED] Na potrzeby analizy progowej z RSS [REDACTED]

3 WYNIKI

3.1 Scenariusz podstawowy

Założenia scenariusza podstawowego:

- dożywotni horyzont czasowy,
- odpowiedź na leczenie określona jako zmniejszenie objętości śledziony o 35%.

3.1.1 Analiza bez RSS

Wyniki scenariusza podstawowego pod postacią zestawienia konsekwencji zdrowotnych oraz poniesionych kosztów i ich różnicy dla ocenianych schematów leczenia przedstawia Tab. 50 z perspektywy NFZ i Tab. 51 z perspektywy wspólnej.

Większość kosztów ponoszonych w leczeniu pacjentów ruksolitynibem to koszt substancji czynnej. Zastąpienie BAT ruksolitynibem wiąże się ze zwiększeniem ogólnego przeżycia [redacted] lub [redacted] QALY. Koszt uzyskania dodatkowego QALY wyniósł [redacted] z perspektywy NFZ. Wartość ICUR z perspektywy wspólnej zmniejszyła się o mniej niż 1% względem perspektywy NFZ.

Oszacowane ceny z bytu netto ruksolitynibu dla progu kosztu uzyskania dodatkowego QALY zamieszczono w Tab. 52.

Tab. 50 Wyniki analizy użyteczności kosztów: scenariusz podstawowy, perspektywa NFZ. Analiza bez RSS.

Terapia	Koszt nabycia substancji czynnych [zł]	Koszt całkowity [zł]	Ogólne przeżycie [miesiące]	QALY	ICUR [zł/QALY]
ruksolitynib	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
BAT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
różnica	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tab. 51 Wyniki analizy użyteczności kosztów: scenariusz podstawowy, perspektywa wspólna. Analiza bez RSS.

Terapia	Koszt nabycia substancji czynnych [zł]	Koszt całkowity [zł]	Ogólne przeżycie [miesiące]	QALY	ICUR [zł/QALY]
ruksolitynib	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
BAT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
różnica	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tab. 52 Cena dla progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynoszącego 3x PKB na mieszkańca (art. 12 pkt 13 Ustawy refundacyjnej), tj. 125 955 zł: scenariusz podstawowy. Analiza bez RSS.

Gramatura tabletki [mg]	Cena zbytu netto za opakowanie (56 tabletek) [zł]
Perspektywa NFZ	
5	██████████
15	██████████
20	██████████
Perspektywa wspólna	
5	██████████
15	██████████
20	██████████

3.1.2 Analiza z RSS

Wyniki scenariusza podstawowego pod postacią zestawienia konsekwencji zdrowotnych oraz poniesionych kosztów i ich różnicy dla ocenianych schematów leczenia przedstawia Tab. 53 z perspektywy NFZ i Tab. 54 z perspektywy wspólnej.

Wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) zaproponowanego przez wnioskodawcę pozwala na znaczne zmniejszenie kosztu leku a przez to zmniejszenie wartości ICUR. Wartość ICUR w scenariuszu podstawowym z RSS wyniosła ██████████/QALY.

Wartość ICUR z perspektywy wspólnej zmniejszyła się o mniej niż 1% względem perspektywy NFZ.

Oszacowane ceny zbytu netto ruksolitynibu dla progu kosztu uzyskania dodatkowego QALY zamieszczono w Tab. 55

Tab. 53 Wyniki analizy użyteczności kosztów: scenariusz podstawowy, perspektywa NFZ. Analiza z RSS.

Terapia	Koszt nabycia substancji czynnych [zł]	Koszt całkowity [zł]	Ogólne przeżycie [miesiące]	QALY	ICUR [zł/QALY]
ruksolitynib	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
BAT	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
różnica	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tab. 54 Wyniki analizy użyteczności kosztów: scenariusz podstawowy, perspektywa wspólna. Analiza z RSS.

Terapia	Koszt nabycia substancji czynnych [zł]	Koszt całkowity [zł]	Ogólne przeżycie [miesiące]	QALY	ICUR [zł/QALY]
ruksolitynib	████████	████████	████	████	████
BAT	████████	████████	████	████	████
różnica	████████	████████	████	████	████████

Tab. 55 Cena dla progu kosztu uzyskania do dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynoszącego 3x PKB na mieszkańca (art. 12 pkt 13 Ustawy refundacyjnej), tj. 125 955 zł: scenariusz podstawowy. Analiza z RSS.

Gramatura tabletki [mg]	Cena zbytu netto za opakowanie (56 tabletek) [zł]
Perspektywa NFZ	
5	████████
15	████████
20	████████
Perspektywa wspólna	
5	████████
15	████████
20	████████

3.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości szacowano wartości ICUR dla zmiany wartości następujących parametrów:

- stopa dyskontowa dla kosztów i efektów - zakres zmian określony wytycznymi AOTM;
- HR dla przeżycia całkowitego z badania I/II fazy po korekcie - wartość zamieszczona w analizie złożonej do NICE;⁴⁴
- zaprzestanie leczenia dopiero po 48 tygodniach od rozpoczęcia leczenia przy braku odpowiedzi;
- użyteczności dla stanów zdrowia: odpowiedź i brak odpowiedzi na leczenie jak u pacjentek z nowotworem piersi;
- struktura BAT z badania COMFORT II;
- roczna częstość zaprzestania leczenia z 2-letniej fazy przedłużonej badania COMFORT II;
- skrócony horyzont analizy do 15 lat.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na wartość ICUR ma stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych, co jest związane z dożywotnym horyzontem czasowym. Istotnym parametrem wpływającym na efektywność kosztową jest HR przeżycia całkowitego u pacjentów z odpowiedzią na leczenie. Należy zwrócić uwagę na zbieżność wartości HR z analizy badania COMFORT II z korektą efektu *cross-over* i badania I/II fazy.

Innym istotnym parametrem jest wartość użyteczności dla stanów zdrowia. W kontekście danych dla innych nowotworów przyjęte założenia w scenariuszu podstawowym są konserwatywne.

Zmiana struktury BAT z polskiej na BAT z badania COMFORT II ma mniejsze znaczenie.

Wyniki zamieszczono w Tab. 56 i Tab. 57 dla analizy bez RSS i w Tab. 59 i Tab. 60 dla analizy z RSS.

Tab. 56 Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa NFZ. Analiza bez RSS.

Terapia	Koszt nabycia substancji czynnych [zł]	Koszt całkowity [zł]	Ogólne przeżycie [miesiące]	QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana względem scenariusza podstawowego [%]
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i efektów z drzewotnych						
ruksolitynib	████████	████████	██████	██████	████████	████████
BAT	████████	████████	██████	██████	████████	████████
różnica	████████	████████	██████	██████	████████	████████
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów z drzewotnych						
ruksolitynib	████████	████████	██████	██████	████████	████████
BAT	████████	████████	██████	██████	████████	████████
różnica	████████	████████	██████	██████	████████	████████
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów z drzewotnych						
Ruksolitynib	████████	████████	██████	██████	████████	████████
BAT	████████	████████	██████	██████	████████	████████
Różnica	████████	████████	██████	██████	████████	████████
HR dla przeżycia całkowitego z badania I/II fazy po korekcie - wartość zamieszczona w analizie złożonej do NICE						
ruksolitynib	████████	████████	██████	██████	████████	████████
BAT	████████	████████	██████	██████	████████	████████
Różnica	████████	████████	██████	██████	████████	████████
Zaprzestanie leczenia dopiero po 48 tygodniach od rozpoczęcia leczenia przy braku odpowiedzi						
ruksolitynib	████████	████████	██████	██████	████████	████████
BAT	████████	████████	██████	██████	████████	████████

Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie – analiza ekonomiczna

Terapia	Koszt nabycia substancji czynnych [zł]	Koszt całkowity [zł]	Ogólne przeżycie [miesiące]	QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana względem scenariusza podstawowego [%]
różnica						
Użyte czynniki dla stanów z drzewa: odpowiedzi i brak odpowiedzi na leczenie jak u pacjentek z nowotworami piersi						
ruksolitynib						
BAT						
różnica						
Struktura BAT z badania COMFORT II						
ruksolitynib						
BAT						
różnica						
Roczna częstość zaprzestania leczenia z 2-letniej fazy przedłużonej badania COMFORT II						
ruksolitynib						
BAT						
różnica						
Horyzont analizy skrócony do 15 lat						
ruksolitynib						
BAT						
różnica						

Tab. 57 Analiza wrażliwości – perspektywa wspólna. Analiza bez RSS.

Terapia	Koszt nabycia substancji czynnych [zł]	Koszt całkowity [zł]	Ogólne przeżycie [miesiące]	QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana względem scenariusza podstawowego [%]
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i efektów z drzewotnych						
ruksolitynib	████████	████████	██████	██████	████████	████████
BAT	████████	████████	██████	██████	████████	████████
różnica	████████	████████	██████	██████	████████	████████
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów z drzewotnych						
ruksolitynib	████████	████████	██████	██████	████████	████████
BAT	████████	████████	██████	██████	████████	████████
różnica	████████	████████	██████	██████	████████	████████
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów z drzewotnych						
Ruksolitynib	████████	████████	██████	██████	████████	████████
BAT	████████	████████	██████	██████	████████	████████
Różnica	████████	████████	██████	██████	████████	████████
HR dla przeżycia całkowitego z badania I/II fazy po korekcie - wartość zamieszczona w analizie złożonej do NICE						
ruksolitynib	████████	████████	██████	██████	████████	████████
BAT	████████	████████	██████	██████	████████	████████
Różnica	████████	████████	██████	██████	████████	████████
Zaprzestanie leczenia dopiero po 48 tygodniach od rozpoczęcia leczenia przy braku odpowiedzi						
ruksolitynib	████████	████████	██████	██████	████████	████████
BAT	████████	████████	██████	██████	████████	████████
różnica	████████	████████	██████	██████	████████	████████

Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie – analiza ekonomiczna

Terapia	Koszt nabycia substancji czynnych [zł]	Koszt całkowity [zł]	Ogólne przeżycie [miesiące]	QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana względem scenariusza podstawowego [%]
Użyte czności dla stanów z dr owia: odpowiedzi i brak odpowiedzi na leczenie jak u pacjentek z nowotwor em piersi						
ruksolitynib						
BAT						
różnica						
Struktura BAT z badania COMFORT II						
ruksolitynib						
BAT						
różnica						
Roczna częstość zaprzestania leczenia z 2-letniej fazy przedłużonej badania COMFORT II						
ruksolitynib						
BAT						
różnica						
Horyzont analizy skrócony do 15 lat						
ruksolitynib						
BAT						
różnica						

Tab. 5B Cena dla progu kosztu uzyskania do dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynoszącego 3x PKB na mieszkańca (art. 12 pkt 13 Ustawy refundacyjnej), tj. 125 955 zł: analiza wrażliwości. Analiza bez RSS.

Gramatura tabletki [mg]	Cena zbytu netto za opakowanie (56 tabletek) [zł]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych		
5	██████████	██████████
15	██████████	██████████
20	██████████	██████████
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych		
5	██████████	██████████
15	██████████	██████████
20	██████████	██████████
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych		
5	██████████	██████████
15	██████████	██████████
20	██████████	██████████
HR dla przżycia całkowitego z badania I/II fazy po korekcje - wartość zamieszczona w analizie zróżonej do NICE		
5	██████████	██████████
15	██████████	██████████
20	██████████	██████████
Zaprzestanie leczenia dopiero po 48 tygodniach od rozpoczęcia leczenia przy braku odpowiedzi		
5	██████████	██████████
15	██████████	██████████
20	██████████	██████████
Użyteczności dla stanów zdrowia: odpowiedź i brak odpowiedzi na leczenie jak u pacjentek z nowotworem piersi		
5	██████████	██████████
15	██████████	██████████
20	██████████	██████████
Struktura BAT z badania COMFORT II		
5	██████████	██████████
15	██████████	██████████

Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie – analiza ekonomiczna

Gramatura tabletki [mg]	Cena zbytu netto za opakowanie (56 tabletek) [zł]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
20	██████████	██████████
Roczna częstość zaprzestania leczenia z 2-letniej fazy przedłużonej badania COMFORT II		
5	██████████	██████████
15	██████████	██████████
20	██████████	██████████
Horizont skrócony do 15 lat		
5	██████████	██████████
15	██████████	██████████
20	██████████	██████████

Tab. 59 Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa NFZ. Analiza z RSS.

Terapia	Koszt nabycia substancji czynnych [zł]	Koszt całkowity [zł]	Ogólne przeżycie [miesiące]	QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana względem scenariusza podstawowego [%]
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i efektów z drzewotnych						
ruksolitynib	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
BAT	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
różnica	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów z drzewotnych						
ruksolitynib	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
BAT	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
różnica	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów z drzewotnych						
Ruksolitynib	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
BAT	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Różnica	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
HR dla przeżycia całkowitego z badania I/II fazy po korekcie - wartość zamieszczona w analizie złożonej do NICE						
ruksolitynib	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
BAT	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Różnica	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Zaprzestanie leczenia dopiero po 48 tygodniach od rozpoczęcia leczenia przy braku odpowiedzi						
ruksolitynib	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
BAT	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie – analiza ekonomiczna

Terapia	Koszt nabycia substancji czynnych [zł]	Koszt całkowity [zł]	Ogólne przeżycie [miesiące]	QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana względem scenariusza podstawowego [%]
różnica						
Użyte czynniki dla stanów z drzewa: odpowiedzi i brak odpowiedzi na leczenie jak u pacjentek z nowotworem piersi						
ruksolitynib						
BAT						
różnica						
Struktura BAT z badania COMFORT II						
ruksolitynib						
BAT						
różnica						
Roczna częstość zaprzestania leczenia z 2-letniej fazy przedłużonej badania COMFORT II						
ruksolitynib						
BAT						
różnica						
Horyzont analizy skrócony do 15 lat						
ruksolitynib						
BAT						
różnica						

Tab. 60 Analiza wrażliwości – perspektywa wspólna. Analiza z RSS.

Terapia	Koszt nabycia substancji czynnych [zł]	Koszt całkowity [zł]	Ogólne przeżycie [miesiące]	QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana względem scenariusza podstawowego [%]
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i efektów z drzewotnych						
ruksolitynib	████████	████████	██████	██████	████████	████████
BAT	████████	████████	██████	██████	████████	████████
różnica	████████	████████	██████	██████	████████	████████
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów z drzewotnych						
ruksolitynib	████████	████████	██████	██████	████████	████████
BAT	████████	████████	██████	██████	████████	████████
różnica	████████	████████	██████	██████	████████	████████
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów z drzewotnych						
Ruksolitynib	████████	████████	██████	██████	████████	████████
BAT	████████	████████	██████	██████	████████	████████
Różnica	████████	████████	██████	██████	████████	████████
HR dla przeżycia całkowitego z badania I/II fazy po korekcie - wartość zamieszczona w analizie złożonej do NICE						
ruksolitynib	████████	████████	██████	██████	████████	████████
BAT	████████	████████	██████	██████	████████	████████
Różnica	████████	████████	██████	██████	████████	████████
Zaprzestanie leczenia dopiero po 48 tygodniach od rozpoczęcia leczenia przy braku odpowiedzi						
ruksolitynib	████████	████████	██████	██████	████████	████████
BAT	████████	████████	██████	██████	████████	████████
różnica	████████	████████	██████	██████	████████	████████

Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie – analiza ekonomiczna

Terapia	Koszt nabycia substancji czynnych [zł]	Koszt całkowity [zł]	Ogólne przeżycie [miesiące]	QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana względem scenariusza podstawowego [%]
Użyte czności dla stanów z dr owia: odpowiedzi i brak odpowiedzi na leczenie jak u pacjentek z nowotwor em piersi						
ruksolitynib	████████	████████	██████	██████	████████	████████
BAT	████████	████████	██████	██████	████████	████████
różnica	████████	████████	██████	██████	████████	████████
Struktura BAT z badania COMFORT II						
ruksolitynib	████████	████████	██████	██████	████████	████████
BAT	████████	████████	██████	██████	████████	████████
różnica	████████	████████	██████	██████	████████	████████
Roczna częstość zaprzestania leczenia z 2-letniej fazy przedłużonej badania COMFORT II						
ruksolitynib	████████	████████	██████	██████	████████	████████
BAT	████████	████████	██████	██████	████████	████████
różnica	████████	████████	██████	██████	████████	████████
Horyzont analizy skrócony do 15 lat						
ruksolitynib	████████	████████	██████	██████	████████	████████
BAT	████████	████████	██████	██████	████████	████████
różnica	████████	████████	██████	██████	████████	████████

Tab. 61 Cena dla progu kosztu uzyskania do dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynoszącego 3x PKB na mieszkańca (art. 12 pkt 13 Ustawy refundacyjnej), tj. 125 955 zł: analiza wrażliwości. Analiza z RSS.

Gramatura tabletki [mg]	Cena zbytu netto za opakowanie (56 tabletek) [zł]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych		
5	██████████	██████████
15	██████████	██████████
20	██████████	██████████
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych		
5	██████████	██████████
15	██████████	██████████
20	██████████	██████████
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych		
5	██████████	██████████
15	██████████	██████████
20	██████████	██████████
HR dla przżycia całkowitego z badania I/II fazy po korekcji - wartość zamieszczona w analizie zróżonej do NICE		
5	██████████	██████████
15	██████████	██████████
20	██████████	██████████
Zaprzestanie leczenia dopiero po 48 tygodniach od rozpoczęcia leczenia przy braku odpowiedzi		
5	██████████	██████████
15	██████████	██████████
20	██████████	██████████
Użyteczności dla stanów zdrowia: odpowiedź i brak odpowiedzi na leczenie jak u pacjentek z nowotworem piersi		
5	██████████	██████████
15	██████████	██████████
20	██████████	██████████
Struktura BAT z badania COMFORT II		
5	██████████	██████████
15	██████████	██████████

Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie – analiza ekonomiczna

Gramatura tabletki [mg]	Cena zbytu netto za opakowanie (56 tabletek) [zł]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
20	████████	████████
Roczna częstość zaprzestania leczenia z 2-letniej fazy przedłużonej badania COMFORT II		
5	████████	████████
15	████████	████████
20	████████	████████
Horyzont analizy skrócony do 1,5 lat		
5	████████	████████
15	████████	████████
20	████████	████████

4 OGRANICZENIA

Niniejsza analiza ekonomiczna, tak jak każde inne badanie, w szczególności modelowe, charakteryzuje się pewnymi ograniczeniami.

Ograniczeniem analizy w przyjętym dożywočním horyzoncie czasowym jest konieczność założenia wartości prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami zdrowia w okresie wykraczającym poza okres obserwacji w badaniu (tj. ok. 3 lata). Jest to częste ograniczenie w analizach ekonomicznych i wynika z krótkich okresów obserwacyjnych badań klinicznych.

Pozostałe ograniczenia dotyczą wprowadzanych danych klinicznych oraz kosztowych.

Do chwili obecnej nie odnaleziono opublikowanej wartości HR dla porównania pacjentów z odpowiedzią na leczenie vs pacjenci bez odpowiedzi z badania COMFORT I lub II. Z tego względu poprawę przeżycia pacjentów odpowiadających na leczenie określono na podstawie danych z 3-letniego okresu obserwacji w badaniach COMFORT I i II dla porównania ruksolitynib vs komparator. Wykorzystano wyniki z korektą o efekt *cross-over*, gdyż duży odsetek pacjentów z grupy komparatora rozpoczął leczenie ruksolitynibem. Brak korekty skutkowałby niedoszacowaniem skuteczności ruksolitynibu. Wartość HR z połączonej populacji badań COMFORT I i II jest z blizna do wartości z długookresowego badania I/II fazy, w którym HR wyznaczono dla porównania pacjentów z 50% redukcją długości śledziona z pacjentami ze zmniejszeniem długości śledziona poniżej 25%.¹² Uważa się, że 50% redukcja długości śledziona w badaniu odpowiada zmniejszeniu objętości śledziona o 35%.⁷ Ponadto wykorzystano HR dla populacji połączonej badań COMFORT I i II z uwagi na brak w chwili obecnej publikacji wartości HR skorygowanego o efekt *cross-over* tylko dla badania COMFORT II.

Ograniczeniem danych kosztowych jest niepewność co do wartości oszacowania kosztu leczenia ostrej białaczki szpikowej. Szczególnie brak danych o najczęstszym sposobie postępowania u pacjentów po schemacie konsolidacji remisji.

Konieczne było oszacowanie kosztu diagnostyki w programie lekowym. Występuje niepewność co do oszacowania diagnostyki w programie lekowym z uwagi na brak danych i możliwości przewidzenia zużycia zasobów w przyszłym programie lekowym oraz brak informacji o metodyce NFZ dla wyceny ryczałtów rocznych za diagnostykę w programach lekowych. Koszt ten oszacowano w oparciu o cenniki świadczeń w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej oraz hospitalizacji w ramach Jednorodnej Grupy Pacjentów. Koszt oszacowano w oparciu o harmonogram badań w pierwszym roku programu lekowego. Oszacowanie kosztu diagnostyki można uznać za konserwatywne.

Ograniczeniem danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia jest sposób ich pozyskania. Dane te uzyskano na podstawie wyników dla kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 wypełnianego w przebiegu badania COMFORT II. Wartości użyteczności uzyskano me-

tołą mapowania po zastosowania odpowiedniego algorytmu. Zmianę parametru testowano w analizie wrażliwości ze względu na brak uwzględnienia zmęczenia i swędzenia, tj. objawów mielofibrozy w zmapowanych użytecznościach. Zgodnie z opinią NICE wartości użyteczności dla mielofibrozy znajdują się pomiędzy zmapowanymi użytecznościami a wartościami typowymi dla innych nowotworów (NICE, str. 48⁷⁹).

Innym ograniczeniem, jest wykorzystanie danych niepublikowanych, które zostały przekazane przez zleceniodawcę analizy. Należy podkreślić, że dane te nie zastępowały danych opublikowanych, ale je uzupełniały. Dotyczy to m.in. odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie po 12, 24, 26 i 48 tygodniach. Uzyskanie innego źródła danych dla populacji pacjentów z mielofibrozą jest trudne ze względu na status choroby sieroczej wpływający na dostępność opracowań naukowych.

5 Dyskusja

5.1 Dostępne dane. Metody

Model opisany w niniejszym dokumencie został wykorzystany w analizie ekonomicznej ocenionej przez Agencję Oceny Technologii Medycznych (AOTM) złożonej na potrzeby wniosku o refundację ruksolitynibu w leczeniu mielofibrozy. Różnice między modelami wynikają z aktualizacji wprowadzonych danych wejściowych. Aktualizacja dotyczyła głównie kosztów, ale także skuteczności klinicznej ruksolitynibu.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej (NFZ i pacjenta). Wykorzystano model terapii mielofibrozy dostarczony przez zleceniodawcę analizy zaimplementowany w programie MS Office® Excel. Zaadaptowany do warunków polskich, model uwzględniał leki stosowane w Polsce w leczeniu mielofibrozy oraz polskie dane kosztowe. W modelu przyjęto dożywotni horyzont czasowy z uwagi na wpływ leczenia na przeżycie pacjentów. Źródłem danych o skuteczności terapii ruksolitynibem były badania kliniczne ruksolitynibu w tym badanie COMFORT II. Dane kosztowe zaczerpnięto ze stron Ministerstwa Zdrowia oraz Narodowego Funduszu Zdrowia. Przeprowadzono dyskontowanie zgodnie z zaleceniami AOTM. Model poddano walidacji wewnętrznej, zewnętrznej oraz walidacji konwergencji. Podstawowe założenia modelu testowano w analizie wrażliwości.

Dane o skuteczności leczenia ruksolitynibem wymagały ekstrapolacji. Zgodnie z wynikami z przedłużonej fazy badania COMFORT-I średnie zmniejszenie objętości śledziony w grupie pacjentów leczonych ruksolitynibem utrzymywało się w późniejszym okresie leczenia, tj. wyniosło od 32% w 48. tyg., 35% w 96. tyg i 34% w 144 tyg.^{53,54} Założono stały roczny odsetek pacjentów tracących odpowiedź na leczenie (8,1%) na podstawie danych z 3-letniego okresu obserwacyjnego badania I/II fazy.

Analiza złożona do NICE przez zleceniodawcę zawierała zestaw użyteczności dla stanu odpowiedzi i braku odpowiedzi z populacji pacjentek z nowotworem piersi.⁴⁴ Rezygnacja z wartości użyteczności z badania COMFORT II była spowodowana dużym odsetkiem brakujących danych dla wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30, na podstawie którego wyznaczono użyteczności. Wybrano dane z populacji pacjentek z nowotworem piersi ze względu na podobne wyniki kwestionariusza oceny jakości życia EORTC QLQ-C30 w porównaniu z wynikami z populacji badania COMFORT II. Stwierdzono, że jakość życia w grupie chorych z mielofibrozą jest podobna lub gorsza w porównaniu z populacją pacjentów z hematologicznym nowotworem lub guzami litymi.⁵⁵ Tym samym zakładano, że wystąpienie odpowiedzi na leczenie będzie powodować takie same zwiększenie użyteczności stanu zdrowia jak obserwowane w przypadku innych nowotworów. Ponadto jako przyczynę rezygnacji z danych z badania COMFORT II podano znaczny odsetek brakujących wyników kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 w badaniu COMFORT II

oraz brak uwzględnienia w tym kwestionariuszu objawów typowych dla mielofibrozy. Zmiana tych wartości na wartości uzyskane w populacji pacjentek z nowotworem piersi znacznie poprawia wyniki analizy.

5.2 Wyniki

Głównym celem leczenia mielofibrozy zgodnie z zaleceniami Polskiej Unii Onkologii (PUO) jest ustąpienie lub zmniejszenie objawów podmiotowych lub przedmiotowych a także wydłużenie okresu przeżycia.⁶⁶ Poprawę przeżycia obserwowano w badaniu I/II fazy, COMFORT I, COMFORT II w grupie stosujących ruksolitynib

Jak udowodniono w badaniu klinicznym fazy I/II ruksolitynibu, zmniejszenie objętości śledziony o co najmniej 35% odpowiada zmniejszeniu długości śledziony o 50% w badaniu palpacyjnym.⁷ Zarówno minimum 50% zmniejszenie długości śledziony jak i co najmniej 35% zmniejszenie objętości śledziony uznawane są jako odpowiedź śledziony wg kryteriów ustanowionych przez IWG-MRT (ang. *International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment*; kryteria odpowiedzi umieszczono w aneksie 7.4). Splenomegalia wiąże się z szeregiem powikłań jak wodobrzusze, utrudnienie pasażu jelitowego, niedrożność moczowodów, ucisk na rdzeń kręgowy oraz nadciśnienie płucne. Powiększenie śledziony jest także przyczyną nadciśnienia wrotnego i towarzyszącego mu krążenia obocznego.⁶⁷ Powiększeniu śledziony towarzyszy również zespół objawów hematologicznych (tzw. zespół dużej śledziony) jak niedokrwistość, leukopenia lub trombocytopenia. Tym samym odpowiedź na leczenie w postaci zmniejszenia objętości śledziony, dotyczy najważniejszego objawu klinicznego u chorych na mielofibrozę, mającego wpływ na funkcjonowanie i jakość życia chorego. Wyniki wskazują, że zastosowanie leczenia ruksolitynitybem pozwala zyskać [REDAKTOWANE] dodatkowego QALY. Ogólne przeżycie pacjentów zostaje zwiększone o [REDAKTOWANE]

Oszacowana wartość ICUR przekracza próg uzyskania QALY określony ustawą (art. 12 pkt 13), co jest w największym stopniu pochodną ceny leku. Duży koszt terapii jest charakterystyczny dla nowych leków w chorobach sierocych, do których jest zaliczana mielofibroza. Wynika to z relacji kosztów wprowadzenia nowej substancji na rynek i małej populacji docelowej. Zaproponowany przez wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka (RSS) pozwala znacznie zmniejszyć koszty substancji czynnej [REDAKTOWANE] a tym samym znacznie zmniejszyć wartość ICUR.

Zasadność stosowania tego progu względem chorób rzadkich jest szeroko kwestionowana. Zgodnie z Zarządzeniem nr 8/2008/DGL Prezesa NFZ z dnia 29.01.2008 roku „W przypadku programów zdrowotnych i programów dotyczących chorób ultraradkich (chorobowość poniżej <750 chorych w Polsce), Prezes Funduszu mógł odstąpić od oceny opłacalności technologii medycznej.”⁶⁸ Zgodnie z oszacowaniami analizy wpływu na budżet populacja chorych na mielofibrozę w Polsce to [REDAKTOWANE] chorych z czego do programu kwalifikowałoby się [REDAKTOWANE] pacjentów.⁶⁹

Zgodnie z wynikami analizy NFZ w 2011 roku koszt terapii lekowej powyżej 100 tysięcy złotych zrefundowano 13 815 pacjentom, którzy stanowili 0,0373% populacji Polski. Spośród tych pacjentów u 186 roczny koszt leczenia przekroczył 500 tysięcy złotych. Do najbardziej kosztochłonnych chorób należały choroby rzadkie, których wysoki koszt wynika z kosztów stosowania innowacyjnych leków.⁷⁰

Ponadto należy zaznaczyć, że ruksolitynib jest jedyną zarejestrowaną terapią w mielofibrozie pozwalającą na wydłużenie przeżycia pacjentów na co wskazują wyniki badania COMFORT II.

5.3 Wyniki innych analiz

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 8 opisów analiz ekonomicznych opłacalności stosowania preparatu Jakavi®:

- 2 opublikowane w formie plakatu:
 - o Ouagari 2012,⁷¹
 - o Hahl 2015,⁷²
- 1 opublikowana w pełnym tekście:
 - o Vandewalle 2015,⁷³
- 5 na stronach agencji HTA:
 - o w 2013 na stronie australijskiej agencji HTA - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC),⁷⁴
 - o w 2013 na stronie kanadyjskiej agencji HTA - pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR),⁷⁵
 - o w 2013 na stronie brytyjskiej agencji HTA - NICE,⁷⁶
 - o w 2013 na stronie irlandzkiej agencji HTA - National Center for Pharmacoeconomics (NCPE),⁷⁶
 - o w 2015 na stronie szkockiej agencji HTA - Scottish Medicine Consortium.⁷⁷

Analizy złożone do NICE, pCODR, NCPE i analiza Ouagari 2012 zostały oparte na tym samym modelu, co analiza opłacalności przeprowadzona na potrzeby polskiego procesu refundacyjnego, tj. opisana w tym dokumencie. W publikacji Hahl 2015 i Vandewalle 2015 opisano analizy wykonane w oparciu o model o innej strukturze. Opisany model uwzględniał 3 stany zdrowia: na leczeniu, po zaprzestaniu leczenia i zgon. Tym samym wystąpienie odpowiedzi na leczenie nie determinowało ścieżki terapeutycznej dla pacjenta. Czas utrzymywania na leczeniu określono na podstawie wyników badania COMFORT II. W analizie ekonomicznej złożonej do szkockiej agencji HTA wykorzystano model z dyskretnymi zdarzeniami (DES, ang. *discrete event simulation*). W opisie modelu złożonego do australijskiej agencji HTA nie zamieszczono informacji o strukturze modelu.

Ponadto odnaleziono opracowanie niemieckiej agencji HTA,³¹ które zawierało oszacowanie populacji docelowej oraz kosztów leczenia pacjentów z mielofibrozą. Analizę niemieckiej agencji HTA odrzucono z przeglądu systematycznego ze względu na brak cech analizy ekonomicznej, tj. brak szacowania efektów zdrowotnych i odniesienia ich do ponoszonych kosztów.

Poniżej bardziej szczegółowo opisano odnalezione analizy ekonomiczne.

Ponadto zestawienie metodyki odnalezionych analiz ekonomicznych zamieszczono w Tab. 62.

Ouagari 2012 – analiza opublikowana w formie plakatu

Zidentyfikowana różnica w założeniach pomiędzy analizami dotyczyła powikłań naczyniowych (powikłań splenomegalii), których nie uwzględniono w kanadyjskiej analizie. Wartość ICUR dla scenariusza z odpowiedzią na leczenie zdefiniowaną jako zmniejszenie objętości śledziony $\geq 35\%$ lub brak objawów ogólnych oraz założeniem, że pacjenci bez objawów ogólnych i ze splenomegalią mają zwiększoną przeżywalność w takim samym stopniu jak pacjenci ze zmniejszeniem śledziony wyniosła 61 444 dolarów kanadyjskich/QALY. Wartości ICUR dla pozostałych scenariuszy:

- scenariusz, w którym odpowiedź na leczenie określono jako zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ lub brak objawów ogólnych przy założeniu braku zwiększenia przeżywalności u pacjentów bez objawów ogólnych, ale ze splenomegalią - 98 232 dolary kanadyjskie/QALY;
- scenariusz, w którym odpowiedź na leczenie określono jako zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ - 80 832 dolarów kanadyjskich/QALY.

Analiza przeprowadzona dla kanadyjskich danych kosztowych wykazała opłacalność terapii ruksolitynibem dla progu opłacalności wynoszącego 100 000 dolarów kanadyjskich za QALY.

Haki 2015 – abstrakt konferencyjny

W modelu utrzymywanie się na leczeniu potraktowano jako przeżycie bez progresji choroby. Dane do określenia utrzymywania się na leczeniu pochodziły z badania COMFORT II. Zużycie zasobów oszacowano na podstawie krajowego rejestru. Wartości użyteczności wyznaczono metodą loterii. Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym.

Zastąpienie BAT ruksolitynibem wiąże się z uzyskaniem dodatkowych 2,43 QALY oraz z dodatkowym kosztem wynoszącym 102 802 euro. Wartość ICUR dla porównania ruksolitynibu z BAT wyniosła 42 367 euro/QALY.

Vanderwalla 2015 – pełny tekst

Zyskane lata życia dla ruksolitynibu w porównaniu z BAT to 2,43. W modelu założono, że HR dla przeżycia całkowitego na ruksolitynibie względem BAT wynosi 0,30 (95%CI:

0,17-0,55}. Wartość ICUR dla porównania ruksolitynib vs BAT w tej analizie wyniósł 40 000 euro/QALY.

Kanadyjska agencja HTA – pCODR

Celem organizacji jest ocena skuteczności i efektywności kosztowej leków przeciwnowotworowych w celu wsparcia decyzji dotyczących finansowania leczenia.

Zespół analityków pCODR wykonał analizę dla modelu dostarczonego przez firmę Novartis ze zmienionymi założeniami. Skrócono horyzont czasowy analizy do 96 i 144 tygodni, ze względu na niepewność ekstrapolacji danych z badań klinicznych na dożywnotni horyzont czasowy. Założono brak zwiększenia przeżycia pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie uzasadniając to brakiem wyników potwierdzających zwiększenie przeżycia pacjentów stosujących ruksolitynib w porównaniu z BAT. Obecnie zostały opublikowane dane z 3-letniego okresu obserwacyjnego badań COMFORT I i II potwierdzające pozytywny wpływ ruksolitynibu na przeżycie całkowite. Z uwagi na powyższe zysk QALY w analizie kanadyjskiej agencji HTA jest niedoszacowany.

Analiza dla założeń pCODR to wartość ICUR 276 191 \$/QALY i 383 686 \$/QALY odpowiednio dla horyzontu czasowego wynoszącego 96 tygodni i 144 tygodnie.

ICUR dla analizy wykonanej przez firmę Novartis to 101 207 \$/QALY (dożywnotni horyzont czasowy).

Australijska agencja HTA – PBAC

Na stronie zamieszczono bardzo skrócony opis struktury modelu i danych wejściowych. Zgodnie z zamieszczoną informacją analiza złożona przez podmiot odpowiedzialny uwzględniała:

- wartości użyteczności z australijskiego badania użyteczności metodą loterii;
- HR=0,51 dla przeżycia całkowitego z badania COMFORT II (okres obserwacyjny 112 tygodni, tj. ok. 2 lat).

Wartość ICUR oszacowana przez zleceniodawcę mieściła się w zakresie od 45 000 do 75 000 dolarów kanadyjskich za QALY.

Australijska agencja HTA wykonała własną analizę m.in. ze skróconym horyzontem czasowym do 3 lat oraz po wprowadzeniu wartości użyteczności z publikacji Roskell 2012. Przy takich założeniach wartość ICUR przekroczyła 200 000 dolarów za QALY. Na tak duży ICUR ma wpływ znaczne skrócenie horyzontu czasowego. Założenie o skróceniu horyzontu czasowego do okresu obserwacyjnego badania klinicznego jest założeniem bardzo konserwatywnym i prowadzi do nieuwzględnienia zysku zdrowotnego pacjentów, którzy po tym czasie kontynuują leczenie ruksolitynibem.

Brytyjska agencja HTA – NICE

Rekomendację dla ruksolitynibu wydano w czerwcu 2013 roku.⁷⁸ Rada uznała, że ruksolitynib jest technologią przełomową w leczeniu splenomegalii i objawów ogólnych wo-

bec braku skutecznego leczenia wśród dotychczasowych opcji terapeutycznych. Mimo potwierdzonej skuteczności, ruksolitynib nie został uznany za efektywny kosztowo w porównaniu z najlepszą dostępną terapią we wnioskowanym wskazaniu. Negatywną decyzję uzasadniono brakiem efektywności kosztowej. Uznano, że ICUR może sięgać do ok. 149 tys. funtów za QALY. Na stronie NICE zamieszczono dane dotyczące wyników analizy ekonomicznej złożonej przez wnioskodawcę (74 tys. funtów za QALY dla pierwszej analizy i 54 tys. funtów za QALY dla zaktualizowanej analizy), wyniki analizy *Evidence Review Group* po zmodyfikowaniu wartości wejściowych i założeń modelu wnioskodawcy (149 tys. funtów za QALY). Uznano, że oszacowania wartości ICER są niepewne ze względu na wątpliwości co danych dotyczących zwiększonego przeżycia pacjentów leczonych ruksolitynibem. Najnowsze dane o przeżyciu pacjentów w badaniu COMFORT II opublikowano po wydaniu rekomendacji NICE.¹³

Irlandzka agencja HTA – NCPE

Rekomendację dla ruksolitynibu wydano w lipcu 2013 roku.⁷⁶ Brak pozytywnej rekomendacji wynikał z braku efektywności kosztowej ruksolitynibu. Oszacowana wartość ICUR to ok. 70 tys. euro za QALY. Dane wejściowe dotyczące skuteczności leczenia oraz użyteczności pochodziły z tych samych źródeł co w analizie złożonej do NICE.

Szkocka agencja HTA – SMC

Analiza złożona do szkockiej agencji HTA jest relatywnie nowa w porównaniu z pozostałymi analizami złożonymi do innych agencji HTA.

Efektywność kosztową ruksolitynibu oszacowano za pomocą modelu z dyskretnymi zdarzeniami (DES, ang. *discrete event simulation*). Wykorzystano zestaw użyteczności uzyskany poprzez mapowanie algorytmem MF-8D wyników badania COMROFT I i II. Algorytm ten został stworzony na potrzeby określenia użyteczności w populacji pacjentów z mielofibrozą. W algorytmie wykorzystuje się wyniki kwestionariusza EORTC-QLQ30 (kwestionariusz oceny jakości życia pacjentów onkologicznych) i MF-SAF (kwestionariusz oceny jakości życia pacjentów z mielofibrozą).

Tab. 62 Zestawienie metodyki odnalezionych analiz ekonomicznych dla stosowania ruksolitynibu w terapii mielofibrozy.

Publikacja	Rok	Horyzont	Typ modelu	Kraj analizy	Δ QALY	Δ Koszt	ICUR	Użyte czności	Skuteczność	Wnioski
SMC	2015	Dożywotni	DES- discrete event simulation	Szkocja	1,99	98 982 funtów	49 774 funtów za QALY	Mapowane do MF-8D z danych z COMFORT I i COMFORT II	HR z badania COMFORT I i II dla 3-letniego okresu obserwacyjnego z korektą o cross-over	Pozytywna rekomendacja
Hahl 2015	2015	Dożywotni	Model decyzyjny z wykorzystaniem AUC	Finlandia	2,43	102 802 euro	42 367 euro za QALY	Z badania australijskiego wyznaczone metodą loterii	HR z badania COMFORT II dla 3-letniego okresu obserwacyjnego z korektą o cross-over	-
Vanderwaalle 2015	2015	Dożywotni	Model kohortowy z dyskretnymi zdarzeniami	Portugalia	2,43 (LY)	97 052 euro	40 000 euro za LY	Nie uwzględniono	HR z badania COMFORT II dla 3-letniego okresu obserwacyjnego z korektą o cross-over	-
NICE	2013	Dożywotni*	Model Markowa (jak w niniejszej analizie)	Wielka Brytania	1,15/ 1,36/ brak dla analizy NICE†	-	73 980/ 56 963 /148 867 funtów za QALY†	Zestaw dla raka piersi/ zestaw z australijskiego badania/ zmapowane użyte czności z wyników kwestionariusza EORTC-QLQ30 z COMFORT II do EQ-5D†	HR z badania I/II fazy / HR z badania COMFORT II dla odpowiedź vs BAT/ HR z badania COMFORT II dla porównania ruksolitynib vs BAT†	Negatywna rekomendacja

Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie – analiza ekonomiczna

Publikacja	Rok	Horyzont	Typ modelu	Kraj analizy	Δ QALY	Δ Koszt	ICUR	Użyte czności	Skuteczność	Wnioski
NCPE	2013	Dożywotni*	Model Markowa (jak w niniejszej analizie)	Irlandia	1,2	84 292 euro	70 252 euro/QALY	Z australijskiego badania wyznaczone metodą loterii (agencja zasugerowała użycie znanych użyte czności z wyników kwestionariusza EORTC-QLQ30 z badania COMFORT I)	HR między odpowiadającymi na leczenie a pacjentami bez odpowiedzi (nie wymieniono źródła danych)	Negatywna rekomendacja
PBAC	2013	10 lat (w swojej analizie agencja skróciła horyzont do 3 lat)	Brak informacji	Australia	-	-	45 000 - 75 000 dolarów australijskich za QALY (analiza z założeniami PBAC ponad 200 000 dolarów za QALY)	Z australijskiego badania wyznaczone metodą loterii (ang. <i>standard gamble</i>); agencja HTA rekomendowała znane użyte czności z badania COMFORT II	HR z badania COMFORT II dla 112-dniowego okresu obserwacyjnego dla porównania ruksolitynib vs BAT (w analizie PBAC Badanie COMFORT II: HR dla 3-letniej obserwacji dla porównania ruksolitynib vs BAT)	Negatywna rekomendacja

Publikacja	Rok	Horyzont	Typ modelu	Kraj analizy	Δ QALY	Δ Koszt	ICUR	Użyte czności	Skute czność	Wnioski
Ougari 2012	2012	Dożywotni	Model Markowa (jak w niniejszej analizie)	Kanada	0,82	66 487 dolarów kanadyjskich	80 832 dolarów kanadyjskich za QALY (dla odpowiedzi zdefiniowanej jako zmniejszenie objętości śledziony o ≥35%)	zmapowane użyte czności z badania COMFORT II dla wyników kwestionariusza EORTC-QLQ30	HR między odpowiedzią na leczenie a brakiem odpowiedzi na leczenie z badania I/II fazy	-
pCODR	2012	Dożywotni*	Model Markowa (jak w niniejszej analizie)	Kanada	0,82	83 246 dolarów kanadyjskich	101 207 dolarów kanadyjskich za QALY	zmapowane użyte czności z badania COMFORT II dla wyników kwestionariusza EORTC-QLQ30	HR między odpowiedzią na leczenie a brakiem odpowiedzi na leczenie z badania I/II fazy	Pozytywna rekomendacja uwarunkowana od zmniejszenia wartości ICUR

* agencja zasugerowała skrócenie horyzontu; † odpowiednio 1 wynik dla pierwszej analizy podmiotu odpowiedzialnego/ 2 wynik dla zmodyfikowanej analizy podmiotu odpowiedzialnego w odpowiedzi na uwagi agencji/ 3 wynik dla analizy przeprowadzonej przez Evidence Review Group dla NICE

6 WNIOSKI KOŃCOWE

Zastąpienie ruksolitynibem dotychczasowej terapii mielofibrozy prowadzi do uzyskania **██████** QALY przy wydłużeniu przeżycia o **████████████████████**

Zaproponowany przez wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka (RSS) pozwala znacznie zmniejszyć koszty terapii.

Ruksolitynib jest jedyną zarejestrowaną terapią w mielofibrozie, która przedłuża życie i tak znacząco poprawia jakość życia.

7 ANEKS

7.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących ruksolitynibu w leczeniu mielofibrozy:

- MEDLINE (PubMed); do 28.01.2016,
- EMBASE; do 28.01.2016,
- Cochrane Library; do 28.01.2016.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (■■■■) a następnie sprawdzona przez drugiego (■■■■). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 63, Tab. 64, Tab. 65). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Wyszukiwanie dotyczyło publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (■■■■). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac.

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda badania:</i>	analizy ekonomiczne uwzględniające koszty i efekty zdrowotne porównywanych technologii
<i>Populacja:</i>	pacjenci z mielofibrozą
<i>Rodzaj interwencji:</i>	ruksolitynib (schemat dawkowania zgodny z ChPL)
<i>Ograniczenia językowe:</i>	publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

Tab. 63 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych ruksolitynibu w leczeniu mielofibrozy w bazie MEDLINE (Ovid), na dzień 28.01.2016.

1	*INCB 018424*.mp.	2
2	ruxolitinib.mp.	367
3	1 or 2	367
4	exp Economics/	517548
5	quality of life/	131753
6	value of life/	5469
7	Quality-adjusted life years/	7925
8	models, economic/	7159
9	markov chains/	10779
10	monte carlo method/	21822
11	decision tree/	9290
12	economic\$.tw.	176776
13	[cost? or costing? or costly or costed].tw.	387621
14	[price? or pricing?].tw.	27873
15	[pharmacoeconomic? or [pharmacoeconomic?]].tw.	3246
16	budget\$.tw.	21277
17	expenditure\$.tw.	40911
18	[value adj1 (money or monetary)].tw.	405
19	[fee or fees].tw.	13361
20	*quality of life*.tw.	174692
21	qol\$.tw.	23717
22	hrqol\$.tw.	9277
23	*Quality adjusted life year\$.tw.	7330
24	qaly\$.tw.	6208
25	cba.tw.	9181
26	cea.tw.	18167
27	cua.tw.	915
28	utilit\$.tw.	138050
29	markov\$.tw.	15897
30	monte carlo.tw.	33217
31	[decision adj2 (tree\$ or analys\$ or model\$)].tw.	13579
32	[(clinical or critical or patient) adj (path? or pathway?)].tw.	4389
33	[managed adj2 (care or network?)].tw.	17040
34	or/4-33	1341106
35	3 and 34	59

Tab. 64 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych ruxsolutymlbu w leczeniu mielofi-
brozy w bazie EMBASE (Elsevier), na dzień 28.01.2016.

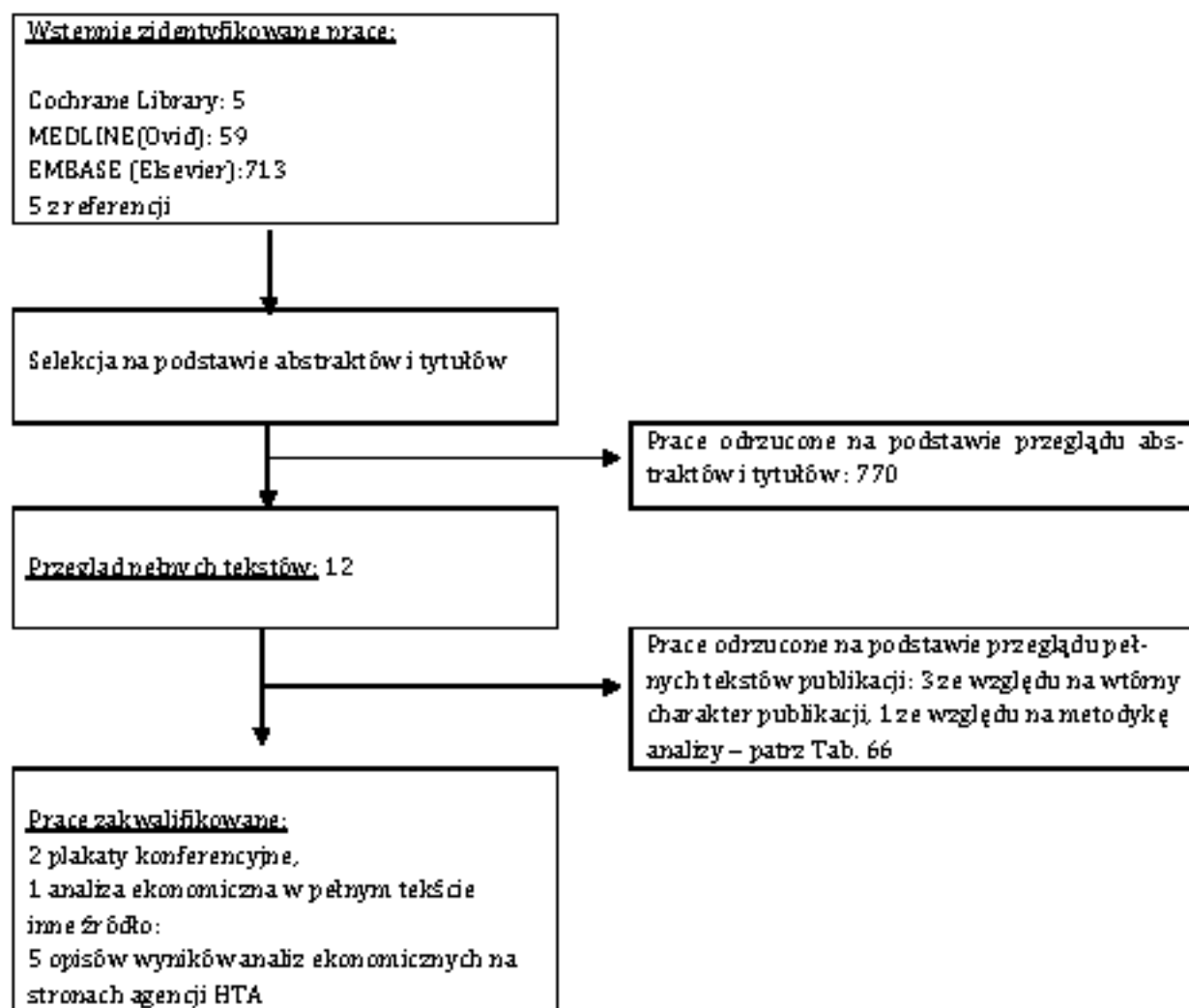
1	'incb 018424'/exp AND [embase]/lim	1586
2	'ruxsolutymlb'/exp AND [embase]/lim	1583
3	'incb-018424'/exp AND [embase]/lim	1583
4	#1 OR #2 OR #3	1586
5	'health economics'/exp AND [embase]/lim	441186
6	'quality of life'/exp AND [embase]/lim	283763
7	'value of life':ab,ti AND [embase]/lim	171
8	'quality adjusted life year'/exp AND [embase]/lim	13995
9	'monte carlo method'/exp AND [embase]/lim	18230
10	'decision tree'/exp AND [embase]/lim	3886
11	ec fs:ab,ti AND [embase]/lim	2
12	economic*:ab,ti AND [embase]/lim	168051
13	cost*:ab,ti OR costing*:ab,ti OR costly:ab,ti OR costed:ab,ti AND [embase]/lim	423508
14	price*:ab,ti OR pricing*:ab,ti AND [embase]/lim	28404
15	pharmacoeconomic*:ab,ti AND [embase]/lim	5903
16	budget*:ab,ti AND [embase]/lim	18408
17	expenditure*:ab,ti AND [embase]/lim	42372
18	value:ab,ti AND (money:ab,ti OR monetary:ab,ti) AND [embase]/lim	3235
19	fee:ab,ti OR fees:ab,ti AND [embase]/lim	11197
20	'quality of life':ab,ti AND [embase]/lim	218864
21	qol*:ab,ti AND [embase]/lim	38956
22	hrqol*:ab,ti AND [embase]/lim	13035
23	quality:ab,ti AND adjuste d:ab,ti AND life:ab,ti AND year*:ab,ti AND [embase]/lim	14042
24	qaly*:ab,ti AND [embase]/lim	10766
25	cba:ab,ti AND [embase]/lim	9368
26	cea:ab,ti AND [embase]/lim	22040
27	utilit*:ab,ti AND [embase]/lim	159818
28	cua:ab,ti AND [embase]/lim	689
29	markov*:ab,ti AND [embase]/lim	15042
30	'monte carlo':ab,ti AND [embase]/lim	23286
31	decision:ab,ti AND (tree*:ab,ti OR analys*:ab,ti OR model*:ab,ti) AND [embase]/lim	76992
32	clirical:ab,ti OR critical:ab,ti OR patient:ab,ti AND (path*:ab,ti OR pathway*:ab,ti) AND [embase]/lim	705829
33	managed:ab,ti AND (care:ab,ti OR network*:ab,ti) AND [embase]/lim	30048
34	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #1	2004433

	6 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	
35	#4 AND #34	713

Tab. 65 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych ruksolitynibu w leczeniu mielofibrozy w bazie Cochrane, na dzień 28.01.2016.

1	[ruksolitynib]:ti,ab,kw	64
2	[INCB018424]:ti,ab,kw	11
3	[INCB-018424]:ti,ab,kw	0
4	#1 or #2 or #3	68
	# 4 in Technology Assessments	5
	# 4 in Economic Evaluations	0

Ryc. 5 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dotyczących ruksolitynybu w mielofibrozie (diagram QUOROM).



Tab. 66 Publikacje odrzucone w toku przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Kod publikacji	Powód odrzucenia
Wade 2013 ¹⁹	Wtórny charakter publikacji. W artykule opisano wyniki analiz ekonomicznych opisanych w dokumentacji NICE.
Kuznar 2013 ²⁰	Wtórny charakter publikacji. W artykule opisano wyniki zamieszczone na plakacie Ouagari 2012.
Analiza niemieckiej agencji HTA ²¹	Niemieckiej agencji HTA zostały zlecone dwa zadania: oszacowanie populacji docelowej dla wnioskowanej technologii, oraz oszacowanie kosztu stosowania nowej technologii. Tym samym dokument nie zawiera analizy ekonomicznej.
Vandewalle 2015 ²²	Abstrakt konferencyjny do włączonej analizy w pełnym tekście.

7.2 Przegląd systematyczny badań użyteczności

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu:

- MEDLINE (PubMed); do 06.11.2015,
- EMBASE; do 06.11.2015,
- Cochrane Library; do 06.11.2015.

Przeszukiwano również referencje z odnalezionych dokumentów.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (█) a następnie sprawdzona przez drugiego (█). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 67, Tab. 68, Tab. 69). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Wyszukiwanie dotyczyło publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (█). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac.

Poszukiwano użyteczności stanów zdrowia dla populacji docelowej analizy, tj. pacjentów z mielofibrozą.

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Stan zdrowia:</i>	odpowiadający występującemu w modelu
<i>Populacja:</i>	chorzy z mielofibrozą.
<i>Ograniczenia językowe:</i>	publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

Założono, że do modelu zostaną wstawione wartości użyteczności o największej wiarygodności. Brano pod uwagę: zgodność definicji stanu zdrowia, metodykę wyznaczenia wartości. Starano się odnaleźć publikację prezentującą wartości użyteczności dla największej liczby stanów zdrowia występujących w modelu, co miało zapewnić kompatybilność wartości stanów zdrowia (ta sama metodyka wyznaczenia).

Tab. 67 Strategia wyszukiwania badań użyteczności stanów zdrowia w przebiegu mielofibrozy w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 06.11.2015.

1	Search "primary myelofibrosis" [mesh]	5071
2	Search primary myelofibros* [tw]	5502
3	Search bone marr ow fibros* [tw]	484
4	Search nonleukemic myelos* [tw]	4
5	Search myelofibros* [tw]	6891
6	Search myeloid metaplasia* [tw]	1155
7	Search myeloscleros* [tw]	194
8	Search idiopathic myelofibr os* [tw]	826
9	Search agnogenic myeloid metaplasia* [tw]	359
10	Search osteomyelofibros* [tw]	137
11	Search secondary myelofibr os* [tw]	121
12	Search post polycythemia vera myelofibrosis [tw]	26
13	Search post essential thrombocythemia my elofibrosis [tw]	19
14	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13)	7319
15	Search short form 36 [tw]	7275
16	Search SF36 [tw]	873
17	Search SF 36 [tw]	14928
18	Search EQ5D [tw]	267
19	Search EQ 5D [tw]	3894
20	Search EuroQoL [tw]	2777
21	Search health utilities index [tw]	571
22	Search HUI [tw]	822
23	Search quality of well being [tw]	307
24	Search QWB [tw]	185
25	Search visual analogue scale [tw]	15395
26	Search VAS [tw]	32884
27	Search Utility [tw]	134975
28	Search quality adjuste dlife [tw]	11516
29	Search QALY [tw]	5133
30	Search Time trade-off [tw]	874
31	Search standard gamble [tw]	711
32	Search health status indicator [tw]	36
33	Search cost-utility [tw]	3034
34	Search ([#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 or #33])	194542

35	Search (#14 AND #32)	46
----	----------------------	----

Tab. 6B Strategia wyszukiwania badań użyteczności stanów zdrowia w przebiegu mielofibrozy w bazie EMBASE (Elsevier), na dzień 06.11.2015.

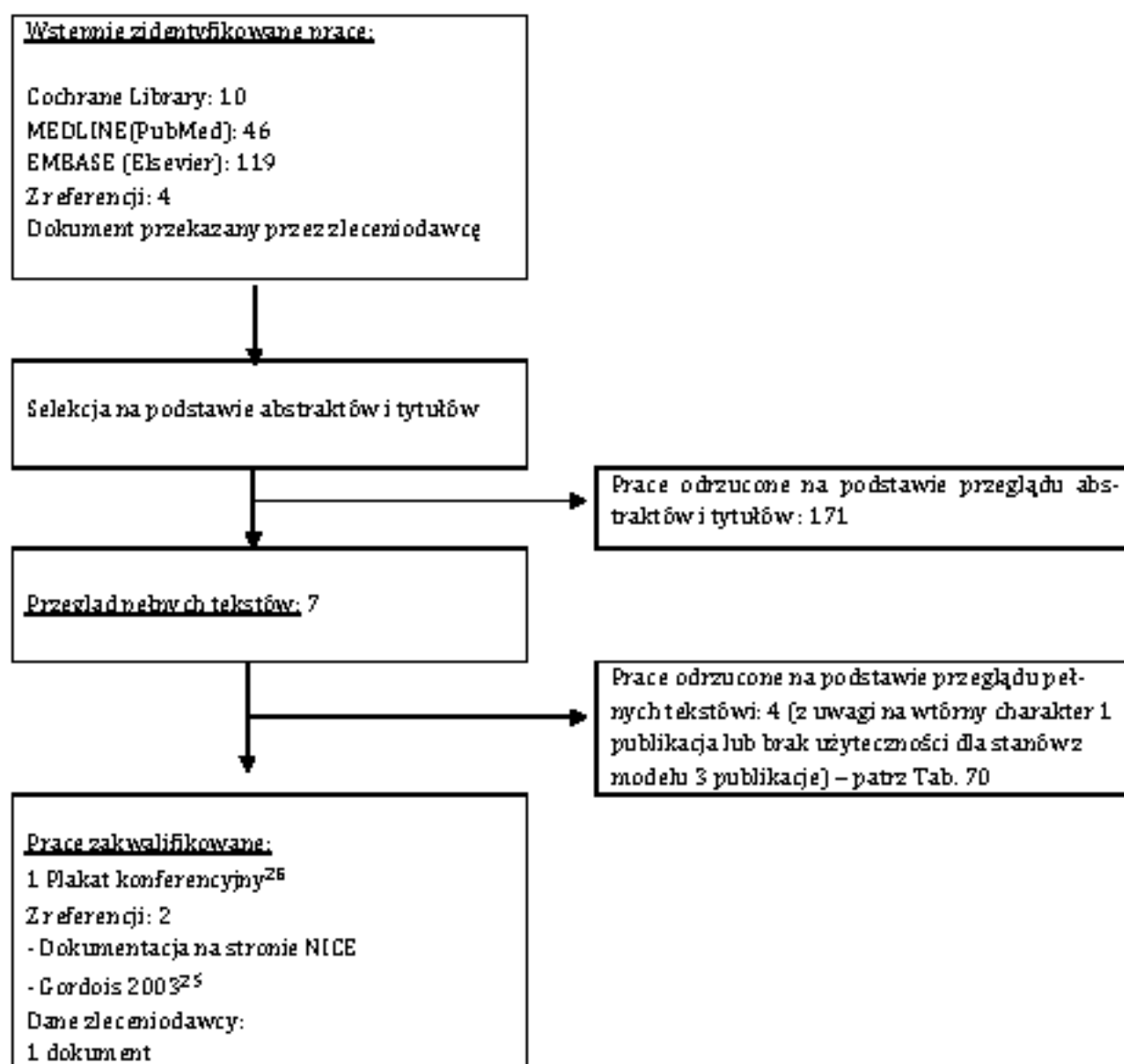
1	'primary myelofibrosis'/exp OR 'primary myelofibroses' OR 'primary myelofibroses' AND [embase]/lim	3572
2	'bone marrow fibrosis'/exp OR 'bone marrow fibroses' AND [embase]/lim	6352
3	'nonleukemic myelosis' OR 'nonleukemic myeloses' AND [embase]/lim	0
4	'myelofibrosis'/exp OR 'myelofibroses' AND [embase]/lim	6356
5	'myeloid metaplasia'/exp OR 'myeloid metaplasias' AND [embase]/lim	3200
6	'myeloid sclerosis'/exp OR 'myeloid scleroses' AND [embase]/lim	6351
7	'idiopathic myelofibrosis'/exp OR 'idiopathic myelofibroses' AND [embase]/lim	3200
8	'agnogenic myeloid metaplasia'/exp OR 'agnogenic myeloid metaplasias' AND [embase]/lim	3200
9	'osteomyelofibrosis' OR 'osteomyelofibroses' AND [embase]/lim	180
10	'secondary myelofibrosis' OR 'secondary myelofibroses' AND [embase]/lim	180
11	'post polycythemia vera myelofibrosis' AND [embase]/lim	43
12	'post essential thrombocythemia myelofibrosis' AND [embase]/lim	52
13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	8637
14	'short form 36':ab,ti AND [embase]/lim	8226
15	sf36:ab,ti AND [embase]/lim	1964
16	'eq 5d':ab,ti AND [embase]/lim	6318
17	euoqol:ab,ti AND [embase]/lim	3687
18	'health utilities index':ab,ti AND [embase]/lim	614
19	hui:ab,ti AND [embase]/lim	1416
20	'quality of well being':ab,ti AND [embase]/lim	284
21	qwb:ab,ti AND [embase]/lim	177
22	'visual analogue scale':ab,ti AND [embase]/lim	18701
23	vas:ab,ti AND [embase]/lim	41093
24	utility:ab,ti AND [embase]/lim	150203
25	'quality adjusted life':ab,ti AND [embase]/lim	10009
26	qaly:ab,ti AND [embase]/lim	8441
27	'time trade-off':ab,ti AND [embase]/lim	1053
28	'standard gamble':ab,ti AND [embase]/lim	759
29	'health status indicator':ab,ti AND [embase]/lim	22
30	'cost-utility':ab,ti AND [embase]/lim	3946
31	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	221085
32	#13 AND #31	119

Tab. 69 Strategia wyszukiwania badań użyteczności stanów zdrowia w przebiegu mielofibrozy w bazie Cochrane, na dzień 28.11.2013.

1	[short form 36]:ti,ab,kw	1839
2	[\$F36]:ti,ab,kw	125
3	[\$F 36]:ti,ab,kw	3784
4	[EQ 5D]:ti,ab,kw	
5	[EQ 5D]:ti,ab,kw	470
6	[EuroQoL]:ti,ab,kw	474
7	[health utilities index]:ti,ab,kw	284
8	[HUI]:ti,ab,kw	47
9	[quality of well being]:ti,ab,kw	8137
10	[QWB]:ti,ab,kw	32
11	[visual analogue scale]:ti,ab,kw	12455
12	[VAS]:ti,ab,kw	6302
13	[Utility]:ti,ab,kw	4736
14	[quality adjusted life]:ti,ab,kw	4496
15	[QALY]:ti,ab,kw	445
16	[Time trade-off]:ti,ab,kw	122
17	[standard gamble]:ti,ab,kw	93
18	[health status indicator]:ti,ab,kw	1214
19	[cost-utility]:ti,ab,kw	848
20	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17	32216
21	MeSH descriptor: [Primary Myelofibrosis] explode all trees	26
22	[Primary Myelofibros*]:ti,ab,kw	29
23	[Bone Marrow Fibros*]:ti,ab,kw	65
24	[Nonleukemic Myelos*]:ti,ab,kw	0
25	[Myelofibros*]:ti,ab,kw	53
26	[Myeloid Metaplasia*]:ti,ab,kw	7
27	[Myeloscleros*]:ti,ab,kw	0
28	[idiopathic myelofibros*]:ti,ab,kw	2
29	[Agnogenic Myeloid Metaplasia*]:ti,ab,kw	1
30	[Secondary Myelofibros*]:ti,ab,kw	5
31	[osteomyelofibros*]:ti,ab,kw	2
32	[post polycythemia vera myelofibros*]:ti,ab,kw	1
33	[post essential thrombocythemia myelofibros*]:ti,ab,kw	1

34	#19 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31	115
35	#18 and #32	5
	# 35 in Cochrane Reviews	0
	# 35 in Other Reviews	0
	# 35 in Clinical Trials	10
	# 35 in Methods Studies	0
	# 35 in Technology Assessments	0
	# 35 in Economic Evaluations	0
	# 35 in Cochrane Groups	0

Ryc. 6 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności stanów zdrowia w przebiegu mielofibrozy (diagram QUOROM).



Tab. 70 Publikacje odrzucone w toku przeglądu systematycznego badań użyteczności.

Kod publikacji	Powód odrzucenia
Wade 2013 ²⁷	Wtórny charakter publikacji. W artykule opisano wyniki analiz ekonomicznych opisanych w dokumentacji NICE.
Rafia 2015 ²⁸	Brak użyteczności dla stanów z modelu.
Mukuria 2015 ²⁹	Brak użyteczności dla stanów z modelu.
SMC 2015 ³⁰	Inna definicja stanów zdrowia. Niedostatecznie zbadana miara użyteczności.

7.3 Dane dotyczące kosztów

Koszty substancji czynnych oszacowano na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z 23 grudnia 2015 oraz na podstawie udziałów w refundacji w oparciu o dane zawarte w komunikatach DGL publikowanych przez NFZ.^{95,96} Udziały w refundacji oszacowano w okresie rocznym od października 2014 do września 2015.

7.3.1 Leki stosowane w ramach BAT

Tab. 71 Koszty hydroksymocznika.

Nazwa produktu leczniczego	Kod EAN	Liczba mg w opakowaniu	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji mg [%]	Koszt 28-dniowej terapii z perspektywy NFZ [zł]	Koszt 28-dniowej terapii z perspektywy wspólnej [zł]	
Hydroxycarbamid Teva, kaps., 500 mg	5909990836758	50000	79,09	79,09	0,00	79,594%	31,89	31,89	
Hydroxyurea medac, kaps. twarde, 500mg	5909990944927	50000	101,71	79,09	22,62	20,406%	31,89	41,01	
Średni koszt mg na podstawie udziału w refundacji w okresie październik 2014-wrzesień 2015								31,89	33,23

* założono, że pacjent przypisuje lek zakupiony w aptece, udział hydroksymocznika z katalogu chemioterapii w okresie październik 2014-wrzesień 2015 wynosił ok. 8%

Tab. 72 Koszt anagrelidu.

Nazwa produktu leczniczego	Kod EAN	Liczba mg w opakowaniu	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji [%]	Koszt 28-dniowej terapii z perspektywy NFZ [zł]	Koszt 28-dniowej terapii z perspektywy wspólnej [zł]
Thromboreductin, kaps., 0,5 mg	5909990670154	50	-	1 451,52	0,00	100,000%	1 625,70	1 625,70

Tab. 73 Koszt dnia terapii steroidem.

Nazwa produktu leczniczego	Kod EAN	Liczba mg w opakowaniu	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji DDD [%]	Koszt 28-dniowej terapii z perspektywy NFZ [zł]*	Koszt 28-dniowej terapii z perspektywy wspólnej [zł]*
Metylprednizolon								
Medrol, tabl., 4 mg	5909990683123	120	9,26	8,03	4,43	2,619%	8,45	16,21
Medrol, tabl., 16 mg	5909990683215	800	43,94	43,94	11,38	1,481%	8,55	11,53
Meprelon, tabl., 8 mg	5909990834464	240	15,41	15,41	3,41	1,889%	10,50	13,48
Meprelon, tabl., 4 mg	5909990834501	120	8,22	8,03	3,39	1,895%	8,45	14,39
Meprelon, tabl., 16 mg	5909990835539	480	29,49	29,49	6,83	0,458%	9,91	12,90
Metypred, tabl., 4 mg	5909990316519	120	9,21	8,03	4,38	56,642%	8,45	16,12
Metypred,	5909990316618	480	32,10	32,10	6,83	35,016%	11,06	14,04

Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie – analiza ekonomiczna

Nazwa produktu leczniczego	Kod EAN	Liczba mg w opakowaniu	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji DDD [%]	Koszt 28-dniowej terapii z perspektywy NFZ [zł]*	Koszt 28-dniowej terapii z perspektywy wspólnej [zł]*
tabl., 1,6 mg								
Średni koszt dla metyloprednizolonu (średnia ważona udziałem w refundacji w okresie październik 2014 wrzesień 2015)							9,41	15,23
Prednizolon								
Encorton, tabl., 5 mg	5909990170715	100	13,75	13,75	3,20	100,000%	29,54	38,50
Średni koszt dla prednizolonu							29,54	38,50
Prednizon								
Encorton, tabl., 1 mg	5909990170616	20	8,39	1,43	6,96	0,403%	20,02	117,46
Encorton, tabl., 5 mg	5909990297016	100	12,41	7,15	5,26	18,077%	20,02	34,75
Encorton, tabl., 10 mg	5909990405329	200	20,78	14,29	6,49	39,145%	20,01	29,09
Encorton, tabl., 20 mg	5909990405428	400	28,58	28,58	0,00	42,375%	20,01	20,01
Encorton, tabl., 5 mg	5909990641192	500	30,32	30,32	0,00	0,000%	16,98	16,98
Encorton, tabl., 1 mg	5909990170616	20	8,39	1,43	6,96	0,403%	20,02	117,46
Średni koszt dla prednizonu (średnia ważona udziałem w refundacji w okresie październik 2014- wrzesień 2015)							20,01	26,62

* DDD dla prednizonu = 1,0 mg; DDD dla metyloprednizolonu = 7,5 mg; DDD dla prednizolonu = 10 mg.

Tab. 74 Koszt stosowania czynników stymulujących erytropoezę.

Nazwa produktu leczniczego	Kod EAN	Liczba µg lub j.m. w opakowaniu	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji [%]*	Koszt 28-dniowej terapii z perspektywy NFZ [zł]	Koszt 28-dniowej terapii z perspektywy wspólnej [zł]
Darbopoetyna								
Aranesp	5909990340330	500 µg	-	3 572,10	0,00	60,055%	4 286,52	4 286,52
Aranesp	5909990739035	500 µg	-	3 572,10	0,00	29,107%	4 286,52	4 286,52
Epoetyna alfa								
Binocrit	5909990072477	30000 j.m.	-	850,50	0,00	1,135%	3 402,00	3 402,00
Binocrit	5909990072552	60000 j.m.	-	1 701,00	0,00	0,000%	3 402,00	3 402,00
Binocrit	5909990845170	240000 j.m.	-	6 804,00	0,00	0,000%	3 402,00	3 402,00
Epoetyna beta								
NeoRecormon	5909990007134	30000	-	850,50	0,00	6,359%	3 402,00	3 402,00
Średni koszt dla terapii erytropoetyną (średnia ważona udziałem w refundacji w okresie październik 2014-wrzesień 2015)							4 220,23	4 220,23

* udział w refundacji możliwych 28-dniowych terapii na podstawie zrefundowanych opakowań

Tab. 75 Koszt talidomidu.⁸⁷

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt 100 mg [zł]	Koszt 28-dniowej terapii z perspektywy NFZ [zł]	Koszt 28-dniowej terapii z perspektywy wspólnej [zł]
5.08.05.0000040	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Thalidomidum) - 100 mg	0,1545	8,034	449,90	449,90

Tab. 76 Koszt merkaptopuryny.

Nazwa produktu leczniczego	Kod EAN	Liczba mg w opakowaniu	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji [%]	Koszt 28-dniowej terapii z perspektywy NFZ [zł]	Koszt 28-dniowej terapii z perspektywy wspólnej [zł]
Mercaptopurinum VIS, tabl., 50 mg	5909990186112	1500	27,93	27,93	0,00	100,000%	93,84	93,84

* założono, że pacjent przyjmuje lek zakupiony w aptece

Tab. 77 Koszt tioguaniny.

Nazwa produktu leczniczego	Kod EAN	Liczba mg w opakowaniu	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji [%]	Koszt 28-dniowej terapii z perspektywy NFZ [zł]	Koszt 28-dniowej terapii z perspektywy wspólnej [zł]
Lanvis, tabl., 40 mg	5909990185214	1000	741,88	741,88	0,00	100,000%	5 733,25	5 733,25

* założono, że pacjent przyjmuje lek zakupiony w aptece

Tab. 78 Koszt danazolu.

Nazwa produktu leczniczego	Kod EAN	Liczba mg w opakowaniu	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji mg [%]	Koszt 28-dniowej terapii z perspektywy NFZ [zł]	Koszt 28-dniowej terapii z perspektywy wspólnej [zł]
Danazol Polfarmex, tabl., 200 mg	5909990925339	20000	114,48	114,48	3,56	100,000%	108,70	112,19

Tab. 79 Koszt melfalanu.

Nazwa produktu leczniczego	Kod EAN	Liczba mg w opakowaniu	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji [%]	Koszt 28-dniowej terapii z perspektywy NFZ [zł]	Koszt 28-dniowej terapii z perspektywy wspólnej [zł]
Alkeran, tabl.powl., 2 mg	5909990283514	50	326,83	326,83	0,00	100,000%	156,88	156,88

* założono, że pacjent przyjmuje lek zakupiony w aptece

Tab. 80 Koszt cytarabiny.

Nazwa produktu leczniczego	Kod EAN	Liczba mg w opakowaniu	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji mg [%]	Koszt 28-dniowej terapii z perspektywy NFZ [zł]	Koszt 28-dniowej terapii z perspektywy wspólnej [zł]
Alexan	5909990181216	500	-	44,23	0,00	3,020%	24,77	24,77
Alexan	5909990181223	1000	-	88,45	0,00	35,779%	24,77	24,77
Alexan	5909990624935	2000	-	176,90	0,00	32,719%	24,77	24,77
Alexan	5909990640188	100	-	8,84	0,00	1,910%	24,75	24,75
Cytarabine Kabi	5909991028084	100	-	8,84	0,00	0,005%	24,75	24,75
Cytarabine Kabi	5909991028091	500	-	41,96	0,00	0,056%	23,50	23,50
Cytarabine Kabi	5909991028107	1000	-	83,92	0,00	1,482%	23,50	23,50
Cytarabine Kabi	5909991028138	2000	-	158,80	0,00	1,688%*	22,23	22,23

Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie – analiza ekonomiczna

Nazwa produktu leczniczego	Kod EAN	Liczba mg w opakowaniu	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji mg [%]	Koszt 28-dniowej terapii z perspektywy NFZ [zł]	Koszt 28-dniowej terapii z perspektywy wspólnej [zł]
Cytosar	5909990154715	100	-	11,58	0,00	1,722%	32,42	32,42
Cytosar	5909990314515	500	-	44,23	0,00	2,305%	24,77	24,77
Cytosar	5909990314614	1000	-	88,45	0,00	19,314%	24,77	24,77
Średni koszt dla terapii cytarabiną (średnia ważona udziałem w refundacji w okresie październik 2014 - wrzesień 2015)							24,84	24,84

* założono, że sprzedaż w okresie od października do grudnia 2014 wynosi 0 opakowań z uwagi na niespójne dane o refundacji w kolejnych miesiącach 2014 roku, tj. mniejszą liczbę zrefundowanych opakowań w całym 2014 roku w porównaniu z okresem od stycznia do września 2014.

Tab. B1 Koszt kwasu foliowego.

Nazwa produktu leczniczego	Kod EAN	Liczba mg w opakowaniu	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji mg [%]	Koszt 28-dniowej terapii z perspektywy NFZ [zł]	Koszt 28-dniowej terapii z perspektywy wspólnej [zł]
Acidum Folicum Richter, tabl., 5 mg	5909990109210	150	3,10	1,83	3,10	14,503%	0,00	2,89
Acidum Folicum Richter, tabl., 15 mg	5909990109319	450	5,49	5,49	5,49	85,497%	0,00	1,71
Średni koszt dla terapii kwasem foliowym (średnia ważona udziałem w refundacji w okresie październik 2014 - wrzesień 2015)							0,00	1,88

Tab. B2 Koszt jednostki interferonu.

Nazwa produktu leczniczego	Kod EAN	Liczba mln j.m. w opakowaniu	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji mln j.m. [%]	Koszt 28-dniowej terapii z perspektywy NFZ [zł]	Koszt 28-dniowej terapii z perspektywy wspólnej [zł]
Roferon-a	5909990465118	3	-	49,90	0,00	20,849%	499,00	499,00
Roferon-a	5909990465316	6	-	99,79	0,00	14,900%	498,95	498,95
Roferon-a	5909990465415	9	-	149,69	0,00	23,084%	498,97	498,97
IntronA	5909990858118	18	-	317,21	0,00	37,205%	528,68	528,68
IntronA	5909990858217	30	-	528,66	0,00	3,962%	528,66	528,66
Średni koszt dla terapii interferonem (średnia ważona udziałem w refundacji w okresie październik 2014-wrzesień 2015)							511,20	511,20

7.3.2 Leki stosowane w ramach leczenia ostrej białaczki szpikowej

Tab. B3 Koszt busulfanu, fludarabiny, kladrybiny i cytarabiny.

Nazwa produktu leczniczego	Kod EAN	Liczba mg w opakowaniu	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji [%]	Koszt mg z perspektywy NFZ [zł]	Koszt mg z perspektywy wspólnej [zł]
Fludarabina								
Fludarabine Teva	5909990082377	50	-	306,18	0,00	100,000%	6,1236	6,1236
Busulfan								
Myleran, tabl.	5909990277926	200	-	1 161,22	0,00	100,000%	5,8061	5,8061

Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie – analiza ekonomiczna

Nazwa produktu leczniczego	Kod EAN	Liczba mg w opakowaniu	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji [%]	Koszt mg z perspektywy NFZ [zł]	Koszt mg z perspektywy wspólnej [zł]
powł., 2 mg								
Kladrybina								
Biodribin, roztwór do infuzji, 10 mg	5909990713417	10	-	518,01	0,00	0,000%	51,8010	51,8010
Cytarabina								
Alexan	5909990181216	500	-	44,23	0,00	3,020%	0,0885	0,0885
Alexan	5909990181223	1000	-	88,45	0,00	35,779%	0,0885	0,0885
Alexan	5909990624935	2000	-	176,90	0,00	32,719%	0,0885	0,0885
Alexan	5909990640188	100	-	8,84	0,00	1,910%	0,0884	0,0884
Cytarabine Kabi	5909991028084	100	-	8,84	0,00	0,005%	0,0884	0,0884
Cytarabine Kabi	5909991028091	500	-	41,96	0,00	0,056%	0,0839	0,0839
Cytarabine Kabi	5909991028107	1000	-	83,92	0,00	1,482%	0,0839	0,0839
Cytarabine Kabi	5909991028138	2000	-	158,80	0,00	1,688%*	0,0794	0,0794
Cytosar	5909990154715	100	-	11,58	0,00	1,722%	0,1158	0,1158
Cytosar	5909990314515	500	-	44,23	0,00	2,305%	0,0885	0,0885
Cytosar	5909990314614	1000	-	88,45	0,00	19,314%	0,0885	0,0885
Średni koszt mg cytarabiny (średnia ważona udziałem w refundacji w okresie październik 2014-wrzesień 2015)							0,0887	0,0887

* założono, że sprzedaż w okresie od października do grudnia 2014 wynosi 0 opakowań z uwagi na niespójne dane o refundacji w kolejnych miesiącach 2014 roku, tj. mniejszą liczbę zrefundowanych opakowań w całym 2014 roku w porównaniu z okresem od stycznia do września 2014.

Tab. B4 Koszt daunorubicyny.⁸⁷

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt 100 mg [zł]	Koszt mg [zł]
5.08.05.0000025	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Daunorubicinum) - 100 mg	5,6615	294,398	2,9440

7.3.3 Leki do oszacowania kosztu działań niepożądanych

Tab. B5 Koszt terapii anemii erytropoetyną.

Nazwa produktu leczniczego	Kod EAN	Liczba jednostek w opakowaniu	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji [%]*	Koszt mg z perspektywy NFZ [zł]	Koszt mg z perspektywy wspólnej [zł]	
Darbopoetyna – całkowita dawka 875 µg (dla 6 tygodni leczenia, patrz opis w Tab. 37)									
Aranesp	5909990340330	500 µg	-	3 572,10	0,00	60,287%	6 251,18	6 251,18	
Aranesp	5909990739035	500 µg	-	3 572,10	0,00	29,220%	6 251,18	6 251,18	
Epoetyna alfa – całkowita dawka 194400 j.m. (dla 6 tygodni leczenia, patrz opis w Tab. 37)									
Binocrit	5909990072477	30000 j.m.	-	850,50	0,00	1,025%	5 511,24	5 511,24	
Binocrit	5909990072552	60000 j.m.	-	1 701,00	0,00	0,000%	5 511,24	5 511,24	
Binocrit	5909990845170	240000 j.m.	-	6 804,00	0,00	0,000%	5 511,24	5 511,24	
Epoetyna beta – całkowita dawka 180000 j.m. (dla 6 tygodni leczenia, patrz opis w Tab. 37)									
NeoRecormon	5909990007134	30000 j.m.	-	850,50	0,00	6,201%	5 103,00	5 103,00	
Średni koszt terapii erytropoetyną w leczeniu anemii (średnia ważona udziałem w refundacji w okresie październik 2014-wrzesień 2015)								6 172,39	6 172,39

* udział w refundacji dla dawek stosowanych w anemii.

Inne

Tab. B6 Koszty świadczeń w opiece paliatywnej z losowo wybranych ośrodków.®

Oddział NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Świadczenie (kod świadczenia): świadczenia w hospicjum domowym [15.21.80.027.04]		
dobrośląski	OŚRODEK MEDYCyny PALLIATYWNEJ I HOSPICYJNEJ SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	46,25
kujawsko-pomorski	NZ OZ DOM SUE RYDER PROWADZONY PRZEZ PALLMED SP. Z O.O.	40
lubuski	HOSPICIUM ŚW. KAMIŁA	39
mazowiecki	ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ FUNDACJI HOSPICIUM ONKOLOGICZNE W WARSZAWIE	42
podkarpacki	W OJEWÓDZKA STACJA POGOTOWIA RATUNKOWEGO	48
podlaski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZESPÓŁ OPIEKI PALLIATYWNEJ IM. JANA PAWŁA II W SUWAŁKACH	37
wielkopolski	SZPITAL KLINICZNY PRZEMIENIENIA PAŃSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANU	47,67
Średnia z 7 województw		42,85
Świadczenie (kod świadczenia): świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/ hospicjum stacjonarnym [15.41.80.021.04]		
dobrośląski	OŚRODEK MEDYCyny PALLIATYWNEJ I HOSPICYJNEJ SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	200
kujawsko-pomorski	NZ OZ DOM SUE RYDER PROWADZONY PRZEZ PALLMED SP. Z O.O.	230
lubuski	HOSPICIUM ŚW. KAMIŁA	210
mazowiecki	ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ FUNDACJI HOSPICIUM ONKOLOGICZNE W WARSZAWIE	225
podkarpacki	W OJEWÓDZKA STACJA POGOTOWIA RATUNKOWEGO	210
podlaski	HOSPICIUM "DOM OPATRZNOŚCI BOŻEJ" NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ	210
wielkopolski	SZPITAL KLINICZNY PRZEMIENIENIA PAŃSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANU	242
Średnia z 7 województw		218,14

Tab. B7 Wycena punktu dla świadczeń w ramach porady onkologicznej.⁸⁸

Oddział NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Świadczenie (kod świadczenia): świadczenie w zakresie porady onkologicznej (15.1180.007.11)		
dolnośląski	DOLNOŚLĄSKIE CENTRUM ONKOLOGII WE WROCŁAWIU	9,20
kujawsko-pomorski	CENTRUM ONKOLOGII IM. PROF. FRANCISZKA ŁUKASZCZYKA W BYDGOSZCZY	11,00
lubuski	WIELOSPECJALISTYCZNY SZPITAL WOJEWÓDZKI W GORZOWIE WLKP. SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	10,40
mazowiecki	CENTRUM ONKOLOGII - INSTYTUT IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE	12,50
podkarpacki	SZPITAL SPECJALISTYCZNY W BRZOSOWIE PODKARPACKI OŚRODEK ONKOLOGICZNY IM. K.S. B. MARKIEWICZA	9,80
podlaski	BIAŁOSTOCKIE CENTRUM ONKOLOGII IM. MARII SKŁODOWSKIEJ - CURIE	11,00
wielkopolski	WIELKOPOLSKIE CENTRUM ONKOLOGII IM.MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE	9,20
Średnia z 7 województw		10,44

7.4 Kryteria odpowiedzi na leczenie chorych z mielofibrozą wg IWG-MRT⁸

Odpowiedź na leczenie	Wymagane kryteria – dla wszystkich kryteriów odpowiedzi poprawa musi trwać co najmniej 12 tyg.
Całkowita remisja (CR – ang. <i>complete remission</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • szpik kostny: normokomórkowy z uwzględnieniem wieku pacjenta; ilość mieloblastów ≤ 5%, stopień osteomielofibrozy ≤ 1 wg kryteriów europejskich • krew obwodowa: poziom Hb ≥ 100 g/l i poniżej górnej granicy normy; liczba neutrofilii ≥ 1,0 x 10⁹/l i poniżej górnej granicy normy; liczba płytek krwi ≥ 100 x 10⁹/l i poniżej górnej granicy normy; < 2% niedojrzałych komórek szpiku lub < 5% niedojrzałych komórek szpiku u pacjentów po splenektomii • objawy kliniczne: ustąpienie objawów ogólnych; śledziona oraz wątroba nie wyczuwalna w badaniu palpacyjnym; brak pozaszpikowej hemopoetyzy
Częściowa remisja (PR – ang. <i>partial remission</i>)	<p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> • krew obwodowa: poziom Hb ≥ 100 g/l i poniżej górnej granicy normy; liczba neutrofilii ≥ 1,0 x 10⁹/l i poniżej górnej granicy normy; liczba płytek krwi ≥ 100 x 10⁹/l i poniżej górnej granicy normy; < 2% niedojrzałych komórek szpiku lub < 5% niedojrzałych komórek szpiku u pacjentów po splenektomii • objawy kliniczne: ustąpienie objawów ogólnych; śledziona oraz wątroba nie wyczuwalna w badaniu palpacyjnym; brak pozaszpikowej hemopoetyzy <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> • szpik kostny: normokomórkowy z uwzględnieniem wieku pacjenta; ilość mieloblastów ≤ 5%, stopień osteomielofibrozy ≤ 1 wg kryteriów europejskich • krew obwodowa: poziom Hb ≥ 85 i < 100 g/l; liczba neutrofilii ≥ 1,0 x 10⁹/l i poniżej górnej granicy normy; liczba płytek krwi ≥ 50 i < 100 x 10⁹/l; < 2% niedojrzałych komórek szpiku; < 5% niedojrzałych komórek szpiku u pacjentów po splenektomii • objawy kliniczne: ustąpienie objawów ogólnych; śledziona oraz wątroba nie wyczuwalna w badaniu palpacyjnym; brak pozaszpikowej hemopoetyzy

Odpowiedź na leczenie	Wymagane kryteria – dla wszystkich kryteriów odpowiedzi poprawa musi trwać co najmniej 12 tyg.
<p>Kliniczna poprawa (CI – ang. <i>clinical improvement</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie nasilenia anemii, zmniejszenie wielkości śledziony lub objawów ogólnych bez występowania któregośkolwiek z kryteriów postępującej choroby (PD – ang. <i>progressive disease</i>) lub zwiększenia nasilenia anemii, trombocytopenii lub neutropenii wg definicji opisanych poniżej. <p><u>Zmniejszenie nasilenia anemii:</u> u chorych niezależnych od przetoczeń krwi przed podjęciem leczenia – wzrost poziomu Hb ≥ 20 g/l; u chorych zależnych od przetoczeń krwi* – niezależność od przetoczeń rozumiana jako brak konieczności przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych w każdym 12-tygodniowym interwale czasowym badania klinicznego</p> <p><u>Zmniejszenie wielkości śledziony:</u> niewyczuwalna śledziona w badaniu palpacyjnym w przypadku początkowego powiększenia o 5-10 cm poniżej lewego łuku żebrowego lub zmniejszenie śledziony o $\geq 50\%$ w przypadku początkowego powiększenia > 10 cm poniżej lewego łuku żebrowego. Odpowiedź śledziony na leczenie wymaga potwierdzenia zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$ w badaniu obrazowym metodą tomografii komputerowej (CT) lub rezonansu magnetycznego (MRI). † Zmniejszenie wielkości śledziony, która przed leczeniem była powiększona o < 5 cm poniżej lewego łuku żebrowego, nie kwalifikuje się jako odpowiedź śledziony na leczenie.</p> <p><u>Zmniejszenie nasilenia objawów ogólnych:</u> zmniejszenie o $\geq 50\%$ wskaźnika nasilenia objawów ogólnych (TSS – ang. <i>total symptom score</i>) ocenianych przez pacjenta w kwestionariuszu Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF).**</p> <p><u>Zwiększenie nasilenia anemii:</u> konieczność przeprowadzenia przetoczeń krwi lub spadek poziomu Hb ≥ 20 g/l w porównaniu do poziomu wyjściowego z okresu 12 tyg. przed leczeniem</p> <p><u>Zwiększenie nasilenia trombocytopenii:</u> pogorszenie o dwa stopnie w skali nasilenia trombocytopenii wg CTCAE v. 4.0 w porównaniu z okresem przed rozpoczęciem leczenia przy zachowaniu minimalnej liczby płytek krwi $\geq 25\ 000 \times 10^9/l$</p> <p><u>Zwiększenie nasilenia neutropenii:</u> pogorszenie o dwa stopnie w skali nasilenia trombocytopenii wg CTCAE v. 4.0 w porównaniu z okresem przed rozpoczęciem leczenia przy zachowaniu absolutnej liczby neutrofilii $\geq 0,5 \times 10^9/l$</p>
<p>Postępująca choroba (PD – ang. <i>progressive disease</i>)</p>	<p>Wystąpienie jednego z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • powiększona śledziona ≥ 5 cm poniżej lewego łuku żebrowego, niestwierdzona wcześniej w badaniu palpacyjnym • wzrost o $\geq 100\%$ długości śledziony oceniony palpacyjnie w przypadku początkowego powiększenia 5-10 cm poniżej lewego łuku żebrowego • wzrost o 50% długości śledziony oceniony palpacyjnie w przypadku początkowego powiększenia > 10 cm poniżej lewego łuku żebrowego • transformacja białaczkowa – liczba blastów szpiku kostnego $\geq 20\%$ • $\geq 20\%$ blastów we krwi obwodowej związana z absolutną liczbą blastów $\geq 1 \times 10^9/l$, utrzymującą się co najmniej przez 2 tyg.
<p>Stabilna choroba (SD – ang. <i>stable disease</i>)</p>	<p>Niespełnienie żadnego z kryteriów stanowiących o CR, PR, CI lub PD.</p>

Odpowiedź na leczenie	Wymagane kryteria – dla wszystkich kryteriów odpowiedzi poprawa musi trwać co najmniej 12 tyg.
Nawrót choroby (R – ang. relapse)	Wystąpienie jednego z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> nie spełnianie kryteriów przynajmniej o odpowiedzi klinicznej (CK) po wcześniejszym stwierdzeniu CR, PR lub CI zwiększenie nasilenia anemii utrzymujące się co najmniej 1 mies. mimo wcześniejszego stwierdzenia poprawy powiększenie śledziony utrzymujące się co najmniej 1 mies. mimo wcześniejszego stwierdzenia poprawy
Remisja cytogenetyczna	Badanie co najmniej 10 metafaz, potwierdzone po 6 miesiącach: <ul style="list-style-type: none"> całkowita odpowiedź: brak wcześniej stwierdzanych nieprawidłowości częściowa odpowiedź: redukcja o $\geq 50\%$ liczby metafaz z nieprawidłowościami
Remisja molekularna	Badanie molekularne granulocytów pobranych z krwi obwodowej, potwierdzone po 6 miesiącach: <ul style="list-style-type: none"> całkowita odpowiedź: brak wcześniej stwierdzanych nieprawidłowości częściowa odpowiedź: redukcja o $\geq 50\%$ ilości nieprawidłowego allelu (częściowa odpowiedź dotyczy wyłącznie pacjentów, u których stwierdzono się co najmniej 20% nieprawidłowego allelu)
Nawrót cytogenetyczny/molekularny	Ponowne pojawienie się wcześniej istniejących nieprawidłowości cytogenetycznych lub molekularnych.

* zależność od przetoceń czerwonych krwinek zdefiniowana jako przetoczenie ≥ 6 jednostek koncentratu krwinek czerwonych (PRBC) w ciągu 12 tyg. przed rozpoczęciem leczenia dla poziomu Hb < 85 g/l oraz gdy nie występowały krwawienia lub anemia wynikająca z dotychczasowego leczenia. Ponadto ostatnie przetoczenie krwi musi wystąpić co najmniej 28 dni przed włączeniem do badania.

** kwestionariusz MPN-SAF odnosi się do stopnia nasilenia objawów ogólnych ocenianych przez pacjenta i zawiera pytania dotyczące: zmęczenia, koncentracji, wczesnego uczucia sytości, nieaktywności, potów nocnych, świądu, bólu kości, dyskomfortu w jamie brzusznej, utraty masy ciała, gorączki. Każdy z objawów oceniany jest w skali od 0 (brak) do 10 (najgorszy wyobraźalny). Wskaźnik nasilenia objawów (TSS) stanowi sumę punktów za poszczególne objawy i wynosi od 0-100; †Co więcej redukcja objętości śledziony o $\geq 35\%$ oceniona w badaniu MRI/CT stanowi odpowiedź śledziony na leczenie bez względu na to co zgłoszono w badaniu fizykalnym.

7.5 Ankieta skierowana do ekspertów klinicznych³¹

Mielofibroza - leczenie w Polsce

Szanowni Państwo,

Poniższe pytania mają na celu uzyskanie informacji niezbędnych do przygotowania dokumentacji HTA (oceny technologii medycznych), na potrzeby Ministerstwa Zdrowia oraz Agencji Oceny Technologii Medycznych.

Będziemy wdzięczni za wypełnienie ankiety.

Chorobowość / zapadalność na mielofibrozę

Zgodnie z dotychczas uzyskanymi danymi chorobowość mielofibrozy w Polsce wynosi ok. [REDACTED] natomiast zapadalność [REDACTED] [REDACTED]. Czy zgadzają się Państwo z tymi oszacowaniami?

Splenomegalia i jej powikłania

1. U jakiego odsetka pacjentów ze splenomegalią w przebiegu mielofibrozy:

- wykonuje się splenektomię %
- wykonuje się nasświetlanie śledziony %
- obserwuje się powikłania naczyniowe? %

Leki stosowane w terapii mielofibrozy w Polsce

2. Badanie COMFORT II zostało zrealizowane w krajach Europy Zachodniej, tj. w Austrii, Belgii, Francji, Niemczech, Holandii, Hiszpanii, Szwecji, Wielkiej Brytanii i we Włoszech. W badaniu COMFORT II porównywano preparat Jakavi® z najlepszą dostępną terapią (ang. *best available therapy*) dobieraną swobodnie przez lekarza do konkretnego pacjenta (informacje o częstości stosowania poszczególnych leków w badaniu w tabeli poniżej).

Prosimy określić czy leki z poniższej tabeli są stosowane w Polsce w leczeniu pacjentów z mielofibrozą oraz z jaką częstością w porównaniu do częstości w badaniu COMFORT II?

Lek/ substancja czynna	Częstość stosowania w badaniu COMFORT II*	Częstość stosowania wskazana przez polskich ekspertów na spotkaniu w czerwcu 2012	Z jaką częstością lek jest aktualnie stosowany w Polsce?
hydroksymocznik	55,9%	70%	
anagrelid	6,7%	6,7%	
prednizon	10,6%	20,5%	
metylprednizolon	3,4%	3,4%	
prednizolon	1,1%	1,1%	
erytropoetyna	10,1%	10,1%	
talidomid	2,8%	2,8%	
lenalidomid	2,8%	0%	
merkaptopuryna	3,9%	2,5%	
tioguanina	2,2%	2,5%	
danazol	6,1%	6,1%	
peginterferon alfa-2a (Pegasys)	1,7%	0%	
melfalan	2,8%	2,8%	
kwas acetylosalicylowy	2,8%	2,8%	
cytarabina (arabinozy cytozyny)	1,1%	10%	
kolchicyna	0,6%	0%	
deferazyroks (Exjade)	0,6%	0%	
kwas foliowy	1,1%	35%	

Lek/ substancja czynna	Częstość stosowania w badaniu COMFORT II*	Częstość stosowania wskazana przez polskich ekspertów na spotkaniu w czerwcu 2012	Z jaką częstością lek jest aktualnie stosowany w Polsce?
Lysine acetylsalicylate – niesteroidowy lek przeciwzapalny	1.1%	0%	
interferon alfa (Roferon a)	1.1%	1.1%	

*u pacjenta mógł być stosowany więcej niż jeden z wymienionych leków

Jakie inne leki są stosowane w terapii mielofibrozy w Polsce? z jaką częstością?

.....

.....

.....

Ostra białaczka szpikowa u pacjentów z mielofibrozą

3. Jaki odsetek pacjentów z mielofibrozą kwalifikuje się do przeszczepu szpiku? %
4. U jakiego odsetka pacjentów z ostrą białaczką szpikową w przebiegu mielofibrozy wykonuje się przeszczep szpiku? %

7.6 Wyniki ankiety z grudnia 2015 roku wykorzystane w analizie ekonomicznej³¹

	0	1	2	3	Mediana
U jakiego odsetka pacjentów ze splenomegalią w przebiegu mielofibrozy:					
wykonuje się splenektomię	■	■	■	■	■
wykonuje się naświetlanie śledziony	■	■	■	■	■
obserwuje się powikłania naczyniowe	■	■	■	■	■
Leki stosowane w leczeniu pacjentów z mielofibrozą:					
hydroksymocznik	■	■	■	■	■
anagrelid	■	■	■	■	■
prednizon	■	■	■	■	■
metyprednizolon	■	■	■	■	■
prednizolon	■	■	■	■	■
erytropoetyna	■	■	■	■	■
talidomid	■	■	■	■	■
lenalidomid	■	■	■	■	■
merkaptopuryna	■	■	■	■	■
tioguanina	■	■	■	■	■
danazol	■	■	■	■	■
peginterferon alfa-2a (Pegasys)	■	■	■	■	■
melfalan	■	■	■	■	■
kwas acetylosalicylowy	■	■	■	■	■
cytarabina (arabinozy cytozyny)	■	■	■	■	■
kolchicina	■	■	■	■	■
deferazyroks (Exjade)	■	■	■	■	■
kwas foliowy	■	■	■	■	■
Lysine acetylsalicylate – niesteroidowy lek przeciwzapalny	■	■	■	■	■

					Mediana
interferon alfa (Roferon-α)					
Ime					
U jakiego odsetka pacjentów z ostrą białaczką szpikową w przebiegu mielofibrozy wykonuje się przeszczep szpiku?					

7.7 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 88 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane o refundacji leków z obwieszczenia MZ z 23 grudnia 2015 r.
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
analizę podstawową;	Rozdział 3.1
analizę wrażliwości;	Rozdział 3.2
przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych [...].	Rozdział 7.1, 5.3
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastąpienia wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych [...];	Rozdział 3.1
oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Rozdział 3.1
oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdział 3.1
zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań [...];	Rozdział 2
wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań [...];	Rozdział 2

dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...).	Dołączony do wniosku
§ 5.3 W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...).	Nie dotyczy
§ 5.4 Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy
§ 5.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;	Rozdział 0
bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	
§ 5.6 Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	
oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia;	Nie dotyczy
oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...);	
kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	
§ 5.7 Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Uwzględniono
§ 5.8 Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów z drzewa, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów z drzewa (...).	Rozdział 7.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań;	Rozdział 2.1.1
uzasadnienie zakresów zmienności;	
oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.	Rozdział 3.2
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;	Uwzględniono
z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.	Uwzględniono
§ 5.11 Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzontie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 2.4
§ 5.12 Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy	Patrz opis metody-

§ 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	ki w rozdziale 7.1 i 7.2
§ 8 Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	PISMIENICTWO
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	PISMIENICTWO

SPIS TABEL

Tab. 1 Cele analizy z wyszczególnieniem PICO.....	8
Tab. 2 Odsetek odpowiadających na leczenie na podstawie wyników badania COMFORT II.....	14
Tab. 3 Częstość zaprzestania leczenia w grupie pacjentów z odpowiedzią na leczenie.....	14
Tab. 4 Dane dotyczące przeżycia pacjentów w zależności od stanu zdrowia pacjenta z mielofibrozą.....	15
Tab. 5 Wartości HR dla przeżycia całkowitego.....	17
Tab. 6 Hazard względny dotyczący przeżycia całkowitego w zależności od występowania odpowiedzi na leczenie.....	18
Tab. 7 Algorytm do uzyskania wartości użyteczności zastosowany przez autorów modelu na podstawie publikacji MCKenzie 2009.....	20
Tab. 8 Użyteczności stanów zdrowia (na podstawie danych z badania COMFORT II).....	21
Tab. 9 Dekrement związany z wystąpieniem powikłań splenomegalii (dane z badania COMFORT II) oraz progresji choroby do ostrej białaczki szpikowej (Gordois 2003).....	21
Tab. 10 Dzienny koszt dawek ruksolitynibu.....	22
Tab. 11 Cena produktu leczniczego Jakavi® zadeklarowana przez podmiot odpowiedzialny.....	23
Tab. 12 Koszty stosowania leków w najlepszej dostępnej terapii.....	24
Tab. 13 Koszt stosowania kwasu acetylosalicylowego u pacjentów z mielofibrozą [stan na dzień 04.01.2015].....	27
Tab. 14 Założenia w modelu dotyczące liczby porad i hospitalizacji w przebiegu terapii mielofibrozy w okresie 12 tygodni.....	28
Tab. 15 Porady w programie lekowym.....	29
Tab. 16 Koszt porady ambulatoryjnej w poradni onkologicznej.....	29
Tab. 17 Koszt porady ambulatoryjnej w programie lekowym.....	29
Tab. 18 Koszt hospitalizacji związanej z przebiegiem mielofibrozy.....	30
Tab. 19 Opinia ekspertów klinicznych dotycząca częstości wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji u pacjentów z mielofibrozą w zależności od odpowiedzi na leczenie.....	30
Tab. 20 Oszacowanie kosztu diagnostyki w programie lekowym.....	31
Tab. 21 Harmonogram badań w programie lekowym wraz z przypisaniem badań z listy procedur ambulatoryjnych.....	32
Tab. 22 Odsetek pacjentów zależnych od transfuzji w badaniu COMFORT II.....	33
Tab. 23 Koszty związane z transfuzją.....	33
Tab. 24 Roczne ryzyko wystąpienia powikłań splenomegalii.....	34
Tab. 25 Koszt związany z wykonaniem splenektomii.....	34
Tab. 26 Koszt hospitalizacji związanej z radioterapią.....	34
Tab. 27 Koszt powikłań na czyniowych oszacowany na podstawie danych ze statystyki JGP z 2014 roku.....	35
Tab. 28 Zestawienie kosztów ponoszonych w przebiegu leczenia ostrej białaczki szpikowej.....	39
Tab. 29 Koszt leków w terapii inicjującej remisję, konsolidującej remisję, kondycjonującej przed przeszczepem.....	41

Tab. 30 Koszt hospitalizacji dla leczenia ostrej białaczki szpikowej w przebiegu mielofibrozy.....	41
Tab. 31 Koszt procedury przeszczepu szpiku.....	42
Tab. 32 Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3. lub 4. na podstawie badania COMFORT II.1.....	43
Tab. 33 Koszt hospitalizacji wynikającej z działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia po uwzględnieniu odsetka pacjentów hospitalizowanych.....	43
Tab. 34 Koszt hospitalizacji związanej z wystąpieniem anemii.....	44
Tab. 35 Koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych.....	44
Tab. 36 Koszt leczenia anemii.....	44
Tab. 37 Dawkowanie erytropoetyń zgodnie z ChPL.....	45
Tab. 38 Koszt hospitalizacji i leczenia biegunki, wymiotów, nudności.....	46
Tab. 39 Koszt koncentratu krwinek płytkowych.....	46
Tab. 40 Koszt hospitalizacji związanej z wystąpieniem trombocytopenii.....	46
Tab. 41 Koszt leczenia trombocytopenii.....	46
Tab. 42 Koszt leczenia zapalenia płuc.....	47
Tab. 43 Koszt leczenia zapalenia jamy ustnej.....	47
Tab. 44 Koszt opieki paliatywnej na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok 2012.....	48
Tab. 45 Wycena świadczeń w opiece paliatywnej.....	48
Tab. 46 Hazard względny dotyczący przeżycia całkowitego w zależności od występowania odpowiedzi na leczenie – analiza wrażliwości.....	50
Tab. 47 Struktura BAT z badania COMFORT II.....	51
Tab. 48 Użyteczności stanów zdrowia – analiza wrażliwości.....	52
Tab. 49 Odsetek zaprzestających leczenia rukсолitynibem w okresie ponad 48 tygodni w badaniu COMFORT II – analiza wrażliwości.....	52
Tab. 50 Wyniki analizy użyteczności kosztów: scenariusz podstawowy, perspektywa NFZ. Analiza bez RSS.....	54
Tab. 51 Wyniki analizy użyteczności kosztów: scenariusz podstawowy, perspektywa wspólna. Analiza bez RSS.....	54
Tab. 52 Cena dla proggu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynoszącego 3x PKB na mieszkańca (art. 12 pkt 13 Ustawy refundacyjnej), tj. 125 955 zł: scenariusz podstawowy. Analiza bez RSS.....	55
Tab. 53 Wyniki analizy użyteczności kosztów: scenariusz podstawowy, perspektywa NFZ. Analiza z RSS.....	55
Tab. 54 Wyniki analizy użyteczności kosztów: scenariusz podstawowy, perspektywa wspólna. Analiza z RSS.....	56
Tab. 55 Cena dla proggu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynoszącego 3x PKB na mieszkańca (art. 12 pkt 13 Ustawy refundacyjnej), tj. 125 955 zł: scenariusz podstawowy. Analiza z RSS.....	56
Tab. 56 Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa NFZ. Analiza bez RSS.....	58
Tab. 57 Analiza wrażliwości – perspektywa wspólna. Analiza bez RSS.....	60
Tab. 58 Cena dla proggu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynoszącego 3x PKB na mieszkańca (art. 12 pkt 13 Ustawy refundacyjnej), tj. 125 955 zł: analiza wrażliwości. Analiza bez RSS.....	62

Tab. 59 Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa NFZ. Analiza z RSS.....	64
Tab. 60 Analiza wrażliwości – perspektywa wspólna. Analiza z RSS.....	66
Tab. 61 Cena dla prognozy kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynoszącego 3x PKB na mieszkańca (art. 12 pkt 13 Ustawy refundacyjnej), tj. 125 955 zł: analiza wrażliwości. Analiza z RSS.....	68
Tab. 62 Zestawienie metodyki odnalezionych analiz ekonomicznych dla stosowania ruksolitynibu w terapii mielofibrozy.....	78
Tab. 63 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych ruksolitynibu w leczeniu mielofibrozy w bazie MEDLINE (Ovid), na dzień 28.01.2016.....	83
Tab. 64 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych ruksolitynibu w leczeniu mielofibrozy w bazie EMBASE (Elsevier), na dzień 28.01.2016.....	84
Tab. 65 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych ruksolitynibu w leczeniu mielofibrozy w bazie Cochrane, na dzień 28.01.2016.....	85
Tab. 66 Publikacje odrzucone w toku przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.....	87
Tab. 67 Strategia wyszukiwania badań użyteczności stanów zdrowia w przebiegu mielofibrozy w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 06.11.2015.....	89
Tab. 68 Strategia wyszukiwania badań użyteczności stanów zdrowia w przebiegu mielofibrozy w bazie EMBASE (Elsevier), na dzień 06.11.2015.....	91
Tab. 69 Strategia wyszukiwania badań użyteczności stanów zdrowia w przebiegu mielofibrozy w bazie Cochrane, na dzień 28.11.2013.....	92
Tab. 70 Publikacje odrzucone w toku przeglądu systematycznego badań użyteczności.....	94
Tab. 71 Koszty hydr oksymocznika.....	95
Tab. 72 Koszt anagrelidu.....	96
Tab. 73 Koszt dnia terapii steroidem.....	96
Tab. 74 Koszt stosowania czynników stymulujących erytropoezę.....	98
Tab. 75 Koszt talidomidu.....	98
Tab. 76 Koszt merkaptopuryny.....	99
Tab. 77 Koszt tioguaniny.....	99
Tab. 78 Koszt danazolu.....	99
Tab. 79 Koszt melfalanu.....	100
Tab. 80 Koszt cytarabiny.....	100
Tab. 81 Koszt kwasu foliowego.....	101
Tab. 82 Koszt jednostki interferonu.....	102
Tab. 83 Koszt busulfanu, fludarabiny, kładrybiny i cytarabiny.....	102
Tab. 84 Koszt daunorubicyny.....	104
Tab. 85 Koszt terapii anemii erytropoetyną.....	104
Tab. 86 Koszty świadczeń w opiece paliatywnej z losowo wybranych ośrodków.....	105
Tab. 87 Wycena punktu dla świadczeń w ramach porady onkologicznej.....	106
Tab. 88 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).....	114

SPIS RYCIN

Ryc. 1 Przeżycie całkowite w modelu w odniesieniu do horyzontu analizy dla pacjentów z grupy stosującej ruksolitynib.....	10
Ryc. 2 Struktura modelu.....	12
Ryc. 3 Wyniki badania COMFORT II (za Vanucci 2015).....	17
Ryc. 4 Średnia dawka ruksolitynibu w czasie trwania badania (za publikacją Verstovsek 2015).....	23
Ryc. 5 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dotyczących ruksolitynibu w mielofibrizie (diagram QUOROM).....	86
Ryc. 6 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności stanów zdrowia w przebiegu mielofibrkozy (diagram QUOROM).....	94

PIŚMIENNICTWO

- ¹ [redacted]. Ruksolitinib (Jakavi®) w mielofibrozie. Analiza kliniczna. HealthQuest 2013.
- ² Harrison CN, Mesa RA, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Knoops L, Squier M, Sirubnik A, Mendelson E, Zhou X, Copley-Merriman C, Hunter DS, Levy RS, Cervantes F, Passamonti F, Barbui T, Barosi G, Vannucchi AM. Health-related quality of life and symptoms in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib versus best available therapy. *Br J Haematol*. 2013 Jul;162(2):229-39.
- ³ www.clinicaltrials.gov NCT00934544 [dostęp: 18.12.2015].
- ⁴ Mesa RA, Verstovsek S, Gupta V, Mascarenhas J, Atallah E, Sun W, Sandor VA, Gotlib J. 1733 [Improvement in Weight and Total Cholesterol and Their Association with Survival in Ruxolitinib-Treated Patients with Myelofibrosis From COMFORT-I. 54thASH Annual Meeting and Exposition, 2012.
- ⁵ Założenie na podstawie danych o średnim wzroście mężczyzn w Polsce wynoszącym w 2001 roku 1,774 m. Informacja prasowa zamieszczona na stronie internetowej <http://zdrowie.gazeta.pl/Zdrowie/1,111848,9783367,Wzrost.html> [dostęp: 19.12.2013].
- ⁶ Kalkulator powierzchni ciała <http://www.chemioterapia.pl/index.php?dzial=kalkulator&wo=oblicz> [dostęp: 18.12.2015].
- ⁷ Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA et al. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2010 Sep 16;363(12):1117-27.
- ⁸ Tefferi A, Cervantes F, Mesa R, Passamonti F, Verstovsek S, Vannucchi AM, Gotlib J, Dupriez B, Pardanani A, Harrison C, Hoffman R, Gisslinger H, Kröger N, Thiele J, Barbui T, Barosi G. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. *Blood*. 2013 Aug 22;122(8):1395-8.
- ⁹ Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012 Mar 1;366(9):799-807.
- ¹⁰ Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2009 Mar 26;113(13):2895-901.
- ¹¹ Mesa RA, Li CY, Ketterling RP, Schroeder GS, Knudson RA, Tefferi A. Leukemic transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 91 cases. *Blood*. 2005 Feb 1;105(3):973-7.
- ¹² Verstovsek S, Kantarjian HM, Estrov Z, Cortes JE, Thomas DA, Kadia T, Pierce S, Jabbour E, Borthakur G, Rumi E, Pungolino E, Morra E, Caramazza D, Cazzola M, Passamonti F. Long-term outcomes of 107 patients with myelofibrosis receiving JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib: survival advantage in comparison to matched historical controls. *Blood*. 2012 Aug 9;120(6):1202-9.
- ¹³ Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Sirubnik A, Stalbovskaya V, McQuitty M, Hunter DS, Levy RS, Passamonti F, Barbui T, Barosi G, Harrison CN, Knoops L, Gisslinger H; COMFORT-II investigators. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood*. 2013 Dec 12;122(25):4047-53.

- ¹⁴ NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 16: ADJUSTING SURVIVAL TIME ESTIMATES IN THE PRESENCE OF TREATMENT SWITCHING. [http://www.nice.dsu.org.uk/Treatment-switching-TSD\(2973293\).htm](http://www.nice.dsu.org.uk/Treatment-switching-TSD(2973293).htm) [dostęp: 19.11.2015].
- ¹⁵ Vannucchi AM, Kantarjian HM, Kiladjan JJ, Gotlib J, Cervantes F, Mesa RA, Sarlis NJ, Peng W, Sandor V, Gopalakrishna P, Hmishi A, Stalbovskaya V, Gupta V, Harrison C, Verstovsek S; COMFORT Investigators. A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase III trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. *Haematologica*. 2015 Sep;100(9):1139-45.
- ¹⁶ Uzupełnienie złożone do NICE przez zlecniodawcę. <https://www.nice.org.uk/guidance/TA289/documents/myelofibrosis-splenomegaly-symptoms-ruxolitinib-evaluation-report2> [dostęp: 02.12.2015].
- ¹⁷ Niepublikowane dane przekazane przez zlecniodawcę.
- ¹⁸ Raport Evidence Review Group dla NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/TA289/documents/myelofibrosis-splenomegaly-symptoms-ruxolitinib-evidence-review-group-report2> [dostęp: 02.12.2015].
- ¹⁹ Dane przekazane przez podmiot odpowiedzialny na prośbę NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/TA289/documents/myelofibrosis-splenomegaly-symptoms-ruxolitinib-manufacturer-response-to-the-nice-clarification-letter2> [dostęp: 02.12.2015].
- ²⁰ Analiza złożona przez podmiot odpowiedzialny do NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/TA289/documents/myelofibrosis-splenomegaly-symptoms-ruxolitinib-novartis-pharmaceuticals2> [dostęp: 02.12.2015].
- ²¹ Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, Catalano JV, Deininger M, Miller C, Silver RT, Talpaz M, Winton EF, Harvey JH Jr, Arcasoy MO, Hexner E, Lyons RM, Paquette R, Raza A, Vaddi K, Erickson-Vitnanen S, Sun W, Sandor V, Kantarjian HM. The clinical benefit of ruxolitinib across patient subgroups: analysis of a placebo-controlled, Phase III study in patients with myelofibrosis. *Br J Haematol*. 2013 May;161(4):508-16.
- ²² Cervantes F, Tassies D, Salgado C, Rovira M, Pereira A, Rozman C. Acute transformation in nonleukemic chronic myeloproliferative disorders: actuarial probability and main characteristics in a series of 218 patients. *Acta Haematol*. 1991;85(3):124-7.
- ²³ Okamura T, Kinukawa N, Niho Y, Mizoguchi H. Primary chronic myelofibrosis: clinical and prognostic evaluation in 336 Japanese patients. *Int J Hematol* 2001;73 (2):194-198.
- ²⁴ Guglielmelli P, Barosi G, Specchia G, Rambaldi A, Lo Coco F, Antonioli E, Pieri L, Pancrazzi A, Ponziani V, Delaini F, Longo G, Annatuna E, Liso V, Bosi A, Barbui T, Vannucchi AM (2009) Identification of patients with poorer survival in primary myelofibrosis based on the burden of JAK2V617F mutated allele. *Blood* 2009;114 (8):1477-1483.
- ²⁵ Gordois A, Scuffham P, Warren E, Ward S. Cost-utility analysis of imatinib mesilate for the treatment of advanced stage chronic myeloid leukaemia. *Br J Cancer*. 2003 Aug 18;89(4):634-40.
- ²⁶ Roskell NS, Mendelson ET, Whalley D, Knight C. Using a condition-specific measure of patient-reported outcomes to derive utilities in myelofibrosis. *Value in Health* (2012) 15:4 (A224-A225).
- ²⁷ McKenzie L, van der Pol M. Mapping the EORTC QLQ C-30 onto the EQ-5D instrument: the potential to estimate QALYs without generic preference data. *Value Health*. 2009 Jan-Feb;12(1):167-71.
- ²⁸ Roskell NS. Utility report. RTI Health Solution 2012.

²⁹ Charakterystyka Produktu Leczniczego Jakavi®.

³⁰ Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, McQuitty M, Hunter DS, Levy R, Knoops L, Cervantes F, Vannucchi AM, Barbui T, Barosi G. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012 Mar 1;366(9):787-98.

³¹ Wyniki ankiety skierowanej drogą elektroniczną do 4 ekspertów w grudniu 2015 roku: [REDACTED]

³² Charakterystyka Produktu Leczniczego Hydroxycarbamid Teva®

³³ EMA. Xagride: EPAR – Scientific discussion.

³⁴ Reilly JT, McMullin MF, Beer PA, Butt N, Conneally E, et al.; Writing group: British Committee for Standards in Haematology. Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis. *Br J Haematol*. 2012 Jun 1.

³⁵ Charakterystyka Produktu Leczniczego Lanvis®.

³⁶ Cervantes F, Hernández-Boluda JC, Alvarez A, Nadal E, Montserrat E. Danazol treatment of idiopathic myelofibrosis with severe anemia. *Haematologica*. 2000 Jun;85(6):595-9.

³⁷ Chee L, Kalnins R, Turner P. Low dose melphalan in the treatment of myelofibrosis: a single centre experience. *Leuk Lymphoma*. 2006 Jul;47(7):1409-12.

³⁸ Charakterystyka Produktu Leczniczego Acidum Folicum Richter®

³⁹ Silver RT, Vandris K. Recombinant interferon alpha (rIFN alpha-2b) may retard progression of early primary myelofibrosis. *Leukemia*. 2009 Jul;23(7):1366-9.

⁴⁰ Załącznik 5a do Zarządzenia Nr 109/2015/BP Prezesa NFZ z dnia 30 grudnia 2015 r.

⁴¹ Zarządzenie 85/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 8 grudnia 2015 r.

⁴² Statystyka Jednorodnych Grup Pacjentów z 2014 roku. <https://poczta.nfz.gov.pl/APP-IGP/KatalogIGP.aspx> [dostęp: 05.11.2015].

⁴³ Dodatkowa opinia 4 ekspertów klinicznych uzyskana przez zleceniodawcę drogą mailową lub telefonicznie o liczbie porad ambulatoryjnych i hospitalizacji w zależności od odpowiedzi na leczenie (Eksperti: [REDACTED])

⁴⁴ Analiza zleceniodawcy złożona do NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/TA289/documents/myelofibrosis-splenomegaly-symptoms-ruxolitinib-novartis-pharmaceuticals2> [dostęp: 05.12.2015].

⁴⁵ Dane z badania COMFORT II przekazane przez zleceniodawcę.

⁴⁶ Opinia uzyskana na spotkaniu ekspertów poprzedzonym ankietą (metoda Delphi panel) w dniu 22 czerwca 2012, Warszawa. Skład zespołu ekspertów: [REDACTED]

⁴⁷ Załącznik 2 do Zarządzenia 81/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r.

⁴⁸ Załącznik 3 do Zarządzenia 81/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r.

⁴⁹ Elliott MA, Chen MG, Silverstein MN, Tefferi A. Splenic irradiation for symptomatic splenomegaly associated with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol*. 1998 Nov;103(2):505-11.

- ⁶⁵ Mesa RA, Shields A, Hare T, Erickson-Viitanen S, Sun W, Sarlis NJ, Sandor V, Levy RS, Verstovsek S. Progressive burden of myelofibrosis in untreated patients: assessment of patient-reported outcomes in patients randomized to placebo in the COMFORT-1 study. *Leuk Res.* 2013 Aug; 37(8):911-6.
- ⁶⁶ Góra-Tybor J. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Pierwotna mielofibroza. Polska Unia Onkologia. http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_pierwotna.pdf [dostęp: 22.01.2016].
- ⁶⁷ Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *N Engl J Med.* 2000; 342 (17):1255-1265.
- ⁶⁸ Zarządzenie Nr 8/2008/DGL Prezesa NFZ z dnia 29.01.2008.
- ⁶⁹ [redacted] Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie. Analiza wpływu na budżet. HealthQuest, Warszawa 2016.
- ⁷⁰ NFZ. Finansowanie szczególnie wysokich kosztów leczenia pacjentów w 2011 roku. Warszawa 2012. http://www.nfz.gov.pl/download/get/nfz/pl/defaultstronaomisowa/349/9/1/kosztv_leczenia_pacjentow_pow_100_tys.pdf [dostęp: 18.12.2015].
- ⁷¹ Ouagari KE, Knight CJ, Mendelson ET. Cost-effectiveness of ruxolitinib versus best available therapy from medical treatment of myelofibrosis: societal perspective. 54th ASH Annual Meeting and Exposition, Atlanta, 8-11 December 2012.
- ⁷² Hahl J, Kurki S, Miettinen T, Snicker K. Cost-Effectiveness of Ruxolitinib for The Treatment of Myelofibrosis In Finland. Economic Evaluation Based on Finnish Auria Biobank Data on Health Care Resource Utilization. *Value Health.* 2015 Nov; 18(7):A669.
- ⁷³ Vandewalle B, Andreozzi V, Almeida J, FÄ©lix J. Pharmacoeconomics of ruxolitinib therapy in patients with myelofibrosis. *Journal of Medical Economics* 2015;1-8.
- ⁷⁴ PBAC 2013. Ruxolitinib, tablets 5 mg, 15 mg, 20 mg, Jakavi® – July 2013 Public Summary Document. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/ruxolitinib> [dostęp: 10.11.2015].
- ⁷⁵ pan-Canadian Oncology Drug Review Final Economic Guidance. Ruxolitinib (Jakavi) for myelofibrosis. 2013 <https://www.cadth.ca/sites/default/files/mco/dr/mco/dr-jakavi-myelofibro-fn-egr.pdf> [dostęp: 18.12.2015]
- ⁷⁶ National Center for Pharmacoeconomics <http://www.ncea.ie/wp-content/uploads/2013/07/Summary-Jakavi-website-2013.pdf> [dostęp: 10.11.2015].
- ⁷⁷ Scottish Medicine Consortium. https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ruxolitinib_Jakavi_FINAL_February_2015_for_website.pdf [dostęp: 09.11.2015].
- ⁷⁸ NICE. Ruxolitinib for disease-related splenomegaly or symptoms in adults with myelofibrosis. NICE technology appraisal guidance 289. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta289> [dostęp: 18.12.2015].
- ⁷⁹ Wade R, Rose M, Neilson AR, Stirk L, Rodriguez-Lopez R, Bowen D et al. Ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis: a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics* 2013; 31(10):841-852.
- ⁸⁰ Kuznar W. Selective JAK inhibitor cost-effective option for patients with myelofibrosis. *Am Health Drug Benefits* 2013; 6(1 SPL).
-

- ⁸¹ Dokument elektroniczny zawierający analizę niemieckiej agencji HTA https://www.iqwi.de/download/G12-03_Ruxolitinib_Bewertung_35a_Abs1_Satz_10_SGB_V.pdf [dostęp: 28.11.2015].
- ⁸² Vandewalle B, Andreozzi V, Almeida J, Félix J. Pharmacoeconomics Of Ruxolitinib Therapy In Patients With Myelofibrosis. *Value Health*. 2015 Nov;18(7):A456.
- ⁸³ Rafia R, Mukuria CW. Exploratory psychometric analysis of the EQ-5D in a myelofibrosis population. *Value in Health* 2015; 18(3):A211.
- ⁸⁴ Mukuria C, Rowen D, Brazier JE, Young TA, Nafees B. Deriving a Preference-Based Measure for Myelofibrosis from the EORTC QLQ-C30 and the MF-SAF. *Value in Health* 2015; 18(6):846-855.
- ⁸⁵ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 r.
- ⁸⁶ Dane opublikowane na stronie NFZ (w oszacowaniach wykorzystano komunikaty DGL dla okresu styczeń-grudzień 2014, styczeń-wrzesień 2014 i styczeń-wrzesień 2015).
- ⁸⁷ Załącznik 1 do zarządzenia nr 87/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 8 grudnia 2015 r.
- ⁸⁸ Informator NFZ o umowach, rok 2015.