

# **Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie**

**Analiza wpływu na budżet**



Warszawa 2016

**Autorzy raportu:**

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

**Wkład pracy:**

- [REDACTED]: budowa modelu, ekstrakcja wyników, formułowanie wniosków
- [REDACTED]: analiza problemu decyzyjnego, budowa modelu, kontrola zbierania danych kosztowych oraz ekstrakcji wyników, formułowanie wniosków
- [REDACTED]: gromadzenie danych kosztowych
- [REDACTED]: analiza problemu decyzyjnego, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków.

**Adres do korespondencji:**

[REDACTED]  
[REDACTED]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.  
ul. Mickiewicza 63, Megadex  
01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 468 05 35, kontakt@healthquest.pl

**Recenzja:**

Opracowanie nierecenzowane.

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
ul. Marynarska 15  
02-674 Warszawa  
tel. 22 375 4 888  
fax 22 375 4 700

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

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

## SPIS TREŚCI

<b>SPIS TREŚCI</b> .....	<b>3</b>
<b>SKRÓTY I AKRONIMY</b> .....	<b>6</b>
<b>STRESZCZENIE</b> .....	<b>7</b>
<b>1 CEL ANALIZY</b> .....	<b>9</b>
<b>2 METODY</b> .....	<b>10</b>
2.1 Perspektywa analizy.....	10
2.2 Horyzont czasowy.....	10
2.3 Populacja.....	10
2.3.1 Epidemiologia mielofibrozy.....	10
2.3.1.1 Chorobowość .....	10
2.3.1.2 Zapaadalność.....	10
2.3.2 Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	14
2.3.3 Populacja docelowa (wskazana we wniosku).....	15
2.3.3.1 Parametry epidemiologiczne .....	15
2.3.3.2 Program lekowy (kryteria kwalifikacji) .....	15
2.3.3.3 Ryzyko według IPSS.....	17
2.3.3.4 Splenomegalia oraz objawy ogólne .....	18
2.3.3.5 Inne kryteria potencjalnie ograniczające populację .....	20
2.3.3.5.1 Wyjściowa wartość płytek krwi poniżej 50 tysięcy/ $\mu$ l.....	20
2.3.3.5.2 Wiek poniżej 18 lat .....	20
2.3.3.5.3 Sprawność według skali ECOG>2 .....	21
2.3.3.5.4 Stan po splenektomii.....	21
2.3.3.5.5 Progresa do ostrej białaczki szpikowej.....	21
2.3.3.6 Podsumowanie wielkości populacji docelowej (wskazanej we wniosku) .....	21
2.3.4 Populacja w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	23
2.3.5 Odpowiedź na leczenie i kontynuacja leczenia w programie lekowym .....	23
2.3.5.1 Program lekowy (kryteria wykluczenia) .....	23
2.3.5.2 Kryteria odpowiedzi po 3 miesiącach.....	24

---

2.3.5.3	Kryteria odpowiedzi po 6 miesiącach.....	25
2.3.5.3.1	Wielkość śledziona.....	25
2.3.5.3.2	Objawy ogólne .....	28
2.3.5.4	Pozostałe kryteria oceny odpowiedzi oraz ocena odpowiedzi w kolejnych miesiącach .....	30
2.3.6	Podsumowanie populacji opisanych rozporządzeniem Ministra zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.....	31
24	Koszty terapii.....	32
2.4.1	Koszt nabycia produktu leczniczego Jakavi® (ruksolitynib).....	32
2.4.2	Instrument podziału ryzyka (RSS).....	32
2.4.3	Uzasadnienie utworzenia oddzielnej grupy limitowej.....	33
2.4.4	Zapotrzebowanie na lek.....	35
2.4.5	Koszty medyczne.....	36
2.4.6	Dyskontowanie.....	36
<b>3</b>	<b>WYNIKI BEZ RSS .....</b>	<b>38</b>
3.1	Scenariusz istniejący.....	38
3.2	Scenariusz nowy - podstawowy.....	41
3.3	Scenariusz nowy - minimalny .....	47
3.4	Scenariusz nowy - maksymalny .....	53
<b>4</b>	<b>WYNIKI Z UWZGLĘDNIENIEM RSS .....</b>	<b>59</b>
4.1	Scenariusz istniejący.....	59
4.2	Scenariusz nowy - podstawowy (z RSS).....	59
4.3	Scenariusz nowy - minimalny (z RSS).....	63
4.4	Scenariusz nowy - maksymalny (z RSS).....	67
<b>5</b>	<b>ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE .....</b>	<b>71</b>
<b>6</b>	<b>DYSKUSJA .....</b>	<b>72</b>
6.1	Podsumowanie zastosowanych metod .....	72
6.2	Podsumowanie uzyskanych wyników.....	72
6.3	Ograniczenia analizy.....	76
<b>7</b>	<b>WNIOSKI.....</b>	<b>77</b>
<b>8</b>	<b>ANEKS .....</b>	<b>78</b>

---

8.1	Opinia eksperta - ██████████ przekazana drogą mailową w dniu 05.12.2013 na adres ██████████ z firmy Novartis ██████████, a następnie przekazana na adres ██████████ <sup>2</sup> .....	78
8.2	Ankieta dotycząca mielofibrozy.....	79
8.3	Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (IPSS- ang. <i>International Prognostic Scoring System</i> ).....	83
8.4	Skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).....	84
8.5	Badanie Andreoli 2012 (prezentacja konferencyjna ASH 2012).....	85
8.6	Oficjalna wersja polska kwestionariusza MPN -SAF TSS.....	86
8.7	Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).....	88
	<b>SPIS TABEL</b> .....	<b>90</b>
	<b>SPIS RYCIN</b> .....	<b>92</b>
	<b>PIŚMIENNICTWO</b> .....	<b>93</b>

---

## SKRÓTY I AKRONIMY

ANC	absolutna liczba neutrofilii
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BAT	najlepsza dostępna terapia (ang. <i>best available therapy</i> )
BID	dwa razy dziennie (łac. <i>bis in die</i> )
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
95% CI	95% 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> )
IPSS	Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (ang. <i>International Prognosis Scoring System</i> )
MFASF	kwestionariusz oceny nasilenia objawów mielofibrozy (ang. <i>Myelofibrosis Symptom Assessment Form</i> )
MPN-SAF-TSS	obowiązująca wersja kwestionariusza oceny nasilenia objawów mielofibrozy (ang. <i>Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score</i> )
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PUO	Polska Unia Onkologii
TSS	wskaźnik nasilenia objawów klinicznych (ang. <i>Total Symptom Score</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

Celem analizy jest ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) związanych z finansowaniem ze środków w publicznych produktu Jakavi® (ruksolitynib) w ramach programu lekowego leczenia mielofibrozy.

### Metody

Populację docelową w analizie wpływu na budżet stanowią dorośli pacjenci z mielofibrozą, pośrednim-2 lub wysokim ryzykiem wg IPSS, objawami ogólnymi mielofibrozy i splenomegalią.

Analizę kosztów przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w 4-letnim horyzoncie czasowym. Za źródła danych posłużono: polskie i światowe badania epidemiologiczne, opinie ekspertów, publikacje z badań klinicznych ruksolitynibu, kilkunastoletnie badania obserwacyjne pacjentów z mielofibrozą, dane z brytyjskiego rejestru HMRN, katalogi Narodowego Funduszu Zdrowia. Analizowano dwa scenariusze - istniejący oraz nowy. Niepewność oszacowania populacji docelowej zaadresowano przeprowadzając symulację scenariusza minimalnego i maksymalnego.

### Wyniki

#### *Populacja docelowa*

Obecnie w Polsce na mielofibrozę choruje [REDAKTOWANO] osób, z czego [REDAKTOWANO] spełnia kryteria kwalifikacji do Programu lekowego. Rokrocznie przybywa [REDAKTOWANO] nowych chorych na mielofibrozę, z których [REDAKTOWANO] będzie kwalifikowało się do leczenia ruksolitynibem.

Ze względu na brak skutecznych terapii, chorzy leczeni są w zróżnicowany sposób. Na leczenie chorych z mielofibrozą z ryzykiem pośrednim-2 lub wysokim według IPSS, wydaje się aktualnie [REDAKTOWANO] rocznie. Na kwotę tę składają się przede wszystkim koszty szpitalne i ambulatoryjne - [REDAKTOWANO]. Wydatki na leki są relatywnie niskie - [REDAKTOWANO].

Wprowadzenie programu lekowego leczenia mielofibrozy ruksolitynibem spowoduje wzrost zapotrzebowania na ten lek do [REDAKTOWANO] osobolat terapii w 2. roku trwania programu po czym nieznacznie zmaleje do [REDAKTOWANO] w 4 roku programu.

#### *Wyniki bez uwzględnienia RSS*

Wydatki na ruksolitynib wyniosą [REDAKTOWANO] w 1. roku trwania programu i wzrosną do [REDAKTOWANO] w 2. roku. W 3 i 4 roku programu lekowego wydatki na ruksolitynib będą mniejsze niż w 2. roku refundacji i wyniosą odpowiednio [REDAKTOWANO] i [REDAKTOWANO].

Kompensacja, poprzez spadek wydatków na inne leki stosowane w mielofibrozie i oszczędności medyczne, głównie w zakresie hospitalizacji i porad ambulatoryjnych, będzie relatywnie niewielka. Po uwzględnieniu potencjalnych oszczędności, wydatki inkrementalne NFZ wyniosą [REDACTED] w 1. roku i wzrosną do maksymalnie [REDACTED] w 2. roku trwania programu. W dwóch kolejnych latach wydatki inkrementalne NFZ wyniosą [REDACTED] i [REDACTED].

Wydatki inkrementalne NFZ w scenariuszu minimalnym wahają się od [REDACTED] do [REDACTED], natomiast w scenariuszu maksymalnym od [REDACTED] do [REDACTED].

### **Wyniki z uwzględnieniem RSS**

Podmiot odpowiedzialny proponuje instrument podziału ryzyka (RSS), [REDACTED].

Po uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka, wydatki na ruksolitynib wyniosą [REDACTED] w 1. roku trwania programu i wzrosną do [REDACTED] w 2. roku. W 3. i 4. roku programu lekowego wydatki na ruksolitynib będą mniejsze niż w 2. roku refundacji i wyniosą odpowiednio [REDACTED] i [REDACTED].

Po uwzględnieniu potencjalnych oszczędności, wydatki inkrementalne NFZ wyniosą [REDACTED] w 1. roku trwania programu i wzrosną do maksymalnie [REDACTED] w 2. roku. W dwóch kolejnych latach wydatki inkrementalne NFZ wyniosą [REDACTED] i [REDACTED].

Wydatki inkrementalne NFZ w scenariuszu minimalnym wahają się od [REDACTED] do [REDACTED], natomiast w scenariuszu maksymalnym od [REDACTED] do [REDACTED].

### **Wnioski**

Wprowadzenie programu lekowego leczenia mielofibrozy ruksolitynibem będzie się wiązało z dodatkowymi wydatkami budżetowymi, ale zapewni dostęp do poprawiającej jakość i wydłużającej życie terapii wąskiej grupie najbardziej potrzebujących chorych ze złym rokowaniem. Przyjęcie proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka zapewni płatnikowi publicznemu racjonalne ograniczenie wydatków w refundacyjnych.

### **Słowa kluczowe**

mielofibroza, ruksolitynib, Jakavi®, analiza wpływu na budżet płatnika



## 1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) związanych z finansowaniem ze środków publicznych preparatu ruksolitynib (Jakavi®) u pacjentów z mielofibrozą w ramach nowego programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D.47.4”.

W Tab. 1 przedstawiono problem decyzyjny analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem schematu PICO.

Tab. 1 Problem decyzyjny analizy BIA z uwzględnieniem schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli z mielofibrozą pierwotną lub mielofibrozą w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, z grupy ryzyka pośredniego-2 lub wysokiego wg systemu prognostycznego (PSS oraz z splenomegalią i objawami ogólnymi).
Interwencja (I)	Jakavi® (ruksolitynib) stosowany zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, w ramach programu lekowego
Komparator (C)	najlepsza dostępna terapia, struktura w Polsce określona na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród 4 ekspertów
Efekty (O)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpośrednie koszty związane z wprowadzeniem preparatu na listę leków refundowanych (dostępność w ramach programu lekowego);</li> <li>• wpływ na organizację udzielania świadczeń z drogowych;</li> <li>• aspekty etyczne i społeczne.</li> </ul>
Perspektywa analizy	NFZ
Horyzont czasowy analizy	4 lata od momentu wprowadzenia refundacji (czas niezbędny dla ustalenia stanu równowagi)
Porównywane scenariusze	<ul style="list-style-type: none"> <li>• scenariusz istniejący: aktualnie realizowany, bez refundacji Jakavi®</li> <li>• scenariusz nowy – po wprowadzeniu Jakavi® do programu lekowego</li> </ul>

## 2 METODY

### 2.1 Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne - Narodowego Funduszu Zdrowia.

Ruksolitynib ma być podawany w ramach programu lekowego. Nie zidentyfikowano kosztów, które miałyby być ponoszone przez pacjentów i w związku z tym nie przeprowadzono analizy z perspektywy pacjenta.

### 2.2 Horyzont czasowy

Analizą objęto okres czterech lat od momentu wprowadzenia leku do programu lekowego. Jest to czas niezbędny do ustalenia stanu równowagi.

### 2.3 Populacja

#### 2.3.1 Epidemiologia mielofibrozy

##### 2.3.1.1 Chorobowość

Tab. 2 zawiera podsumowanie odnalezionych danych epidemiologicznych dot. chorobowości mielofibrozy pierwotnej i wtórnej. Zwraca uwagę duża rozbieżność oszacowań, nawet w opracowaniach przygotowanych przez tę samą instytucję. Przykładowo dokumenty *European Medicines Agency* wskazują na chorobowość na mielofibrozę pierwotną w zakresie od 0,17 do 0,3/100 000 osób z populacji ogólnej. Mielofibroza jest chorobą rzadką i sprawiającą problemy w dokładnym oszacowaniu liczby chorych.

Według najnowszych danych Orphanet (czerwiec 2015), mielofibroza z metaplastacją szpiku (ORPHA number 824) występuje z częstością 3/100 000 mieszkańców, co dałoby ok. 1 154 chorych w Polsce.<sup>1</sup>

Według ekspertów, liczbę chorych na mielofibrozę w Polsce można oszacować na ok. [REDACTED] (opinia [REDACTED] przekazana drogą mailową w dniu 05.12.2013 - aneks 8.1<sup>2</sup> i potwierdzona ankietą przeprowadzoną wśród ekspertów w grudniu 2015 r. - aneks 8.2<sup>3</sup>).

##### 2.3.1.2 Zapadalność

Tab. 3 zawiera podsumowanie odnalezionych danych epidemiologicznych dot. zapadalności na mielofibrozę. Zidentyfikowano jedno badanie zapadalności przeprowadzone na terenie Polski. W 2003 roku, Homenda i Hellman opublikowali badanie epidemiologicz-

ne oparte na danych z dawnego województwa śląskiego z pięcioletniego okresu 1994-1998.<sup>4</sup> Zapadalność na mielofibrozę oszacowano na 0,6/100 000 rok, co odpowiadałoby 231 nowym zachorowaniom w Polsce rocznie.

W swojej opinii, [REDAKTOR] [REDAKTOR] że szacuje zapadalność na mielofibrozę w Polsce na [REDAKTOR] (co dałoby [REDAKTOR] nowych chorych w Polsce rocznie).<sup>2</sup>

W ankiecie przeprowadzonej wśród 4 ekspertów (aneks 8.2), dwie osoby [REDAKTOR] zapadalność na mielofibrozę w Polsce na poziomie [REDAKTOR], natomiast dwóch ekspertów wskazało na [REDAKTOR] zapadalność ([REDAKTOR] i [REDAKTOR]).

W analizie założono [REDAKTOR] z omawianych wartości, tj. [REDAKTOR] nowych chorych na rok (konserwatywnie, tj. żeby nie zaniżyć szacunków wydatków NFZ).

Tab. 2 Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości mielofibrozy (pierwotnej, wtórnej lub łącznie).

Jednostka chorobowa	Chorobowość	Potencjalna liczba chorych w Polsce*	Źródło	Opis
Mielofibroza z metaplastyczną mieloidalną	3/100 000	1 154	Orphanet (2015) <sup>1</sup>	dane Orphanet
Mielofibroza	0,51-2,7/100 000	196-1 039	Moulard 2014 <sup>44</sup>	Europa
Mielofibroza pierwotna	0,17/10 000 (czyli 1,7/100 000)	654	EMA <sup>6</sup>	Z danych dla krajów UE, Norwegii, Islandii i Lichtensteinu, tj. dla populacji 506 500 000 (Eurostat 2010)
Mielofibroza pierwotna	0,3/10 000 (czyli 3/100 000)	1 154	EMA <sup>6</sup>	Z danych dla krajów UE, Norwegii, Islandii i Lichtensteinu, tj. dla populacji 506 500 000 (Eurostat 2010)
Mielofibroza wtórna w przebiegu nadpłytkowości samoistnej	0,15/10 000 (czyli 1,5/100 000)	577	EMA <sup>7</sup>	Z danych dla krajów UE, Norwegii, Islandii i Lichtensteinu, tj. dla populacji 507 700 000 (Eurostat 2011)
Mielofibroza wtórna w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej	0,01/10 000 (czyli 0,1/100 000)	38	EMA <sup>8</sup>	Z danych dla krajów UE (27), Norwegii, Islandii i Lichtensteinu, tj. dla populacji 502 800 000 (Eurostat 2008)
Mielofibroza pierwotna lub wtórna w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej	2,1-3,8/100 000	808-1 462	Mehta 2014 <sup>45</sup>	USA, lata 2008-2010
Mielofibroza	[oszacowanie wtórne autorów raportu na podstawie zadeklarowanej liczby chorych w Polsce]	■	opinia [oszacowanie] (aneks 8.1) <sup>2</sup>	

\*oszacowanie dla populacji Polski wynoszącej 38 478 602 na podstawie danych z Rocznika Demograficznego 2015<sup>9</sup>

Tab. 3 Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących zapadalności na mielofibrozę.

Jednostka chorobowa	Zapadalność	Potencjalna liczba nowych chorych w Polsce, rocznie*	Źródło	Opis
Mielofibroza	0,6/100 000/rok	231	Homenda i Hellman 2003 <sup>4</sup>	Województwo śląskie; lata 1994-1998
Mielofibroza z metaplastyczną mieloidalną	1/100 000	385	Orphanet (2015) <sup>4</sup>	dane Orphanet
Mielofibroza pierwotna	0,5-1/100 000/rok	192-385	Góra-Tybor 2013 <sup>10</sup>	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 roku. Pierwotna mielofibroza.
Mielofibroza pierwotna	0,1-1/100 000/rok	38-385	Moullard 2014 <sup>11</sup>	Europa
Mielofibroza (mężczyźni)	0,73/100 000/rok	435	McNally 1997 <sup>12</sup>	Wielka Brytania
Mielofibroza (kobiety)	0,4/100 000/rok			
Mielofibroza pierwotna lub wtórna w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samostnej	1,2-2/100 000/rok	462-770	Mehta 2014 <sup>13</sup>	USA, lata 2008-2010
Mielofibroza	1,46/100 000/rok	562	Mesa 1999 <sup>14</sup>	USA; Minnesota; lata 1976-1995; n=106 470 w 1990
Mielofibroza	██████████	███	opinia ██████████ ██████ (aneks 8.178) <sup>2</sup>	

\*oszacowanie dla populacji Polski wynoszącej 38 478 602 na podstawie danych z Rocznika Demograficznego 2015<sup>9</sup>

### 2.3.2 Populacja obejmująca w szystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Jakavi®:<sup>56</sup>

Produkt leczniczy Jakavi® jest wskazany:

- w leczeniu powiększenia śledziony związanego z chorobą lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku (znanym także jako przewlekła idiopatyczna włóknienie szpiku), włóknieniem szpiku poprzedzonym nadkrwistością prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną;
- w leczeniu dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem.

Zgodnie z informacjami na temat chorobowości mielofibrozy pierwotnej i wtórnej przedstawionymi w rozdziale 2.3.1.1, liczbę pacjentów z mielofibrozą w Polsce można oszacować na [REDACTED]

Tab. 4 zawiera podsumowanie odnalezionych danych epidemiologicznych dot. chorobowości czerwienicy prawdziwej. Zgodnie z odnalezionymi współczynnikami liczba osób cierpiących na tę chorobę w Polsce może wynosić od 11,5 do 21,9 tys. Oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem rozwija się u ok. 24% pacjentów<sup>15,16</sup>, co oznacza że populacja pacjentów z czerwienicą prawdziwą u których można zastosować lek Jakavi® może wynosić od 2 771 do 5 264 (śr. 4 018) osób.

Zgodnie z powyższymi oszacowaniami populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których można zastosować lek Jakavi® wynosi w Polsce [REDACTED] osób.

Tab. 4 Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości czerwienicy prawdziwej.

Chorobowość	Potencjalna liczba nowych chorych w Polsce, rocznie*	Źródło	Opis
30/100 000	11 544	Orphanet (2015) <sup>1</sup>	dane Orphanet
30-35/100 000	11 544-13 468	Johansson 2006 <sup>17</sup>	Szwecja
44-57/100 000	16 931-21 933	Mehta 2014 <sup>18</sup>	USA, lata 2008-2010

\*oszacowanie dla populacji Polski wynoszącej 38 478 602 na podstawie danych z Rocznika Demograficznego 2015<sup>9</sup>

### **2.3.3 Populacja docelowa (wskazana we wniosku)**

Populacja docelowa kwalifikująca się do leczenia ruksolitynibem będzie wyznaczona z jednej strony przez parametry epidemiologiczne, z drugiej strony przez kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

#### **2.3.3.1 Parametry epidemiologiczne**

W scenariuszu podstawowym założono, że w Polsce jest █████ chorych na mielofibrozę (patrz rozdział 2.3.1.1), a rokrocznie przybywa █████ nowych chorych (patrz rozdział 2.3.1.2).

#### **2.3.3.2 Program lekowy (kryteria kwalifikacji)**

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D.47.4” zgodnie z projektem przedstawionym przez zleceniodawcę zawarto w Tab. 5





Poniżej zostaną omówione najważniejsze kryteria kwalifikacji do programu lekowego i ich wpływ na wielkość populacji docelowej.

### 2.3.3.3 Ryzyko według IPSS

Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (IPSS – ang. *International Prognostic Scoring System*) omówiono szerzej w aneksie 8.3.<sup>19</sup>

W Tab. 6 zestawiono dane o rozkładzie klas ryzyka według IPSS w różnych populacjach chorych z mielofibrozą. Łączna częstość występowania ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS wynosiła od 45 do 65%. W scenariuszu podstawowym przyjęto średnią wartość ważoną wielkością populacji (56%). Wartość ta jest nieznacznie większa od przedstawionej w opinii eksperta ██████████, według którego oszacowań łączny odsetek pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wynosi ██████████ (aneks 8.1).

Tab. 6 Struktura populacji chorych z mielofibrozą z uwzględnieniem ryzyka wg Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (IPSS – ang. *International Prognostic Scoring System*).

	Cervantes 2012 <sup>20</sup>		Barbui 2010 <sup>21</sup>	HMRN: Myelofibrosis Audit <sup>22</sup> 2004-2010
	kohorta 1996-2007	kohorta 1980-1995		
n	368	434	707	98
<b>Kategoria ryzyka wg IPSS, %</b>				
- niskie	20	23	5	9,2
- pośrednie-1	30	32	30	17,4
- pośrednie-2	29	27	33	32,7
- wysokie	21	18	32	30,6
- brak danych	-	-	-	10,2
<b>pośrednie-2 i wysokie, razem</b>	<b>50</b>	<b>45</b>	<b>65</b>	<b>63,3</b>

Niepewność co do łącznego odsetka pacjentów ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS w populacji chorych z mielofibrozą została uwzględniona w analizie BIA w następujący sposób:

- w scenariuszu minimalnym założono, że odsetek pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS wyniesie ██████████ (opinia eksperta ██████████).

- w scenariuszu maksymalnym (przedstawiającym maksymalne wydatki płatnika publicznego) założono, że odsetek pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS wyniesie 65% (wyniki badania Barbui 2010; Tab. 6).

#### 2.3.3.4 Splenomegalia oraz objawy ogólne

W Tab. 7 zestawiono dane dot. częstości występowania objawów ogólnych oraz splenomegalii u chorych w randomizowanych badaniach klinicznych ruksolitynibu oraz wieloletnich badaniach obserwacyjnych. U pacjentów w programie lekowym oba te warunki - splenomegalia i objawy ogólne muszą występować jednocześnie. Dane o częstości jednoczesnego występowania obu tych warunków dostępne były w dwóch badaniach (COMFORT-I,<sup>23</sup> COMFORT-II<sup>24</sup>), w których wszyscy kwalifikowani pacjenci musieli mieć splenomegalię i należeć do klasy ryzyka pośredniego-2 (Int-2) lub wysokiego (High) wg IPSS, ale tylko część miała objawy ogólne. Za źródło danych do modelu, ze względu na większą zgodność z charakterystyką populacji (populacja europejska vs. populacja amerykańska) wybrano badanie COMFORT-II. Przyjęto średnią ważoną liczebnością grup (n=146 i n=73; średnia ważona: 67% - częstość występowania objawów ogólnych w badaniu COMFORT-II wśród chorych z mielofibrozą z kategorii ryzyka wg IPSS Int-2 lub High, ze splenomegalią). Wartość ta jednocześnie odpowiada wartości zaobserwowanej w grupie placebo w badaniu COMFORT-I.

Zgodnie z powyższym opisem, w analizie BIA przyjęto, że wśród pacjentów z mielofibrozą z kategorii ryzyka wg IPSS Int-2 lub High, chorzy z objawami ogólnymi i splenomegalią występującymi jednocześnie stanowią 67% pacjentów.

Tab. 7 Udział pacjentów z objawami ogólnymi mielofibrozy w populacjach z różnych badań, na tle odsetka pacjentów ze splenomegalią oraz z klasą ryzyka wg IPSS – pośrednim·2 lub wysokim.

Badanie, populacja	Odsetek pacjentów z objawami ogólnymi mielofibrozy	Odsetek pacjentów z kategorii IPSS Int-2 lub High	Odsetek pacjentów ze splenomegalią
Cervantes 2009 <sup>25</sup>	27 %	49 %	89 %
Barbui 2010 <sup>24</sup>	35 %	65 %	50 %
HMRN: Myelofibrosis Audit 2004-2010 <sup>22</sup>	27 %*	63 %	25 %**
COMFORT-I, grupa RUX <sup>26</sup>	83 %	99,4 %	100 %
COMFORT-I, grupa placebo <sup>26</sup>	67 %	99,4 %	100 %
COMFORT-II, grupa z RUX <sup>26</sup>	69 %	100 %	100 %
COMFORT-II, grupa z BAT <sup>24</sup>	63 %	100 %	100 %
*w momencie diagnozy **hepatomegalia/splenomegalia			

### 2.3.3.5 Inne kryteria potencjalnie ograniczające populację

Poniżej zostaną omówione inne kryteria potencjalnie ograniczające wielkość populacji docelowej i sposób ich uwzględnienia w analizie BIA.

#### 2.3.3.5.1 Wyjściowa wartość płytek krwi poniżej 50 tysięcy/ $\mu$ l

Zgodnie z ChPL Jakavi<sup>®</sup>, leczenie należy przerwać (i nie wolno go rozpoczynać - uzupełnieniem), jeśli liczba płytek krwi wynosi mniej niż 50 000/ $\text{mm}^3$  (czyli mniej niż 50 000/ $\mu$ l).

W dostępnej literaturze dot. zastosowania ruxolitynibu u pacjentów z mielofibrozą, jak również w zidentyfikowanych badaniach obserwacyjnych pacjentów z mielofibrozą, nie odnaleziono informacji o odsetku pacjentów, którzy charakteryzowaliby się liczbą płytek krwi poniżej 50 tysięcy/ $\mu$ l.

Dostępne informacje dotyczą chorych z poziomem płytek krwi poniżej 100 000 tysięcy/ $\mu$ l:

- 15% w badaniu obserwacyjnym Cervantes 2012, kohorta pacjentów z lat 1980 - 1995 (n=434),<sup>20</sup>
- 16% w badaniu obserwacyjnym Cervantes 2012, kohorta pacjentów z lat 1996 - 2007 (n=368),<sup>20</sup>
- 16,5% w badaniu obserwacyjnym Cervantes 2009 (n=1054),<sup>25</sup>

W analizie BIA powyższy parametr został przyjęty na poziomie mediany z trzech zaprezentowanych oszacowań (czyli 16%).

Ze względu na brak danych z piśmiennictwa o liczbie chorych z poziomem płytek krwi poniżej 50 000 tysięcy/ $\mu$ l, w analizie BIA oparto się na opinii eksperta ██████████ ██████████, który szacuje tę populację na ██████████ (ankes 8.1).

Według ChPL Jakavi<sup>®</sup>, chorzy z liczbą płytek krwi w zakresie od 50 do 100 tysięcy/ $\mu$ l powinni rozpoczynać leczenie od dawki 5 mg dwa razy na dobę, stopniowo ją zwiększając w oparciu o wyniki pełnego badania krwi z rozmazem krwinek białych. Ten odsetek można oszacować jako różnicę dwóch parametrów omówionych powyżej: odsetka pacjentów z liczbą płytek krwi poniżej 100 000/ $\text{mm}^3$  (16%) oraz odsetka pacjentów z liczbą płytek krwi poniżej 50 000/ $\text{mm}^3$  (██████). Około ████████ chorych na mielofibrozę powinno rozpocząć leczenie od dawki 5 mg dwa razy na dobę.

#### 2.3.3.5.2 Wiek poniżej 18 lat

Mielofibroza jest chorobą ludzi w wieku podeszłym. Średni wiek w momencie zachorowania to ok. 60 lat. Z powyższego względu, założono, że kryterium to nie będzie miało istotnego wpływu na ograniczenie wielkości populacji docelowej.

#### 2.3.3.5.3 Sprawność według skali ECOG>2

Skala ECOG (skala sprawności ECOG, skala sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group*, zwana niekiedy skalą WHO) jest instrumentem pozwalającym określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową. Stosowana jest również w psychiatrii, geriatricy i chorobach przewlekłych (aneks 8.4).

W brytyjskim rejestrze HMRN wśród pacjentów z mielofibrozą pierwotną i wtórną zdiagnozowanych w latach 2004-2010 odsetek osób ze stopniem >2 w skali ECOG w momencie diagnozy wyniósł 4,1% (3,1% - stopień 3, 1,0% stopień 4).<sup>22</sup> W analizie BIA przyjęto, że wśród pacjentów z mielofibrozą, chorzy z oceną 3 lub 4 w skali ECOG stanowią 4%.

#### 2.3.3.5.4 Stan po splenektomii

Zgodnie z zapisami programu lekowego, potencjalnym kryterium wykluczającym z udziału w programie lekowym ma być stan po splenektomii.

Kryterium to zostało uwzględnione już wcześniej - w sposób pozytywny: pacjenci muszą charakteryzować się splenomegalią (pacjenci ze splenomegalią, z definicji posiadają śledzionę, a więc nie zostali uprzednio poddani splenektomii).

#### 2.3.3.5.5 Progresa do ostrej białaczki szpikowej

Podczas całego okresu obserwacji w badaniu COMFORT-II odnotowano 11 przypadków transformacji białaczkowej: 5 (3,4%) w grupie pacjentów zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu, 2 (2,7%) w grupie BAT podczas fazy randomizowanej oraz dodatkowe 4 (5,5%) w grupie BAT w fazie przedłużonej badania, po przejściu na leczenie ruksolitynibem.<sup>25</sup>

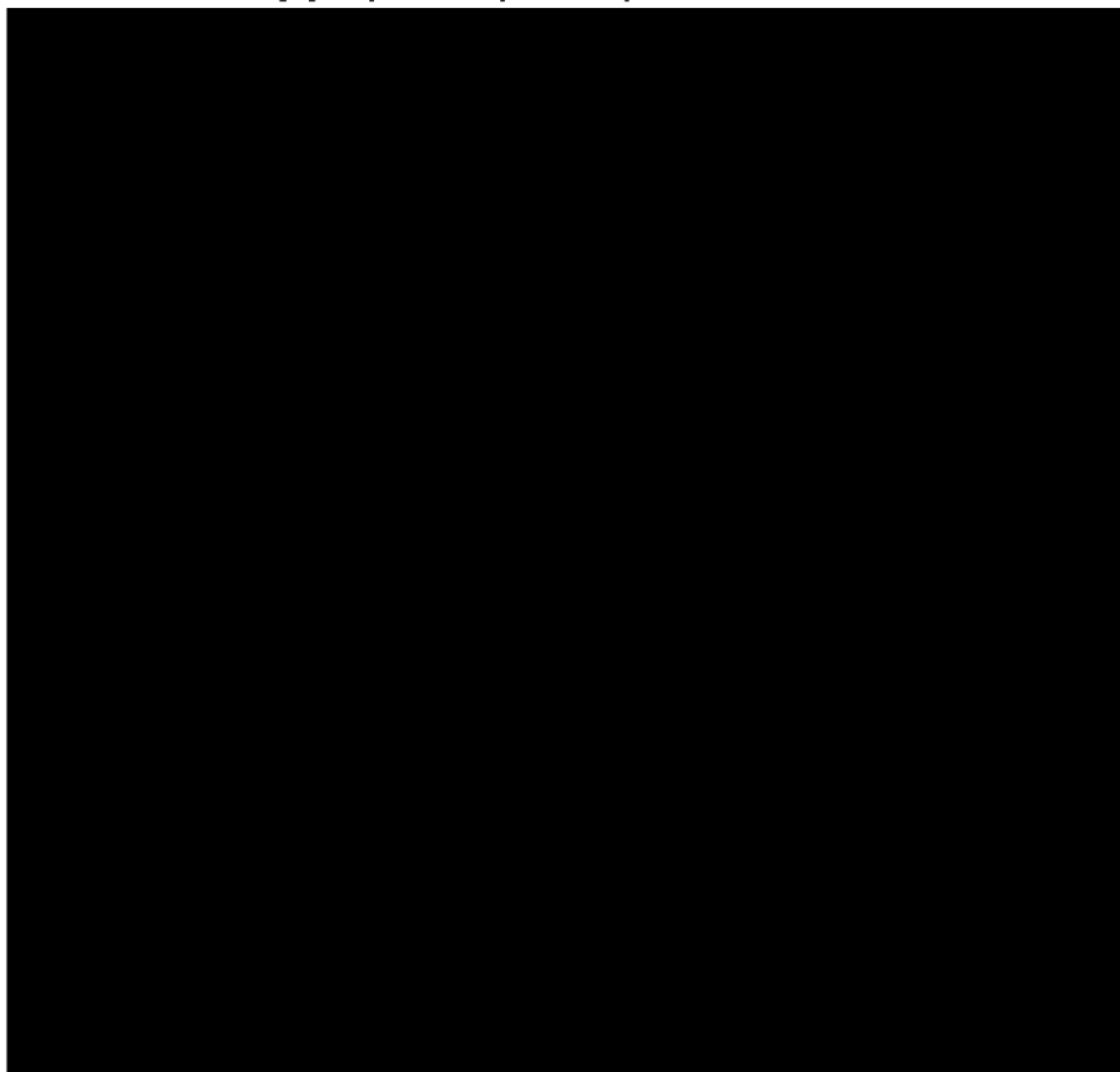
Z kolei, w badaniu Verstovsek 2010 (INCB 18424-251), częstość transformacji białaczkowej wśród pacjentów leczonych ruksolitynibem w porównaniu z historyczną grupą kontrolną była podobna i wyniosła odpowiednio 0,036 i 0,038 (czyli 3,6% i 3,8%) w przeliczeniu na jednego pacjenta na rok.<sup>27</sup>

Transformacja w ostrą białaczkę jest jednym z kryteriów wyłączenia w programie lekowym i zostanie uwzględniona nie w momencie kwalifikacji (głównym rozpoznaniem pacjenta z transformacją w ostrą białaczkę jest „ostra białaczka”, a nie „mielofibroza”, stąd pacjenci ci a priori nie są uwzględniani w chorobowości mielofibrozy), ale w trakcie leczenia (u ok. 3-4% chorych leczonych ruksolitynibem rocznie, dojdzie do transformacji białaczkowej, co będzie skutkowało przerwaniem terapii RUX; patrz rozdział 2.3.5).

#### 2.3.3.6 Podsumowanie wielkości populacji docelowej (wskazanej we wniosku)

Populacja docelowa wskazana we wniosku to [REDAKTOWANO] chorych w Polsce (oszacowanie na bazie chorobowości). Jednocześnie, rokrocznie należy się spodziewać [REDAKTOWANO] nowych chorych (oszacowanie na bazie zapadalności; Tab. 8).

**Tab. 8** Oszacowanie populacji docelowej wskazanej we wniosku.



### 2.3.4 Populacja w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Lek Jakavi®, w chwili obecnej, nie jest refundowany w Polsce.

Zgodnie z informacjami przekazanymi w dniu 11.01.2016 r. przez [redacted] z firmy Novartis, w Polsce w 2015 r. leczonych ruksolitynibem było [redacted] pacjentów chorych na mielofibrozę. Leczenie odbywało się w ramach badania EAP Jump.<sup>28</sup>

Zgodnie z zapisami projektu programu lekowego, pacjenci ci jeśli uzyskano u nich zmniejszenie długości śledziona i rzeczywistą poprawę w odniesieniu do  $\geq 1$  z możliwych 6 objawów związanych z chorobą wymienionych w kryteriach kwalifikacji do programu, będą mogli kontynuować leczenie w ramach programu lekowego.

### 2.3.5 Odpowiedź na leczenie i kontynuacja leczenia w programie lekowym

#### 2.3.5.1 Program lekowy (kryteria wykluczenia)

Kryteria wyłączenia z programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D.47.4” przedstawiono w Tab. 9.

Leczenie w programie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu chorego z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

Tab. 9 Kryteria wyłączenia z programu lekowego leczenia mielofibrozy.

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

### 2.3.5.2 Kryteria odpowiedzi po 3 miesiącach

Redukcja długości/objętości śledziony podczas terapii ruksolitynibem występuje szybko (Ryc. 2), ale nie jest precyzyjnie powiedziane u jakiego odsetka pacjentów w 3. miesiącu terapii odnotowuje się jakąkolwiek redukcję długości/objętości śledziony.

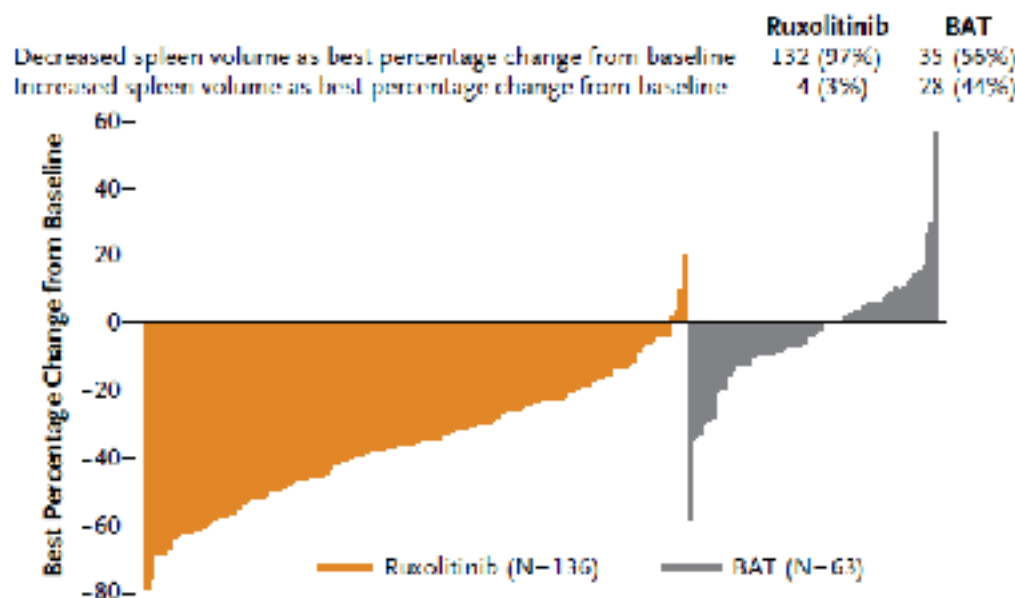
Dostępne dane z badania COMFORT-II wskazują na odsetek pacjentów leczonych ruksolitynibem, u którego dochodzi do redukcji objętości śledziony wynoszący 97% (Ryc. 1). Jedynie ok. 3% pacjentów w ogóle nie reaguje na leczenie ruksolitynibem i nie odnotowuje jakiejkolwiek redukcji wielkości śledziony.

Powyzsze oszacowanie z badania COMFORT-II znalazło potwierdzenie we francuskim badaniu obserwacyjnym Andreoli 2012 (aneks 8.5),<sup>29</sup> w którym jakiekolwiek zmniejszenie długości śledziony podczas leczenia ruksolitynibem odnotowano u 97%, 90% i 95% pacjentów w po odpowiednio 3, 6 i 9 mies.

W analizie BIA, założono konserwatywnie, że w 3. miesiącu terapii ruksolitynibem jakiekolwiek zmniejszenie śledziony w badaniu przedmiotowym, przy braku nowych i nasilenia wyjściowych objawów ogólnych ocenianych w skali MPN-SAF TSS wystąpi u 97% leczonych. Oficjalną polską wersję kwestionariusza MPN-SAF TSS przedstawiono w aneksie 8.6.

Ryc. 1 Największa pozytywna zmiana objętości śledziony odnotowana w badaniu COMFORT-II, w zależności od rodzaju terapii (Harrison 2012<sup>24</sup>).

B





### 2.3.5.3 Kryteria odpowiedzi po 6 miesiącach

#### 2.3.5.3.1 Wielkość śledziona

Redukcja wielkości śledziona była w badaniach COMFORT oceniana bądź jako redukcja objętości, bądź jako redukcja długości (Ryc. 2, Tab. 10). Publikacjami, w których odnaleziono informację o odsetku pacjentów z redukcją długości śledziona o min. 50% (kryterium oceny zbieżne z programem lekowym) były: badanie Verstovsek 2010<sup>27</sup> i badanie JUMP<sup>28</sup>. W badaniu Verstovsek 2010 w zależności od stosowanej dawki, powyższe kryterium spełniało od 34 do 48% leczonych chorych, natomiast w badaniu JUMP powyższe kryterium spełniło 55% leczonych.

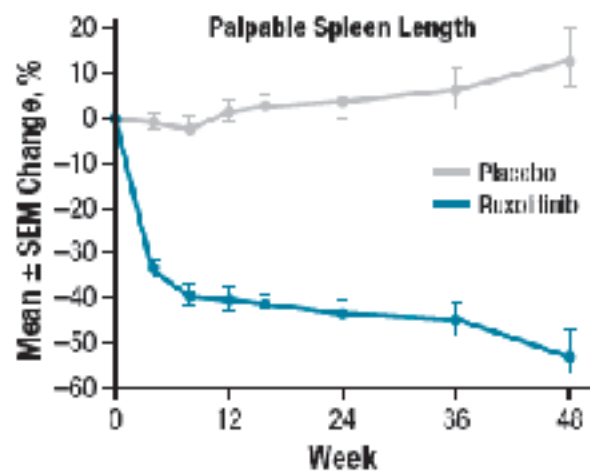
Spośród uwzględnionych dawek w badaniu Verstovsek 2010 prawdopodobnie najczęściej stosowaną dawką w przyszłości będzie 30 mg dziennie (15 mg x 2). Mogą na to wskazywać wyniki badania COMFORT-II, w którym mediana dawki wyniosła 30 mg/dzień,<sup>16</sup> zaś średnia dawka - 31 mg/dzień<sup>27</sup>. Z tego względu w scenariuszu podstawowym założono, że odsetek pacjentów spełniających kryterium odpowiedzi dot. wielkości śledziona po 6 miesiącach leczenia wyniesie 48% co jest równe odsetkowi pacjentów z ≥50% redukcją długości śledziona po 6 miesiącach terapii stosujących ruksolitynib w dawce 15 mg x 2 w badaniu Verstovsek 2010.

W analizie BIA, niepewność co do odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź śledziona na leczenie (redukcją długości śledziona o min. 50% w badaniu USG) oraz wpływu tej oceny na kontynuację leczenia ruksolitynibem, została uwzględniona w następujący sposób:

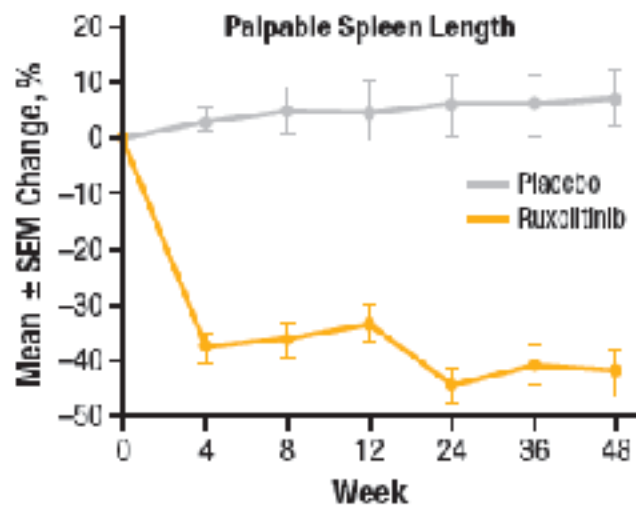
- w scenariuszu minimalnym założono, że odsetek pacjentów z ≥50% redukcją długości śledziona w badaniu USG wyniesie 42% (średnia ważona wielkością grup z badania Verstovsek 2010; Tab. 10),
- w scenariuszu maksymalnym (przedstawiającym maksymalne wydatki płatnika publicznego) założono, że odsetek pacjentów z ≥50% redukcją długości śledziona w badaniu USG wyniesie 55% (wyniki badania JUMP; Tab. 10).

Ryc. 2 Średnia zmiana długości śledziony w badaniach: (A) COMFORT-I,<sup>23</sup> (B) COMFORT-II<sup>24</sup> oraz (C) Verstovsek 2010.<sup>27</sup>

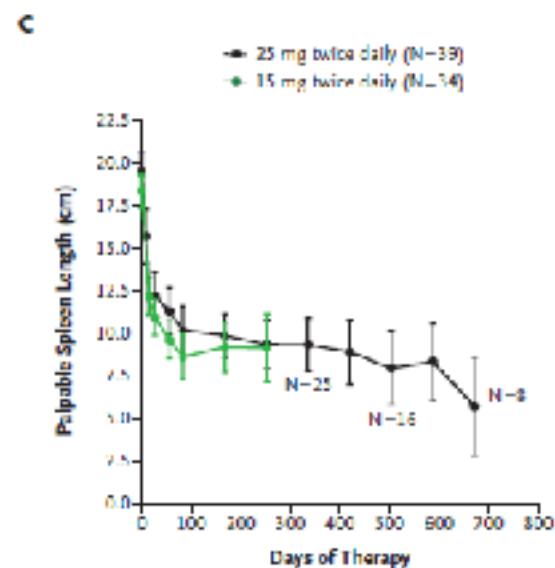
**Badanie COMFORT-I**



**Badanie COMFORT-II**



**Badanie Verstovsek 2010**



Tab. 10 Odsetek pacjentów z odpowiedzią śledziona na leczenie ruksolityniibem, w zależności od zdefiniowanego kryterium odpowiedzi.

Kryterium odpowiedzi	Moment oceny	Odsetek pacjentów leczonych ruksolityniibem z odpowiedzią śledziona na leczenie (stosowana dawka leku)	Wielkość populacji	Źródło
<b>Długość śledziona</b>				
Redukcja długości śledziona o min. 50% (w badaniu palpacyjnym)	24. tydzień	48% (dawka 15 mg 2 x dz)	33	Verstovsek 2010 <sup>27</sup>
		43% (dawka 25 mg 2 x dz)	39	
		34% (dawka 10 mg 2 x dz)	27	
		42% - średnia ważona	99	
	48. tydzień	55%	782	badanie JUMP <sup>30</sup>
		61%	497	badanie JUMP <sup>30</sup>
		39,6%	48	badanie ROBUST <sup>34</sup>
		39%	99	Verstovsek 2010 <sup>27</sup>
<b>Objętość śledziona</b>				
Redukcja objętości śledziona o min. 35% (w badaniu rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej)	24. tydzień	41,9%	155	COMFORT-1 <sup>25</sup>
		32%	144	COMFORT-1 <sup>26</sup>
		31,7%	120	Jung 2015 <sup>31</sup>
		20%	40	Talapaz 2013 <sup>32</sup>
		48%	23	Verstovsek 2010 <sup>27</sup>
	48. tydzień	28%	144	COMFORT-1 <sup>26</sup>

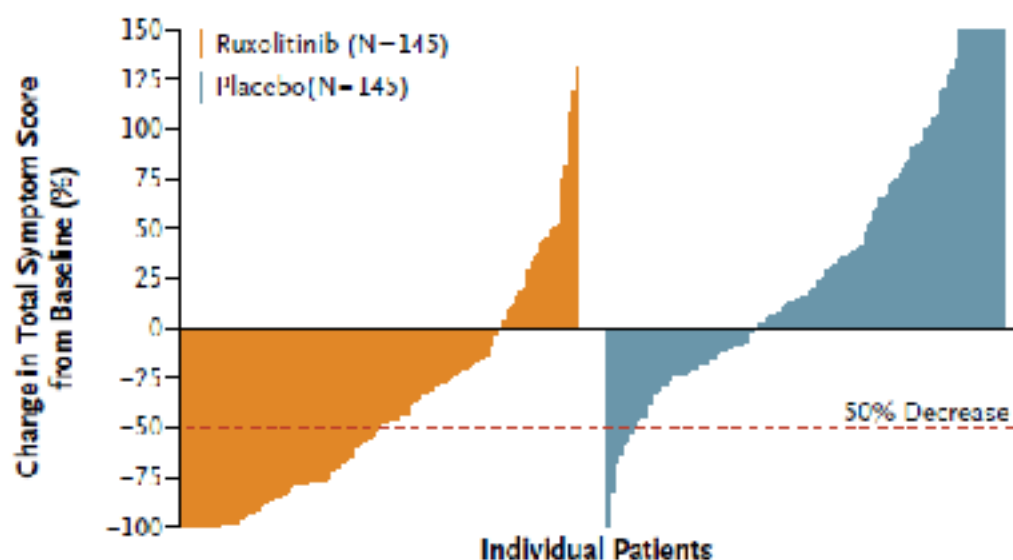
### 2.3.5.3.2 Objawy ogólne

Brak jest danych o odsetku pacjentów z odpowiedzią śledziona na leczenie po 6 miesiącach terapii ruxolitynibem, u których pojawiły się nowe lub nasiliły wyjściowe objawy choroby.

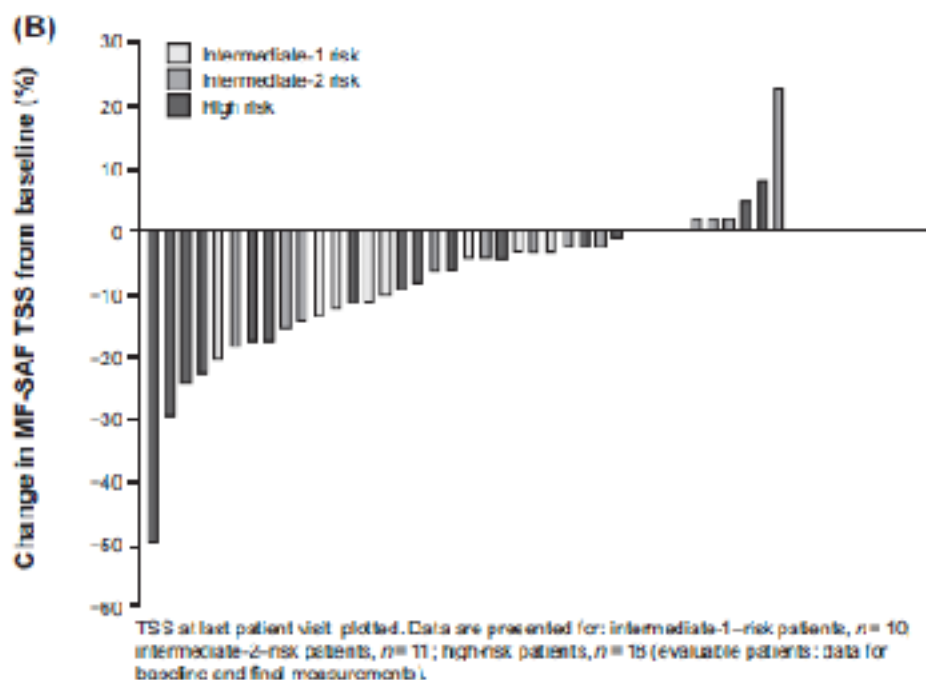
Zgodnie z wynikami badania COMFORT-I odsetek pacjentów, u których wystąpiło nasilenie objawów choroby po 6 miesiącach terapii ruxolitynibem stanowi nie więcej niż 25% (Ryc. 3). Również wyniki badania ROBUST wskazują na podobny odsetek pacjentów, u których obserwuje się nasilenie objawów mielofibrozy po 48. tygodniach terapii ruxolitynibem (Ryc. 4).

W analizie BIA założono, że pojawienie się nowych lub nasilenie wyjściowych objawów mielofibrozy nie wystąpi u pacjentów z  $\geq 50\%$  redukcją długości śledziona w badaniu USG w 6 miesiącu terapii. Jest to założenie konserwatywne (przeciwdziałające заниzeniu oszacowania wydatków w NFZ).

Ryc. 3 Procentowa zmiana względem wartości wyjściowej wyniku TSS MF-SAF w 24. tygodniu badania COMFORT-I (Verstovsek 2012<sup>33</sup>).



Ryc. 4 Procentowa zmiana względem wartości wyjściowej wyniku TSS w 48. tygodniu badania ROBUST, z podziałem na grupy ryzyka (Mead 2015<sup>34</sup>).



#### 2.3.5.4 Pozostałe kryteria oceny odpowiedzi oraz ocena odpowiedzi w kolejnych miesiącach

Poza oceną długości śledziona oraz nasilenia objawów ogólnych po 3 i 6 miesiącach terapii, powodem wykluczenia pacjentów z programu lekowego mogą być:

- nieakceptowalna toksyczność,
- transformacja w ostrą białaczkę.

Ponadto, w kolejnych badaniach kontrolnych pacjent może utracić odpowiedź stwierdzoną w badaniu po 6 miesiącach terapii.

Powyższe powody wykluczenia z terapii ruksolitynibem w kolejnych miesiącach terapii (po 6-miesięcznej ocenie), zostaną oszacowane w sposób zagregowany - jako rezygnacja z leczenia po 1 roku, 2 lub 3 latach, bez względu na powód (zgon, progresję choroby, utratę skuteczności, działania niepożądane, transformację białaczkową, inne; patrz Tab. 11).

Najlepsze dane dot. ciągłości terapii ruksolitynibem odnaleziono w publikacji Verstovsek 2012 (Blood 2012; patrz Tab. 11).<sup>35</sup> W analizie podstawowej postużono się odsetkami pacjentów z kohorty MDACC, którzy przerwali leczenie, po odpowiednio 1, 2 lub 3 latach terapii. Założenie takie, w porównaniu do przyjęcia danych z kohorty Mayo Clinic Rochester, ma charakter konserwatywny - zakłada większe wydatki płatnika publicznego. Poza tym wysokie odsetki rezygnacji pacjentów z kliniki Mayo, były spowodowane tym, że mogli oni uczestniczyć w badaniu klinicznym innego leku na mielofibrozę.

Tab. 11 Rezygnacja z leczenia w badaniu INCB18424-251.<sup>35</sup>

Parametr	Kohorta MDACC	Kohorta Mayo Clinic Rochester
% pacjentów, którzy przerwali leczenie po:		
- 1 roku	24	51
- 2 latach	36	72
- 3 latach	46	89
Pierwotny powód przerwania leczenia (%):		
- zgon	12,1	7,8
- progresja choroby	11,2	19,6
- rezygnacja pacjenta z leczenia	6,5	29,4
- decyzja lekarza o przerwaniu leczenia	4,7	23,5
- współistniejąca choroba	2,8	0
- nieakceptowalne działania niepożądane	2,8	2,0
- inne	5,6	7,8

### 2.3.6 Podsumowanie populacji opisanych rozporządzeniem Ministra zdrowia w sprawie minimalnych wymagań

W poniższej tabeli podsumowano wielkość populacji wskazanych w rozporządzeniu o minimalnych wymaganiach.

Tab. 12 Podsumowanie populacji określonych minimalnymi wymaganiami.

Definicja populacji	Oszacowanie wielkości	Źródło
Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	██████████	rozdział 2.3.2
Populacja docelowa wskazana we wniosku	██████████	Tab. 8 rozdział 2.3.3
Populacja, w której technologia jest obecnie stosowana	██	rozdział 2.3.4
Populacja, w której technologia będzie stosowana, przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej	Wchodzący do programu lekowego w kolejnych latach: ██████████ Średnia liczba leczonych ruksolitynibem na przestrzeni całego roku, w kolejnych latach (osobno lata terapii): ██████████	Wyniki scenariusza nowego podstawowego Tab. 20

## 2.4 Koszty terapii

### 2.4.1 Koszt nabycia produktu leczniczego Jakavi® (ruksolitynib)

W Tab. 13 zamieszczono ceny zbytu netto zadeklarowane przez podmiot odpowiedzialny.

Tab. 13 Cena produktu leczniczego Jakavi® zadeklarowana przez podmiot odpowiedzialny.

Gramatura tabletki [mg]	Cena zbytu netto za opakowanie (56 tabletek) [zł]	Cena za opakowanie z VAT [zł]	Cena hurtowa za opakowanie [zł]
5	██████████	██████████	██████████
15	██████████	██████████	██████████
20	██████████	██████████	██████████

Produkt leczniczy Jakavi® zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego można stosować w dawce 15 mg 2x dziennie, 20 mg 2x dziennie lub 5 mg 2x dziennie w zależności od liczby płytek krwi.<sup>36</sup> Maksymalna dawka produktu leczniczego Jakavi® wynosi 25 mg dwa razy na dobę.

W badaniu COMFORT-II mediana dawki wyniosła 30 mg/dzień,<sup>24</sup> zaś średnia dawka - 31 mg/dzień.<sup>37</sup>

W analizie BIA, odsetek pacjentów z liczbą płytek krwi w zakresie 50 000/mm<sup>3</sup> do 100 000/mm<sup>3</sup> (a więc tych, którzy będą korzystali z dawki 5 mg; w scenariuszu podstawowym ██████ pacjentów), oszacowano jako różnicę liczby pacjentów z PLT < 100000/mm<sup>3</sup> (16%; mediana trzech oszacowań odnalezionych w piśmiennictwie), a liczby pacjentów z PLT < 50 000/mm<sup>3</sup> (██████ wartość wskazana przez eksperta - ██████).

Założono, że pozostała część pacjentów (██████ w scenariuszu podstawowym), będzie w jednakowym stopniu korzystała z tabletek o gramaturze 15 mg i 20 mg. Ze względu na jednakową wycenę obu rodzajów tabletek założenie to nie będzie miało wpływu na oszacowanie wydatków płatnika publicznego.

### 2.4.2 Instrument podziału ryzyka (RSS)

Podmiot odpowiedzialny proponuje instrument podziału ryzyka (RSS), ██████████

Ceny poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Jakavi® z uwzględnieniem proponowanego RSS przedstawiono w tabeli poniżej.



Tab. 14 Zadeklarowana cena produktu leczniczego Jakavi® z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (██████████)

Gramatura tabletki [mg]	Cena hurtowa za opakowanie (56 tabletek) bez RSS [zł]	Cena hurtowa za opakowanie (56 tabletek) z RSS [zł]
5	██████████	██████████
15	██████████	██████████
20	██████████	██████████

### 2.4.3 Uzasadnienie utworzenia oddzielnej grupy limitowej

Wnioskuje się utworzenie odrębnej grupy limitowej, w ramach załącznika B (Leki dostępne w ramach programu lekowego), przy kategorii odpłatności „bezpłatne”.

Podstawę prawną stanowi art. 15 ust. 2. ustawy o refundacji leków,<sup>39</sup> zgodnie z którym do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania.

Ruksolitynib (kod ATC: L01XE18) jest lekiem innowacyjnym pod względem mechanizmu działania - pierwszym zarejestrowanym selektywnym inhibitorem kinaz Janusowych (JAK), uczestniczących w szlaku komórkowym JAK-STAT.

Zarówno EMA jak i FDA nadały ruksolitynibowi status leku sierocego w leczeniu mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy poprzedzonej czerwienicą prawdziwą i nadpłytkowością samoistną.<sup>39,40,41</sup>

Ruksolitynib jest pierwszym lekiem wskazanym w leczeniu powiększenia śledziony związanego z chorobą lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z pierwotnym wtórnieniem szpiku (znanym także jako przewlekłe idiopatyczne wtórnienie szpiku), wtórnieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub wtórnieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną. Należy do grupy ATC L01XE (inhibitorów kinaz białkowych). Z tej grupy ATC w Polsce refundowane są m.in.: imatynib, erlotynib, sunitynib, sorafenib, dazatynib, lapatynib, nilotynib. Jednakże żaden z leków z grupy ATC L01XE, refundowanych w Polsce, nie jest wskazany w leczeniu mielofibrozy. Ponadto leki z tej grupy ATC, są refundowane w ramach oddzielnych grup limitowych, w ramach załącznika B (Leki dostępne w ramach programu lekowego).

Poza ruksolitynibem, jedynym lekiem zarejestrowanym w Europie we wskazaniu idiopatyczna mielofibroza (pierwotne wtórnienie szpiku) jest hydroksymocznik<sup>42</sup>. Mechanizm działania hydroksymocznika jest zupełnie inny od mechanizmu ruksolitynibu (Tab. 15). Różnice w mechanizmie działania leków przekładają się na efekty kliniczne potwierdzone badaniami. Długoterminowe obserwacje pacjentów leczonych ruksolitynibem potwierdzają skuteczność tego leku pod względem wydłużania czasu całkowitego przeżycia (OS), oraz poprawy i stabilizacji zwłóknienia szpiku. Natomiast w badaniach hydroksymocznika nie wykazano wpływu na przeżycie całkowite oraz poprawę stopnia

zwłóknienia szpiku. Ponadto dane dotyczące skuteczności hydroksymocznika w odniesieniu do splenomegalii i objawów ogólnych u chorych na mielofibrozę są bardzo ograniczone na co wskazują nie tylko wyniki własnego przeszukiwania baz medycznych (odnaleziono 2 małe badania opisowe: Martínez-Trillos 2010<sup>43</sup>, Löfvenberg 1988-90<sup>44,45</sup>), ale również publikacje przeglądowe (Quintás-Cardama 2012<sup>46</sup>, Cervantes 2011<sup>47</sup>). Na podstawie odnalezionych badań hydroksymocznika trudno wnioskować o skuteczności leku w zmniejszaniu objawów mielofibrozy. Zgodnie z powyższym nie można na podstawie dostępnych danych z badań pierwotnych zakładać podobnego działania terapeutycznego (podobnej skuteczności) obu leków.

Tab. 15 Mechanizm działania ruksolitynibu i hydroksymocznika.

Mechanizm działania	
Ruksolitynib	Hydroksymocznik
<p>Ruksolitynib jest selektywnym inhibitorem kinaz Janusowych (JAK), uczestniczących w szlaku komórkowym JAK-STAT. Kinazy te są mediatorami przesyłania sygnału dla szeregu cytokin i czynników wzrostu odgrywających ważną rolę w procesie hemopoety i funkcjonowaniu układu immunologicznego. Włóknienie szpiku należy do nowotworów mieloproliferacyjnych, które są związane z zaburzonym przesyłaniem sygnałów przez kinazy JAK1 i JAK2. Przyczyną tych zaburzeń jest nadmierna odpowiedź komórkowa na cytokiny, aktywujące szlak JAK/STAT, występowanie mutacji skutkujących nabyciem funkcji, takich jak mutacja V617F kinazy JAK2 oraz stłumienie naturalnych mechanizmów regulujących aktywność szlaku JAK/STAT. U pacjentów z włóknieniem szpiku występuje deregulacja przesyłania sygnałów z udziałem kinaz JAK, niezależnie od obecności mutacji V617F. Ruksolitynib poprzez inhibicję kinazy JAK2 hamuje nadaktywną ścieżkę sygnałową JAK/STAT i tym samym uniemożliwia odpowiedź komórkową na cytokiny, po ich związaniu z receptorami.<sup>48</sup> W efekcie po leczeniu ruksolitynibem, wyjściowo podwyższone markery stanu zapalnego takie jak czynnik nekrozy nowotworów alfa, interleukina-6 oraz białko C-reaktywne u pacjentów z mielofibrozą ulegały obniżeniu. Ponadto w badaniach <i>in-vitro</i> wykazano, że ruksolitynib hamuje proliferację komórek nowotworowych w komórkowych modelach nowotworów złośliwych krwi zależnych oraz niezależnych od cytokin.</p>	<p>Hydroksymocznik jest antymetabolitem, cytostatykiem fazowo swoistym, działającym wybiórczo na fazę S cyklu komórkowego. Działanie produktu leczniczego polega na hamowaniu aktywności reduktazy rybonukleotydowej - enzymu katalizującego przekształcenie rybonukleotydów do deoksyrybonukleotydów, a w konsekwencji na hamowaniu syntezy DNA, bez zahamowania syntezy RNA i białek. Lek także bezpośrednio uszkadza DNA, jako inhibitor odbudowy DNA.</p>

#### 2.4.4 Zapotrzebowanie na lek

Można założyć, że przez pierwsze 3 miesiące trwania programu lekowego, czyli do momentu pierwszej oceny skuteczności, terapię będą kontynuowali wszyscy pacjenci (w rzeczywistości - niewielki odsetek może zrezygnować na tym etapie z terapii ze względu na działania niepożądane). Pierwszą ocenę skuteczności powinno przejść pozytywnie 97% chorych. Drugą ocenę skuteczności, po 6 miesiącach, przejdzie w zależności od wpływu kryteriów dot. poprawy w zakresie objawów ok. 48% chorych (od ok. 42% do 55%). Do końca 1, 2. i 3 roku leczenia zrezygnuje z różnych powodów, bądź odpadnie z grupy leczonej, 24%, 36% i 46% pacjentów z odpowiedzią na leczenie w 6 miesiącu terapii. Przy szacowaniu zapotrzebowania na lek w 4 roku terapii, dla którego nie istnieją dane obserwacyjne, założono utrzymanie podobnej dynamiki odpadania z leczenia co w 3. roku.

W scenariuszu maksymalnym BIA, zostaną przyjęte bardziej optymistyczne założenia co do odsetka pacjentów spełniających kryteria kontynuacji w programie lekowym (odsetek pacjentów z  $\geq 50\%$  redukcją długości śledziona w badaniu USG bez pojawienia się nowych lub nasilenia wyjściowych objawów ogólnych związanych z chorobą wyniesie 55% Tab. 27). Z kolei, w scenariuszu minimalnym, zostaną przyjęte mniej optymistyczne założenia co do odsetka pacjentów spełniających kryteria kontynuacji w programie lekowym (odsetek pacjentów z  $\geq 50\%$  redukcją długości śledziona w badaniu USG bez pojawienia się nowych lub nasilenia wyjściowych objawów ogólnych związanych z chorobą wyniesie 42%; Tab. 23). Powyższe założenia będą się przekładały na, odpowiednio, większą i mniejszą szansę kontynuacji terapii w programie lekowym (i w konsekwencji, na zapotrzebowanie na ruksolitynib).

### 2.45 Koszty medyczne

Kalkulację pozostałych kosztów medycznych w modelu wpływu na budżet zaczerpnięto z modelu ekonomicznego (zaimplementowanego w arkuszu kalkulacyjnym Excel, stanowiącego załącznik do Analizy ekonomicznej złożonej jako część kompletu dokumentacji HTA).<sup>49</sup> Brano pod uwagę: koszty leków w BAT oraz pozostałe koszty medyczne (ambulatoryjne i szpitalne, transformacji leukemicznej, splenektomii, radioterapii śledziony, powikłań naczyniowych, leczenia niedokrwistości, działań niepożądanych oraz opieki paliatywnej). Szczegółowe zestawienie metodyki szacowania kosztów jednostkowych przedstawiono w Analizie ekonomicznej, w rozdziale 2.8 (rozdział „Koszty”) oraz Aneksie do analizy ekonomicznej (podrozdział: „Dane dotyczące kosztów”).<sup>49</sup>

W Tab. 16 przedstawiono zestawienie kosztów medycznych przyjęte w analizie BIA. Koszty do tabeli wyekstrahowano z modelu ekonomicznego zaimplementowanego w arkuszu kalkulacyjnym Excel (zakładka: Results Tables, przy ustawieniach (zakładka: Basic Inputs, Results Tables); Time horizon: 144 weeks, Definition of response:  $\geq 35\%$  spleen volume, Przerwanie leczenia ruksolitynibem przy braku odpowiedzi po pierwszych: 24 tygodniach leczenia oraz zerowych stopach dyskontowych, zarówno dla kosztów, jak i efektów). Na podstawie danych 3-letnich (144-tygodniowych) oszacowano średnie koszty w perspektywie 1-go roku.

### 2.46 Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTM w analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie prowadzono dyskontowania.

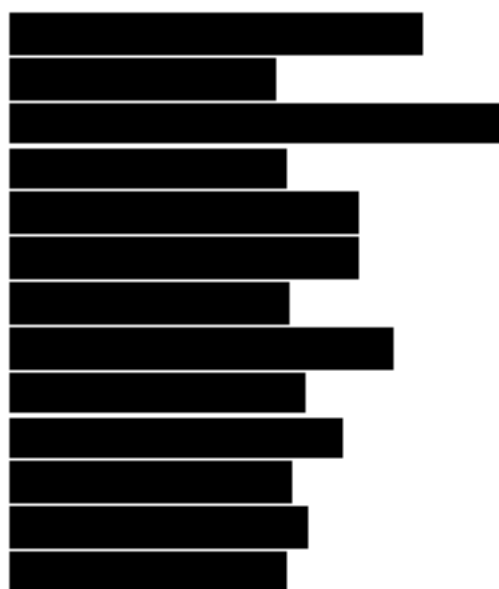
Tab. 16 Zestawienie oszacowanych kosztów medycznych przyjętych w analizie wpływu na budżet (opracowanie własne na podstawie Analizy ekonomicznej<sup>49</sup>).

Typ kosztu	W perspektywie 144 tygodni		Średnio, w trakcie 1 roku	
	Ruksolitynib	BAT	Ruksolitynib	BAT
Koszty leków w BAT (zł)	████	████████	████	████████
Inne koszty medyczne (zł)	████████	████████	████████	████████
Koszty ambulatoryjne i szpitalne	████████	████████	████████	████████
Koszty transformacji leukemicznej	████████	████████	████████	████████
Koszty splenektomii	████	████	████	████
Koszty radioterapii śledziony	████	████	████	████
Koszty powikłań naczyniowych	████	████	████	████
Koszty leczenia niedokrwistości	████████	████████	████████	████████
Koszty innych działań niepożądanych	████	████	████	████
Koszty opieki paliatywnej	████	████████	████	████

## 3 WYNIKI BEZ RSS

### 3.1 Scenariusz istniejący

Według najbardziej prawdopodobnych oszacowań, w chwili obecnej w Polsce na mielo-fibrozę choruje [REDACTED] osób, a każdego roku przybywa kolejnych [REDACTED] chorych (Tab. 17; Tab. 19). Około połowa chorych na mielo-fibrozę (czyli [REDACTED] osób) kwalifikuje się do grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS (ang. *International Prognostic Scoring System*). W grupie tej kryteria kwalifikacji do programu lekowego spełnia [REDACTED] osób (Tab. 12). Ze względu na brak dostępności ruksolitynibu pacjenci ci są leczeni różnymi metodami. Żaden z dostępnych leków nie stanowi efektywnej formy terapii, stąd brak konsensusu terapeutycznego i wystandardyzowanego sposobu postępowania. Według ekspertów, częstość stosowania poszczególnych rodzajów terapii kształtuje się następująco (aneks 8 Z):<sup>50</sup>



Powyższy zbiór terapii będzie w dalszych fragmentach raportu nazywany skrótem BAT (od *best available treatment* - najlepsza dostępna terapia w ocenie lekarza).

Całkowite koszty terapii subpopulacji pacjentów z mielo-fibrozą w stopniu pośrednim-2 lub wysokim według IPSS to, w chwili obecnej, [REDACTED] (Tab. 18). Na kwotę tę składają się przede wszystkim koszty szpitalne i ambulatoryjne ([REDACTED]), koszty leków (czyli BAT, [REDACTED]) i koszty leczenia niedokrwistości ([REDACTED]).

Tab. 17 Populacja pacjentów z mielofibrozą – charakterystyka i terapia: scenariusz istniejący.

	2013	1.rok	2.rok	3.rok	4.rok
Liczba pacjentów z mielofibrozą	■	■	■	■	■
w tym w stopniu pośrednim-2 lub wysokim wg IPSS	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów wchodzących do programu Lekowego	■	■	■	■	■
Średnia liczba leczonych ruksolitynibem na przestrzeni roku (w ramach PL)	■	■	■	■	■
Średnia liczba leczonych BAT na przestrzeni roku	■	■	■	■	■

Tab. 1B Koszty terapii mielofibrozy (zł) wśród pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS: scenariusz istniejący.

	2015	1 rok	2. rok	3. rok	4. rok
rukсолитыnib	0	0	0	0	0
<b>BAT</b>	████████	████████	████████	████████	████████
<b>Inne koszty medyczne (zł), w tym:</b>	████████	████████	████████	████████	████████
Koszty ambulatoryjne i leczenia szpitalnego	████████	████████	████████	████████	████████
Koszty transformacji leukemicznej	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty splenektomii	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty radioterapii Sledziomy	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty powikłań naczyniowych	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty leczenia niedokrwistości	████████	████████	████████	████████	████████
Koszty innych działań niepożądanych	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty opieki paliatywnej	██████	██████	██████	██████	██████
<b>RAZEM</b>	████████	████████	████████	████████	████████



### 3.2 Scenariusz nowy - podstawowy

Założenia scenariusza nowego - podstawowego podsumowano w Tab. 19.

Według najbardziej prawdopodobnych oszacowań w chwili obecnej w Polsce jest [ ] chorych na mielofibrozę z ryzykiem w stopniu po średnim-2 lub wysokim wg IPSS, w tym [ ] chorych spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego. Rokrocznie diagnozowanych będzie kolejnych [ ] chorych spełniających te kryteria (patrz model BIA zaimplementowany w arkuszu kalkulacyjnym Excel / zakładka „Obliczenia”, wiersze od 9 do 15).

Zgodnie z założeniami analizy, w momencie wprowadzenia programu lekowego, wejdzie do niego [ ] chorych leczonych obecnie w ramach badania EAP Jump. Pozostałych [ ] kwalifikujących się pacjentów (oszacowanie na bazie chorobowości), będzie wchodziło liniowo na przestrzeni dwóch lat (po [ ] w 1. i 2. roku trwania programu lekowego). Jednocześnie, już od 1. roku, do programu będą wchodzić nowo diagnozowani pacjenci w liczbie [ ] rocznie (oszacowanie na bazie zapadalności).

W efekcie, w kolejnych latach trwania programu będzie do niego wchodzić: [ ] pacjentów (Tab. 20). Liczba wchodzących do programu powinna się ustabilizować na poziomie wynikającym z zapadalności ([ ] pacjentów rocznie).

Średnia liczba leczonych ruksolitynibem na przestrzeni całego roku (liczba osobolat terapii) wyniesie w kolejnych latach programu: [ ]. Maksymalne zapotrzebowanie na ruksolitynib obserwowane będzie w 2. roku trwania programu lekowego, po czym nieznacznie zmaleje.

Wydatki na ruksolitynib, będą rosły od [ ] w 1. roku programu, do [ ] w 2. roku. W 3. i 4. roku programu lekowego wydatki na ruksolitynib będą mniejsze niż w 2. roku refundacji i wyniosą odpowiednio [ ] i [ ] (Tab. 21).

Całkowite wydatki na leczenie chorych z mielofibrozą z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS wzrosną z [ ] w 2015 roku, do maksymalnie [ ] w 2. roku refundacji ruksolitynibu.

Analiza inkrementalna wykazała, że w 2. roku programu, wzrost wydatków płatnika na leczenie ruksolitynibem o [ ], będzie częściowo rekompensowany przez spadek wydatków na inne leki (BAT) o [ ] oraz spadek innych kosztów medycznych o [ ]. Sumarycznie, wydatki NFZ wzrosną od [ ] w 1. roku trwania programu do maksymalnie [ ] w 2. roku (Tab. 22).

Tab. 19 Podsumowanie parametrów przyjętych w scenariuszu podstawowym analizy wpływu na budżet.

Parametr	Wartość przyjęta w analizie podstawowej	Źródło oszacowania
<i>Epidemiologia mielofibrozy</i>		
Liczba chorych z mielofibrozą w Polsce	■	opinia eksperta ■
Liczba nowych chorych z mielofibrozą, rocznie	■	■
Odsetek pacjentów z mielofibrozą wstąpiu po średnim -2 lub wyższym wg IPSS	56%	średnia ważona wielkością populacji na podstawie danych z 3 publikacji: Cervantes 2012, Barbui 2010 i raportu HMRN
Odsetek pacjentów z jednocześnie - objawami ogólnymi mielofibrozy oraz splenomegalią	67%	badanie COMFORT-II; średnia ważona dla obu grup (RUX i BAT)
Odsetek pacjentów z liczbą płytek krwi < 100 tysięcy/ $\mu$ l	16%	mediana z 3 populacji pacjentów z mielofibrozą opisanych w publikacjach: Cervantes 2009 i Cervantes 2012 (15%, 16%, 16,5%)
Odsetek pacjentów z liczbą płytek krwi < 50 tysięcy/ $\mu$ l (czynnik wykluczający)	■	opinia eksperta ■
Odsetek pacjentów w stanie sprawności > 2 wg ECOG (czynnik wykluczający)	4%	brytyjski rejestr HMRN 2004-2010
Pacjenci uprzednio leczeni RUX, u których uzyskano poprawę zgodnie z zapisami programu Lekowego	■	liczba chorych na mielofibrozę leczonych w Polsce w 2015 r. w ramach badania EAP Jump (dane podmiotu odpowiedzialnego)
<i>Terapia ruksolitynibem</i>		
Odsetek pacjentów z e zmniejszeniem śledziona w badaniu przedmiotowym oraz bez nowych lub nasilenia wyjściowych objawów ogólnych związanych z chorobą po 3 mies. leczenia	97%	badanie COMFORT-II

Parametr	Wartość przyjęta w analizie podstawowej	Źródło oszacowania
Odsetek pacjentów ze zmniejszeniem śledziony o co najmniej 50% długości jej wyjściowego powiększenia w badaniu USG oraz bez nowych lub nasilenia wyjściowych objawów ogólnych związanych z chorobą po 6 mies. leczenia	48%	publikacja Verstovsek 2010; grupa stosująca 15 mg BID
Odsetek pacjentów rezygnujących z terapii ruksolitynibem (działania niepożądane, zgon, inne przyczyny) po:		
• 1 roku	24%	badanie [NCB 18424-251; kohorta, MDACC; publikacja Verstovsek (Blood 2012)]
• 2 latach	36%	badanie [NCB 18424-251; kohorta, MDACC; publikacja Verstovsek (Blood 2012)]
• 3 latach	46%	badanie [NCB 18424-251; kohorta, MDACC; publikacja Verstovsek (Blood 2012)]

Tab. 20 Populacja pacjentów z mielofibrozą – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – podstawowy.

	1. rok refundacji	2. rok refundacji	3. rok refundacji	4. rok refundacji
Liczba pacjentów z mielofibrozą	■	■	■	■
w tym, w stopniu pośrednim-2 lub wysokim wg IPSS	■	■	■	■
Liczba pacjentów wchodzących do programu Lekowego	■	■	■	■
Średnia liczba leczonych ruksolitymbem na przestrzeni roku (w ramach PL)	■	■	■	■
Średnia liczba leczonych BAT na przestrzeni roku	■	■	■	■

Tab. Z1 Koszty terapii mielofibrozy (zł) wśród pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS: scenariusz nowy – podstawowy.

	1. rok refundacji	2. rok refundacji	3. rok refundacji	4. rok refundacji
ruksolitynib	████████	████████	████████	████████
<b>BAT</b>	████████	████████	████████	████████
<b>Inne koszty medyczne (zł), w tym:</b>	████████	████████	████████	████████
Koszty ambulatoryjne i leczenia szpitalnego	████████	████████	████████	████████
Koszty transformacji leukemicznej	████████	████████	████████	████████
Koszty splenektomii	████████	████████	████████	████████
Koszty radioterapii śledziony	████████	████████	████████	████████
Koszty powikłań naczyniowych	████████	████████	████████	████████
Koszty leczenia niedokrwistości	████████	████████	████████	████████
Koszty innych działań niepożądanych	████████	████████	████████	████████
Koszty opieki paliatywnej	████████	████████	████████	████████
<b>RAZEM</b>	████████	████████	████████	████████

Tab. 2.2 Koszty terapii mielofibrozy (zł) wśród pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS: scenariusz nowy – podstawowy, analiza inkrementalna

	1. rok refundacji	2. rok refundacji	3. rok refundacji	4. rok refundacji
ruksolitynib	████████	████████	████████	████████
<b>BAT</b>	████████	████████	████████	████████
<b>Inne koszty medyczne (zł), w tym:</b>	████████	████████	████████	████████
Koszty ambulatoryjne i leczenia szpitalnego	████████	████████	████████	████████
Koszty transformacji leukemicznej	████	████	████	████
Koszty splenektomii	████	████	████	████
Koszty radioterapii śledziony	████	████	████	████
Koszty powikłań naczyniowych	████	████	████	████
Koszty leczenia niedokrwistości	████	████	████	████
Koszty innych działań niepożądanych	████	████	████	████
Koszty opieki paliatywnej	████	████	████	████
<b>RAZEM</b>	████████	████████	████████	████████

### 3.3 Scenariusz nowy - minimalny

Założenia scenariusza nowego - minimalnego podsumowano w Tab. 23.

W scenariuszu minimalnym, przyjęto mniej optymistyczne założenia co do: odsetka pacjentów ryzyka po średniego-2 i wysokiego wg IPSS w populacji chorych z mielofibrozą w Polsce ( ) oraz odsetka pacjentów spełniających kryteria pozostania w programie lekowym po 6 miesiącach leczenia (42%; Tab. 23).

Zgodnie z założeniami analizy, obecnie kwalifikujący się chorzy będą wchodzić do programu przez dwa lata. W pierwszym roku trwania programu, do programu lekowego wejdzie pacjentów, a w drugim roku - chorych. W kolejnych latach do programu lekowego będą już wchodzić tylko nowo diagnozowani chorzy ( rocznie; Tab. 24).

Średnia liczba leczonych ruksolitynibem na przestrzeni całego roku (liczba osobolat terapii) będzie niższa niż w scenariuszu podstawowym i wyniesie w kolejnych latach programu: .

Wydatki na ruksolitynib będą rosnąć w 1. roku programu do w 2. roku, a następnie zmaleją do w 3 i w 4 roku trwania programu lekowego (Tab. 25).

Całkowite wydatki na leczenie chorych z mielofibrozą z grupy ryzyka po średniego-2 i wysokiego wg IPSS wzrosną z w 2015 roku, do maksymalnie w 2 roku refundacji ruksolitynibu.

Analiza inkrementalna wykazała, że w 2 roku programu, wzrost wydatków płatnika o wynikający z refundacji ruksolitynibu, będzie częściowo rekompensowany przez spadek wydatków na inne leki (BAT) o oraz spadek innych kosztów medycznych o . Sumarycznie, wydatki NFZ wzrosną od w 1 roku trwania programu do maksymalnie w 2. roku (Tab. 27).

Tab. 23 Podsumowanie parametrów przyjętych w scenariuszu minimalnym analizy wpływu na budżet (podkreślono parametry zmienione w porównaniu do scenariusza podstawowego).

Parametr	Wartość przyjęta w scenariuszu minimalnym	Źródło oszacowania
<i>Epidemiologia mielofibrozy</i>		
Liczba chorych z mielofibrozą w Polsce	■	opinia eksperta [REDACTED]
Liczba nowych chorych z mielofibrozą, rocznie	■	[REDACTED]
Odsetek pacjentów z mielofibrozą w stopniu pośrednim-2 lub wysokim wg IPSS	■	opinia eksperta [REDACTED]
Odsetek pacjentów z jednocześnie - objawami ogólnymi mielofibrozy oraz splenomegalią	67%	badanie COMFORT-II; średnia ważona dla obu grup (RUX i BAT)
Odsetek pacjentów z liczbą płytek krwi < 100 tysięcy/ $\mu$ l	16%	mediana z 3 populacji pacjentów z mielofibrozą opisanych w publikacjach: Cervantes 2009 i Cervantes 2012 (15%, 16%, 16,5%)
Odsetek pacjentów z liczbą płytek krwi < 50 tysięcy/ $\mu$ l (czynnik wykluczający)	■	opinia eksperta [REDACTED]
Odsetek pacjentów w stanie sprawności > 2 wg ECOG (czynnik wykluczający)	4%	brytyjski rejestr HMRN 2004-2010
Pacjenci uprzednio leczeni RUX, u których uzyskano poprawę zgodnie z zapisami programu Lekowego	■	liczba chorych na mielofibrozę leczonych w Polsce w 2015 r. w ramach badania EAP Jump (dane podmiotu odpowiedzialnego)
<i>Terapia ruxolitynibem</i>		
Odsetek pacjentów ze zmniejszeniem śledziony w badaniu przedmiotowym oraz bez nowych lub nasilenia wyjściowych objawów ogólnych związanych z chorobą po 3 mies. leczenia	97%	badanie COMFORT-II



Parametr	Wartość przyjęta w scenariuszu minimalnym	Źródło oszacowania
Odsetek pacjentów ze zmniejszeniem średnicy co najmniej 50% długości jej wyjściowego powiększenia oraz bez nowych lub nasilenia wyjściowych objawów ogólnych związanych z chorobą po 6 mies. leczenia	42%	<u>badanie Verstovsek 2010; średnia ważona wielkością grupy</u>
Odsetek pacjentów rezygnujących z terapii ruksolitynibem (działania niepożądane, zgon, inne przyczyny) po:		
• 1 roku	24%	badanie (NCB 18424-251; kohorta, MDA CC; publikacja Verstovsek [Blood 2012])
• 2 latach	36%	badanie (NCB 18424-251; kohorta, MDA CC; publikacja Verstovsek [Blood 2012])
• 3 latach	46%	badanie (NCB 18424-251; kohorta, MDA CC; publikacja Verstovsek [Blood 2012])

Tab. 24 Populacja pacjentów z mielofibrozą – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – minimalny.

	1. rok refundacji	2. rok refundacji	3. rok refundacji	4. rok refundacji
Liczba pacjentów z mielofibrozą	■	■	■	■
w tym, w stopniu pośrednim-2 lub wysokim wg IPSS	■	■	■	■
Liczba pacjentów wchodzących do programu Lekowego	■	■	■	■
Średnia liczba leczonych ruksolitymbem na przestrzeni roku (w ramach PL)	■	■	■	■
Średnia liczba leczonych BAT na przestrzeni roku	■	■	■	■

Tab. 25 Koszty terapii mielofibrozy (zł) wśród pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS: scenariusz nowy – minimalny.

	1. rok refundacji	2. rok refundacji	3. rok refundacji	4. rok refundacji
ruksolitynib	████████	████████	████████	████████
<b>BAT</b>	████████	████████	████████	████████
<b>Inne koszty medyczne (zł), w tym:</b>	████████	████████	████████	████████
Koszty ambulatoryjne i leczenia szpitalnego	████████	████████	████████	████████
Koszty transformacji leukemicznej	████████	████████	████████	████████
Koszty splenektomii	████████	████████	████████	████████
Koszty radioterapii śledziony	████████	████████	████████	████████
Koszty powikłań naczyniowych	████████	████████	████████	████████
Koszty leczenia niedokrwistości	████████	████████	████████	████████
Koszty innych działań niepożądanych	████████	████████	████████	████████
Koszty opieki paliatywnej	████████	████████	████████	████████
<b>RAZEM</b>	████████	████████	████████	████████

Tab. 26 Koszty terapii mielofibrozy (zł) wśród pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS: scenariusz nowy – minimalny, analiza inkrementalna

	1. rok refundacji	2. rok refundacji	3. rok refundacji	4. rok refundacji
ruksolitynib	████████	████████	████████	████████
<b>BAT</b>	████████	████████	████████	████████
<b>Inne koszty medyczne (zł), w tym:</b>	████████	████████	████████	████████
Koszty ambulatoryjne i leczenia szpitalnego	████████	████████	████████	████████
Koszty transformacji leukemicznej	████	████	████	████
Koszty splenektomii	████	████	████	████
Koszty radioterapii śledziony	████	████	████	████
Koszty powikłań naczyniowych	████	████	████	████
Koszty leczenia niedokrwistości	████	████	████	████
Koszty innych działań niepożądanych	████	████	████	████
Koszty opieki paliatywnej	████	████	████	████
<b>RAZEM</b>	████████	████████	████████	████████

### 3.4 Scenariusz nowy - maksymalny

Założenia scenariusza nowego - maksymalnego podsumowano w Tab. 27.

W scenariuszu maksymalnym BIA, przyjęto bardziej optymistyczne założenia co do: odsetka pacjentów ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS w populacji chorych z mielo-fibrozą w Polsce (65%) oraz odsetka pacjentów spełniających kryteria pozostania w programie lekowym po 6 miesiącach leczenia (55%; Tab. 27).

Zgodnie z założeniami analizy, obecnie kwalifikujący się chorzy będą wchodzić do programu przez dwa lata. W pierwszym roku trwania programu, do programu lekowego wejdzie [REDACTED] pacjentów, a w drugim roku - [REDACTED] chorych. W kolejnych latach do programu lekowego będą już wchodzić tylko nowo diagnozowani chorzy ([REDACTED] rocznie; Tab. 27).

Średnia liczba leczonych ruksolitynibem na przestrzeni całego roku (liczba osobolat terapii) będzie wyższa niż w scenariuszu podstawowym i wyniesie w kolejnych latach programu: [REDACTED].

Wydatki na ruksolitynib, będą rosnąć od [REDACTED] w 1. roku programu do [REDACTED] w 3 roku, a następnie zmaleją do [REDACTED] w 4. roku trwania programu lekowego (Tab. 29).

Całkowite wydatki na leczenie chorych z mielofibrozą z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS wzrosną z [REDACTED] do maksymalnie [REDACTED] w 3 roku refundacji ruksolitynibu.

Analiza inkrementalna wykazała, że w 3 roku programu, wzrost wydatków płatnika na leczenie ruksolitynibem o [REDACTED], będzie częściowo rekompensowany przez spadek wydatków na inne leki (BAT) o [REDACTED] oraz spadek innych kosztów medycznych o [REDACTED]. Sumarycznie, wydatki NFZ wzrosną o [REDACTED] w 1. roku trwania programu do maksymalnie [REDACTED] w 3 roku (Tab. 30).

Tab. 27 Podsumowanie parametrów przyjętych w scenariuszu maksymalnym analizy wpływu na budżet (podkreślono parametry zmienione w porównaniu do scenariusza podstawowego).

Parametr	Wartość przyjęta w analizie podstawowej	Źródło oszacowania
<b>Epidemiologia mielofibrozy</b>		
Liczba chorych z mielofibrozą w Polsce	■	opinia eksperta (■)
Liczba nowych chorych z mielofibrozą, rocznie	■	■
Odsetek pacjentów z mielofibrozą w stopniu pośrednim -2 lub wysokim wg IPSS	65%	badanie Barbusi 2010
Odsetek pacjentów z jednocześnie - objawami ogólnymi mielofibrozy oraz splenomegalią	67%	badanie COMFORT-II; średnia ważona dla obu grup (RUX i BAT)
Odsetek pacjentów z liczbą płytek krwi < 100 tysięcy/ $\mu$ l	16%	mediana z 3 populacji pacjentów z mielofibrozą opisanych w publikacjach: Cervantes 2009 i Cervantes 2012 (15%, 16%, 16,5%)
<u>Odsetek pacjentów z liczbą płytek krwi &lt; 50 tysięcy/<math>\mu</math>l (czynnik wykluczający)</u>	■	opinia eksperta (■)
Odsetek pacjentów w stanie sprawności > 2 wg ECOG (czynnik wykluczający)	4%	brytyjski rejestr HMRN 2004-2010
Pacjenci uprzednio leczeni RUX, u których uzyskano poprawę zgodnie z zapisami programu Lekowego	■	liczba chorych na mielofibrozę leczonych w Polsce w 2015 r. w ramach badania EAP Jump (dane podmiotu odpowiedzialnego)
<b>Terapia ruksolitynibem</b>		
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie ruksolitynibem po 3 mies.	97%	badanie COMFORT-II
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie ruksolitynibem po 6 mies.	55%	badanie JUMP
Odsetek pacjentów rezygnujących z terapii ruksolitynibem (działania niepożądane, zgon, inne przyczyny) po:		

Parametr	Wartość przyjęta w analizie podstawowej	Źródło oszacowania
• 1 roku	24 %	badanie INCB 18424-251; kohorta, MDACC; publikacja Verstovsek (Blood 2012)
• 2 latach	36 %	badanie INCB 18424-251; kohorta, MDACC; publikacja Verstovsek (Blood 2012)
• 3 latach	46 %	badanie INCB 18424-251; kohorta, MDACC; publikacja Verstovsek (Blood 2012)

**Tab. ZB Populacja pacjentów z mielofibrozą – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – maksymalny.**

	1. rok refundacji	2. rok refundacji	3. rok refundacji	4. rok refundacji
Liczba pacjentów z mielofibrozą	■	■	■	■
w tym, w stopniu pośrednim-2 lub wysokim wg IPSS	■	■	■	■
Liczba pacjentów wchodzących do programu Lekowego	■	■	■	■
Średnia liczba leczonych ruksolitymbem na przestrzeni roku (w ramach PL)	■	■	■	■
Średnia liczba leczonych BAT na przestrzeni roku	■	■	■	■



Tab. 29 Koszty terapii mielofibrozy (zł) wśród pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS: scenariusz nowy – maksymalny.

	1. rok refundacji	2. rok refundacji	3. rok refundacji	4. rok refundacji
ruksolitynib	████████	████████	████████	████████
<b>BAT</b>	████████	████████	████████	████████
<b>Inne koszty medyczne (zł), w tym:</b>	████████	████████	████████	████████
Koszty ambulatoryjne i leczenia szpitalnego	████████	████████	████████	████████
Koszty transformacji leukemicznej	██████	██████	██████	██████
Koszty splenektomii	██████	██████	██████	██████
Koszty radioterapii śledziony	██████	██████	██████	██████
Koszty powikłań naczyniowych	██████	██████	██████	██████
Koszty leczenia niedokrwistości	████████	████████	████████	████████
Koszty innych działań niepożądanych	██████	██████	██████	██████
Koszty opieki paliatywnej	██████	██████	██████	██████
<b>RAZEM</b>	████████	████████	████████	████████

Tab. 30 Koszty terapii mielofibrozy (zł) wśród pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS: scenariusz nowy – maksymalny, analiza inkrementalna

	1. rok refundacji	2. rok refundacji	3. rok refundacji	4. rok refundacji
ruksolitynib	████████	████████	████████	████████
<b>BAT</b>	████████	████████	████████	████████
<b>Inne koszty medyczne (zł), w tym:</b>	████████	████████	████████	████████
Koszty ambulatoryjne i leczenia szpitalnego	████████	████████	████████	████████
Koszty transformacji leukemicznej	████	████	████	████
Koszty splenektomii	████████	████████	████████	████████
Koszty radioterapii śledziony	████████	████████	████████	████████
Koszty powikłań naczyniowych	████████	████████	████████	████████
Koszty leczenia niedokrwistości	████████	████████	████████	████████
Koszty innych działań niepożądanych	████	████	████	████
Koszty opieki paliatywnej	████████	████████	████████	████████
<b>RAZEM</b>	████████	████████	████████	████████

## 4 WYNIKI Z UWZGLĘDNIENIEM RSS

### 4.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący z uwzględnieniem RSS, nie odbiega od scenariusza istniejącego bez RSS (rozdział 3.1). Zarówno szacunki populacji (Tab. 17), jak i wydatków na jej leczenie (Tab. 18), przy negatywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do ruksolitynibu, będą identyczne w obu scenariuszach - z i bez RSS.

### 4.2 Scenariusz nowy - podstawowy (z RSS)

Założenia scenariusza są identyczne z założeniami dla scenariusza podstawowego (przedstawionymi w Tab. 19) oraz dodatkowo uwzględniają proponowany instrument podziału ryzyka [REDACTED]

Przy najbardziej prawdopodobnych założeniach, wydatki na ruksolitynib będą rosnąć od [REDACTED] w 1. roku trwania programu do [REDACTED] w 2. roku. W 3. i 4. roku programu lekowego wydatki na ruksolitynib będą mniejsze niż w 2. roku refundacji i wyniosą odpowiednio [REDACTED] i [REDACTED] (Tab. 32).

Całkowite wydatki na leczenie chorych z mielofibrozą z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS wzrosną z [REDACTED] w 2015 roku do maksymalnie [REDACTED] w 2. roku refundacji ruksolitynibu.

Analiza inkrementalna scenariusza podstawowego z RSS wykazała, że sumarycznie wydatki NFZ wzrosną od [REDACTED] w 1. roku trwania programu do maksymalnie [REDACTED] w 2. roku (Tab. 33).

Tab. 31 Populacja pacjentów z mielofibrozą – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – podstawowy, z uwzględnieniem RSS.

	1. rok refundacji	2. rok refundacji	3. rok refundacji	4. rok refundacji
Liczba pacjentów z mielofibrozą	■	■	■	■
w tym, w stopniu pośrednim-2 lub wysokim wg IPSS	■	■	■	■
Liczba pacjentów wchodzących do programu Lekowego	■	■	■	■
Średnia liczba leczonych ruksolitymbem na przestrzeni roku (w ramach PL)	■	■	■	■
Średnia liczba leczonych BAT na przestrzeni roku	■	■	■	■

Tab. 32 Koszty terapii mielofibrozy (zł) wśród pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS: scenariusz nowy – podstawowy, z uwzględnieniem RSS.

	1. rok refundacji	2. rok refundacji	3. rok refundacji	4. rok refundacji
ruksolitynib	████████	████████	████████	████████
<b>BAT</b>	████████	████████	████████	████████
<b>Inne koszty medyczne (zł), w tym:</b>	████████	████████	████████	████████
Koszty ambulatoryjne i leczenia szpitalnego	████████	████████	████████	████████
Koszty transformacji leukemicznej	████████	████████	████████	████████
Koszty splenektomii	████████	████████	████████	████████
Koszty radioterapii śledziona	████████	████████	████████	████████
Koszty powikłań naczyniowych	████████	████████	████████	████████
Koszty leczenia niedokrwistości	████████	████████	████████	████████
Koszty innych działań niepożądanych	████████	████████	████████	████████
Koszty opieki paliatywnej	████████	████████	████████	████████
<b>RAZEM</b>	████████	████████	████████	████████

Tab. 33 Koszty terapii mielofibrozy (zł) wśród pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS: scenariusz nowy – podstawowy, z uwzględnieniem RSS, analiza inkrementalna.

	1. rok refundacji	2. rok refundacji	3. rok refundacji	4. rok refundacji
rukсолitynib	████████	████████	████████	████████
<b>BAT</b>	████████	████████	████████	████████
<b>Inne koszty medyczne (zł), w tym:</b>	████████	████████	████████	████████
Koszty ambulatoryjne i leczenia szpitalnego	████████	████████	████████	████████
Koszty transformacji leukemicznej	████	████	████	████
Koszty splenektomii	████	████	████	████
Koszty radioterapii śledziona	████	████	████	████
Koszty powikłań naczyniowych	████	████	████	████
Koszty leczenia niedokrwistości	████	████	████	████
Koszty innych działań niepożądanych	████	████	████	████
Koszty opieki paliatywnej	████	████	████	████
<b>RAZEM</b>	████████	████████	████████	████████

### 4.3 Scenariusz nowy - minimalny (z RSS)

Założenia scenariusza są identyczne z założeniami dla scenariusza minimalnego (przedstawionymi w Tab. 23) oraz dodatkowo uwzględniają proponowany instrument podziału ryzyka [REDACTED]

Przy założeniach minimalizujących zapotrzebowanie na ruksolitynib w ramach programu lekowego, wydatki na ruksolitynib będą rosły od [REDACTED] w 1. roku programu do [REDACTED] w 2. roku, a następnie zmaleją do [REDACTED] w 3. i [REDACTED] w 4. roku trwania programu lekowego (Tab. 35).

Całkowite wydatki na leczenie chorych z mielofibrozą z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS wzrosną z [REDACTED] w 2015 roku, do maksymalnie [REDACTED] w 2. roku refundacji ruksolitynibu.

Analiza inkrementalna scenariusza minimalnego z RSS wykazała, że sumarycznie wydatki NFZ wzrosną od [REDACTED] w 1. roku trwania programu do maksymalnie [REDACTED] w 2. roku (Tab. 36).

**Tab. 34** Populacja pacjentów z mielofibrozą – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – minimalny, z uwzględnieniem RSS.

	1. rok refundacji	2. rok refundacji	3. rok refundacji	4. rok refundacji
Liczba pacjentów z mielofibrozą	■	■	■	■
w tym, w stopniu pośrednim-2 lub wysokim wg IPSS	■	■	■	■
Liczba pacjentów wchodzących do programu Lekowego	■	■	■	■
Średnia liczba leczonych ruxolitynibem na przestrzeni roku (w ramach PL)	■	■	■	■
Średnia liczba leczonych BAT na przestrzeni roku	■	■	■	■



Tab. 35 Koszty terapii mielofibrozy (zł) wśród pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS: scenariusz nowy – minimalny, z uwzględnieniem RSS.

	1. rok refundacji	2. rok refundacji	3. rok refundacji	4. rok refundacji
ruksolitynib	████████	████████	████████	████████
<b>BAT</b>	████████	████████	████████	████████
<b>Inne koszty medyczne (zł), w tym:</b>	████████	████████	████████	████████
Koszty ambulatoryjne i leczenia szpitalnego	████████	████████	████████	████████
Koszty transformacji leukemicznej	████████	████████	████████	████████
Koszty splenektomii	████████	████████	████████	████████
Koszty radioterapii śledziona	████████	████████	████████	████████
Koszty powikłań naczyniowych	████████	████████	████████	████████
Koszty leczenia niedokrwistości	████████	████████	████████	████████
Koszty innych działań niepożądanych	████████	████████	████████	████████
Koszty opieki paliatywnej	████████	████████	████████	████████
<b>RAZEM</b>	████████	████████	████████	████████

Tab. 36 Koszty terapii mielofibrozy (zł) wśród pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS: scenariusz nowy – minimalny, z uwzględnieniem RSS, analiza inkrementalna.

	1. rok refundacji	2. rok refundacji	3. rok refundacji	4. rok refundacji
rukсолитыnib	████████	████████	████████	████████
<b>BAT</b>	████████	████████	████████	████████
<b>Inne koszty medyczne (zł), w tym:</b>	████████	████████	████████	████████
Koszty ambulatoryjne i leczenia szpitalnego	████████	████████	████████	████████
Koszty transformacji leukemicznej	████	████	████	████
Koszty splenektomii	████	████	████	████
Koszty radioterapii śledziny	████	████	████	████
Koszty powikłań naczyniowych	████	████	████	████
Koszty leczenia niedokrwistości	████	████	████	████
Koszty innych działań niepożądanych	████	████	████	████
Koszty opieki paliatywnej	████	████	████	████
<b>RAZEM</b>	████████	████████	████████	████████

#### 4.4 Scenariusz nowy – maksymalny (z RSS)

Założenia scenariusza są identyczne z założeniami dla scenariusza maksymalnego (przedstawionymi w Tab. 27) oraz dodatkowo uwzględniają proponowany instrument podziału ryzyka [REDACTED]

Przy założeniach maksymalizujących zapotrzebowanie na ruksolitynib w ramach programu lekowego, wydatki na ruksolitynib będą rosły od [REDACTED] w 1. roku programu do [REDACTED] w 3. roku, a następnie zmniejszą się do [REDACTED] w 4. roku trwania programu lekowego (Tab. 38).

Całkowite wydatki na leczenie chorych z mielofibrozą z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS wzrosną z [REDACTED] w 2015 roku, do maksymalnie [REDACTED] w 3. roku refundacji ruksolitynibu.

Analiza inkrementalna scenariusza maksymalnego z RSS wykazała, że sumarycznie wydatki NFZ wzrosną od [REDACTED] w 1. roku trwania programu do maksymalnie [REDACTED] w 3. roku (Tab. 39).

Tab. 37 Populacja pacjentów z mielofibrozą – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – maksymalny, z uwzględnieniem RSS.

	1. rok refundacji	2. rok refundacji	3. rok refundacji	4. rok refundacji
Liczba pacjentów z mielofibrozą	■	■	■	■
w tym, w stopniu pośrednim-2 lub wysokim wg IPSS	■	■	■	■
Liczba pacjentów wchodzących do programu Lekowego	■	■	■	■
Średnia liczba leczonych ruksolitymbem na przestrzeni roku (w ramach PL)	■	■	■	■
Średnia liczba leczonych BAT na przestrzeni roku	■	■	■	■

Tab. 3B Koszty terapii mielofibrozy (zł) wśród pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS: scenariusz nowy – maksymalny, z uwzględnieniem RSS.

	1. rok refundacji	2. rok refundacji	3. rok refundacji	4. rok refundacji
ruksolitynib	████████	████████	████████	████████
<b>BAT</b>	████████	████████	████████	████████
<b>Inne koszty medyczne (zł), w tym:</b>	████████	████████	████████	████████
Koszty ambulatoryjne i leczenia szpitalnego	████████	████████	████████	████████
Koszty transformacji leukemicznej	██████	██████	██████	██████
Koszty splenektomii	██████	██████	██████	██████
Koszty radioterapii śledziona	██████	██████	██████	██████
Koszty powikłań naczyniowych	██████	██████	██████	██████
Koszty leczenia niedokrwistości	████████	████████	████████	████████
Koszty innych działań niepożądanych	██████	██████	██████	██████
Koszty opieki paliatywnej	██████	██████	██████	██████
<b>RAZEM</b>	████████	████████	████████	████████

Tab. 39 Koszty terapii mielofibrozy (zł) wśród pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS: scenariusz nowy – maksymalny, z uwzględnieniem RSS, analiza inkrementalna.

	1. rok refundacji	2. rok refundacji	3. rok refundacji	4. rok refundacji
rukсолitynib	████████	████████	████████	████████
<b>BAT</b>	████████	████████	████████	████████
<b>Inne koszty medyczne (zł), w tym:</b>	████████	████████	████████	████████
Koszty ambulatoryjne i leczenia szpitalnego	████████	████████	████████	████████
Koszty transformacji leukemicznej	████	████	████	████
Koszty splenektomii	████	████	████	████
Koszty radioterapii śledziny	████	████	████	████
Koszty powikłań naczyniowych	████	████	████	████
Koszty leczenia niedokrwistości	████	████	████	████
Koszty innych działań niepożądanych	████	████	████	████
Koszty opieki paliatywnej	████	████	████	████
<b>RAZEM</b>	████████	████████	████████	████████

## **5 ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE**

Ruksolitynib jest lekiem, który stanowi przełom w leczeniu mielofibrozy. Nowa, skuteczna terapia, nie tylko znacząco poprawia jakość życia pacjentów, ale i wydłuża przeżycie, w chorobie, w której lekarze byli dotąd bezradni. Mielofibroza była chorobą, w której od wielu lat nie zaproponowano żadnej skutecznej terapii. Ruksolitynib jest lekiem odpowiadającym na te niezaspokojone potrzeby chorych. Korzyść będzie ograniczona do wąskiej grupy najbardziej potrzebujących pacjentów - chorych o złym rokowaniu. Niewątpliwie możliwość skutecznego leczenia wpłynie na wzrost satysfakcji pacjentów. Podjęcie decyzji o leczeniu wymaga czynnego udziału pacjenta, gdyż terapia może wpływać na wzrost częstości występowania niedokrwistości i zapotrzebowania na preparaty krwiopochodne. Wprowadzenie ruksolitynibu do programu lekowego nie powinno w istotny sposób wpłynąć na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych, gdyż lek jest podawany doustnie.

## 6 DYSKUSJA

### 6.1 Podsumowanie zastosowanych metod

Populację docelową stanowią dorośli z mielofibrozą pierwotną lub mielofibrozą w przebiegu czerwonicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, z grupy ryzyka pośredniego-2 lub wysokiego wg systemu prognostycznego IPSS oraz z splenomegalią i objawami ogólnymi. Wielkość populacji docelowej wyznaczono z jednej strony przez parametry epidemiologiczne, z drugiej strony przez kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Ze względu na wnioskowaną refundację preparatu Jakavi® w ramach programu lekowego, analizę przeprowadzono wyjątkowo z perspektywy płatnika publicznego tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Analizę kosztów przeprowadzono w 4-letnim horyzoncie czasowym. Brano pod uwagę jedynie bezpośrednie koszty medyczne.

Za źródła danych do analizy posłużyły: polskie i światowe badania epidemiologiczne, opinie ekspertów, publikacje z badań klinicznych ruksolitynibu, kilkunastoletnie badania obserwacyjne pacjentów z mielofibrozą, dane z brytyjskiego rejestru HMRN, katalogi Narodowego Funduszu Zdrowia, dane z modelu do Analizy ekonomicznej dotyczące: kosztów leków w BAT oraz pozostałych kosztów medycznych (ambulatoryjne i szpitalne, transformacji leukemicznej, splenektomii, radioterapii śledziony, powikłań naczyniowych, leczenia niedokrwistości, działań niepożądanych oraz opieki paliatywnej).

### 6.2 Podsumowanie uzyskanych wyników

Według najbardziej prawdopodobnego scenariusza w Polsce jest [REDAKT] chorych na mielofibrozę z ryzykiem w stopniu pośrednim-2 lub wysokim wg IPSS, w tym [REDAKT] chorych spełnia kryteria kwalifikacji do programu lekowego. Przewiduje się rokroczne diagnozowanie kolejnych [REDAKT] chorych spełniających kryteria kwalifikacji do programu.

Ze względu na brak skutecznych terapii, chorzy na mielofibrozę leczeni są różnymi metodami. Całkowite koszty terapii subpopulacji chorych z mielofibrozą w stopniu pośrednim-2 lub wysokim według IPSS, w chwili obecnej, to [REDAKT]. Na kwotę tę składają się przede wszystkim koszty szpitalne i ambulatoryjne ([REDAKT]), koszty leków (czyli BAT, [REDAKT]) i koszty leczenia niedokrwistości ([REDAKT]).

Zgodnie z przyjętymi założeniami, w przypadku refundacji terapii ruksolitynibem w pierwszych czterech latach trwania programu lekowego wejdzie do niego kolejno [REDAKT] [REDAKT] pacjentów. W kolejnych latach liczba wchodzących do programu powinna się ustabilizować na poziomie wynikającym z zapadalności (ok. [REDAKT] pacjentów rocznie; Tab 40).

Średnia liczba leczonych ruksolitynibem na przestrzeni całego roku (liczba osobolat terapii) wyniesie w kolejnych latach programu: [REDAKT]. Maksymalne zapo-



trzebowanie na ruksolitynib obserwowane będzie w 2 roku trwania programu lekowego, po czym nieznacznie zmaleje (Tab. 40).

Porównanie oszacowanej wielkości populacji docelowej w skrajnych scenariuszach analizy wpływu na budżet przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 40 Liczba pacjentów kwalifikowanych oraz średnia liczba leczonych w kolejnych latach trwania programu lekowego (scenariusz najbardziej prawdopodobny).

	1. rok refundacji	2. rok refundacji	3. rok refundacji	4. rok refundacji
<b>Scenariusz podstawowy</b>				
Liczba pacjentów wchodzących do programu lekowego	■	■	■	■
Średnia liczba leczonych ruksolitynibem na przestrzeni roku w ramach programu lekowego	■	■	■	■
<b>Scenariusz minimalny</b>				
Liczba pacjentów wchodzących do programu lekowego	■	■	■	■
Średnia liczba leczonych ruksolitynibem na przestrzeni roku w ramach programu lekowego	■	■	■	■
<b>Scenariusz maksymalny</b>				
Liczba pacjentów wchodzących do programu lekowego	■	■	■	■
Średnia liczba leczonych ruksolitynibem na przestrzeni roku w ramach programu lekowego	■	■	■	■

W przypadku wydania przez MZ pozytywnej decyzji refundacyjnej, wydatki na ruksolitynib wyniosą ■ w 1. roku trwania programu i wzrosną do ■ w 2. roku (Tab. 41). W 3. i 4. roku trwania programu lekowego wydatki na ruksolitynib będą mniejsze niż w 2. roku refundacji i wyniosą odpowiednio ■ i ■.

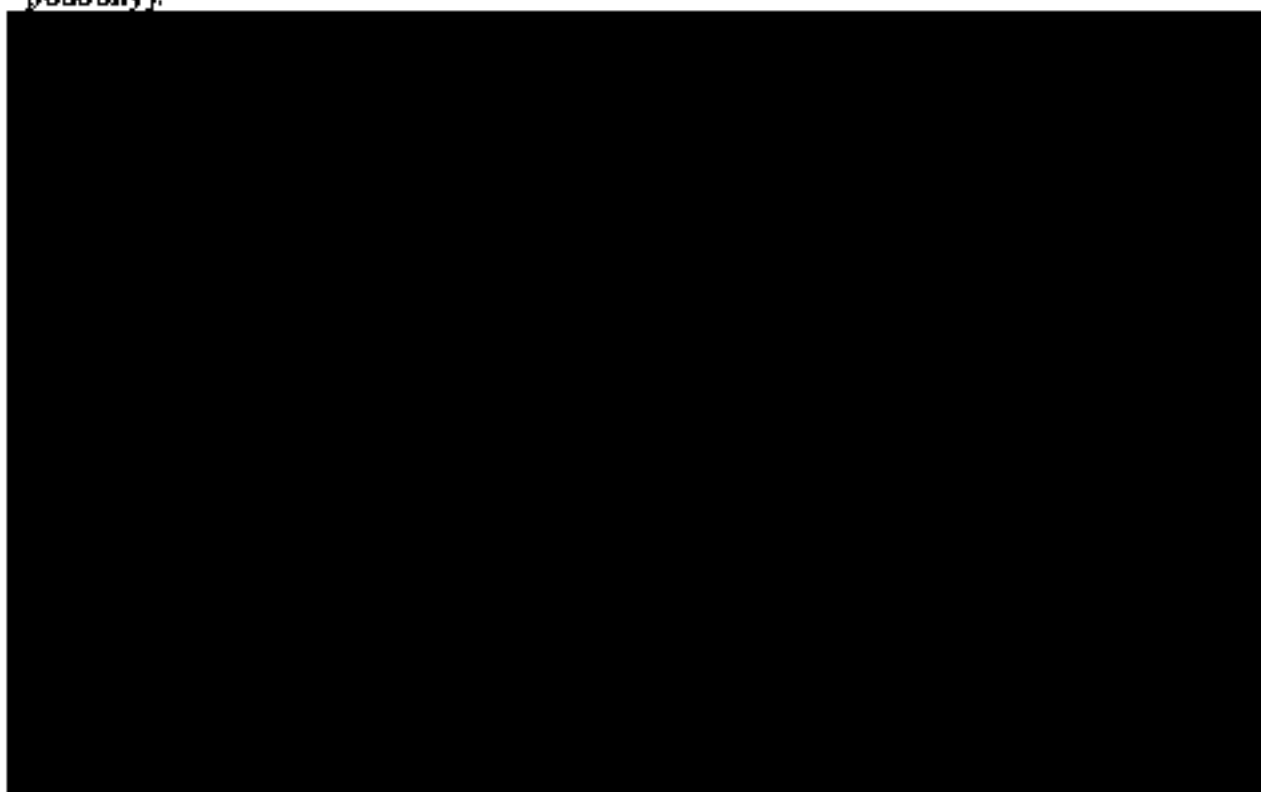
Całkowite wydatki na leczenie chorych z mielofibrozą z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS wzrosną z ■ w 2015 roku, do maksymalnie ■ w 2. roku refundacji ruksolitynibu. Wzrost wydatków płatnika z wiązany z refundacją terapii ruksolitynibem, będzie częściowo rekompensowany przez spadek wydatków na inne leki (BAT) oraz spadek innych kosztów medycznych. Po uwzględnieniu potencjalnych oszczędności, inkrementalne wydatki NFZ wzrosną od ■ w 1. roku trwania programu do maksymalnie ■ w 2. roku. W dwóch kolejnych latach wydatki inkrementalne NFZ wyniosą odpowiednio ■ i ■ (Tab. 41).

Uwzględniając proponowany instrument podziału ryzyka wydatki na ruksolitynib, będą rosły od ■ w 1. roku programu do ■ w 2. roku, a następnie

zmaleją do [redacted] w 3 i [redacted] w 4. roku trwania programu lekowego (Tab. 41; Ryc. 5).

Całkowite wydatki na leczenie chorych z mielofibrozą z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS wzrosną z [redacted] w 2015 roku, do maksymalnie [redacted] w 2 roku refundacji ruksolitynibu. Inkrementalne wydatki NFZ wzrosną od [redacted] w 1 roku trwania programu do maksymalnie [redacted] w 2 roku. W dwóch kolejnych latach wydatki inkrementalne NFZ wyniosą [redacted] i [redacted] (Tab. 41; Ryc. 5).

**Tab. 41 Koszty terapii mielofibrozy (zł) wśród pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS po objęciu refundacją ruksolitynibu (scenariusz najbardziej prawdopodobny).**



Ryc. 5 Zestawienie kosztów refundacji ruksolitynibu oraz całkowitych, inkrementalnych kosztów terapii mielofibrozy (zł) wśród pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS po objęciu refundacją ruksolitynibu (scenariusz najbardziej prawdopodobny; wariant z oraz bez instrumentu podziału ryzyka).



Przy założeniach minimalizujących zapotrzebowanie na ruksolitynib w ramach programu lekowego wydatki na ruksolitynib wyniosą [redacted] w 1. roku programu i wzrosną maksymalnie do [redacted] w 2. roku. Uwzględniając proponowany instrument podziału ryzyka wydatki na ruksolitynib nie powinny przekroczyć [redacted] w żadnym roku (Ryc. 6).

Przy założeniach maksymalizujących zapotrzebowanie na ruksolitynib w ramach programu lekowego wydatki na ruksolitynib, będą rosły od [redacted] w 1. roku programu do [redacted] w 3. roku. Uwzględniając proponowany instrument podziału ryzyka wydatki na ruksolitynib nie powinny przekroczyć [redacted] w żadnym roku (Ryc. 6).

Ryc. 6 Zestawienie kosztów refundacji ruksolitynibu oszacowanych w poszczególnych scenariuszach analizy wpływu na budżet (wariant z oraz bez instrumentu podziału ryzyka).

### 6.3 Ograniczenia analizy

Ograniczeniem analizy jest brak szczegółowych danych na temat chorobowości i zapadalności na mielofibrozę w Polsce. W analizie wpływu na budżet przyjęto najbardziej prawdopodobne oszacowanie dotyczące liczby obecnie chorych oraz nowo diagnozowanych osób z mielofibrozą podane przez polskich ekspertów w leczeniu tej choroby.

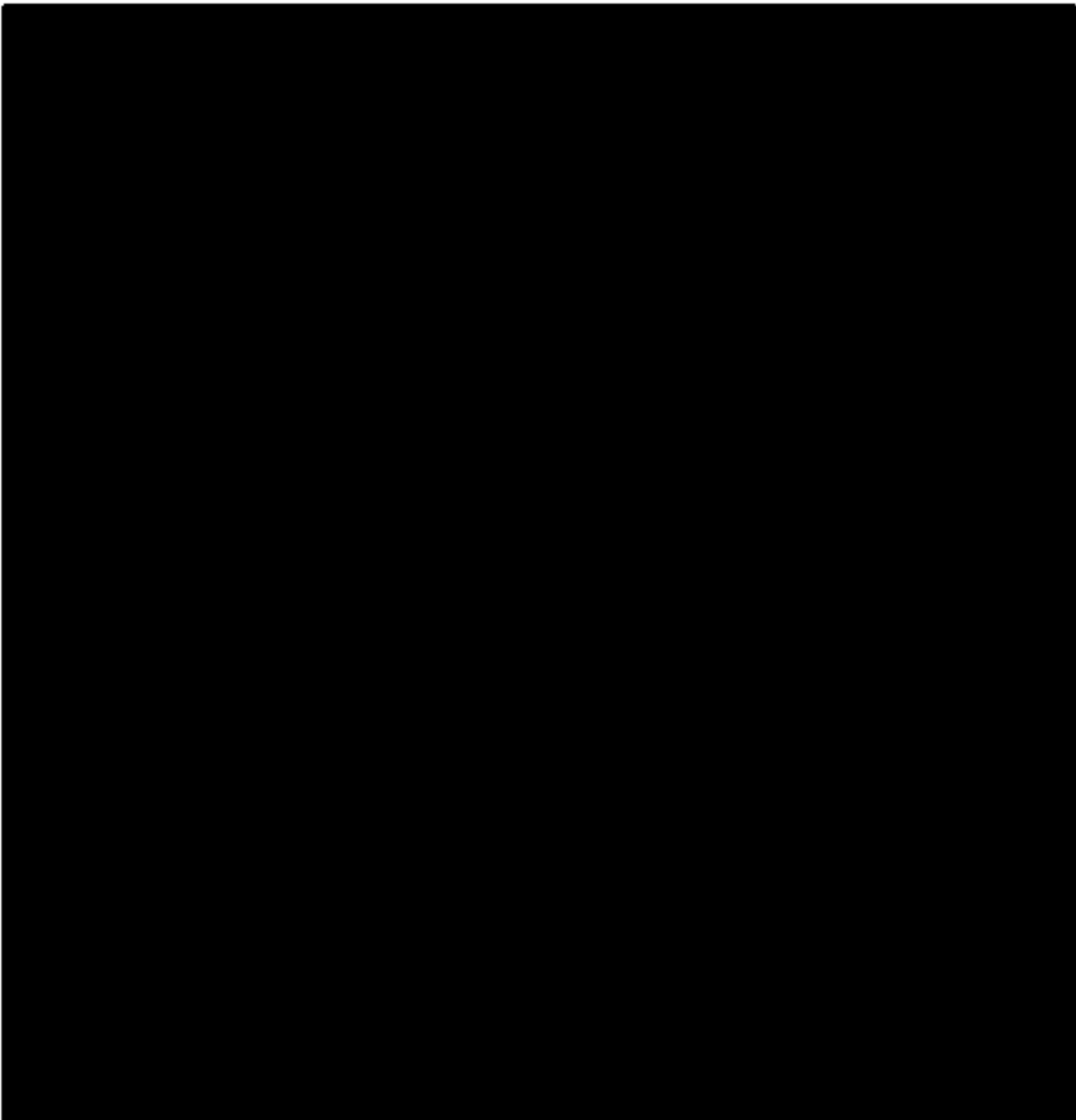
Kolejnym ograniczeniem analizy jest brak danych na temat odsetka pacjentów, u których pojawiły się nowe lub nasiliły wyjściowe objawy choroby po 3 i 6 miesiącach leczenia ruksolitynibem (kryterium wykluczające z programu lekowego). Na potrzeby niniejszej analizy przyjęto, że pojawienie się nowych lub nasilenie wyjściowych objawów mielofibrozy nie wystąpi u pacjentów z jakąkolwiek redukcją długości/objętości śledziony w 3. miesiącu terapii oraz u pacjentów z  $\geq 50\%$  redukcją długości śledziony w badaniu USG w 6 miesiącu terapii. Jest to założenie konserwatywne (przeciwdziałające zaniżeniu oszacowania wydatków NFZ).

## **7 WNIOSKI**

Wprowadzenie programu lekowego leczenia mielofibrozy ruksolitynibem będzie się wiązało z dodatkowymi wydatkami budżetowymi, ale zapewni dostęp do poprawiającej jakość i wydłużającej życie terapii wąskiej grupie najbardziej potrzebujących chorych ze złym rokowaniem. Przyjęcie proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka zapewni płatnikowi publicznemu racjonalne ograniczenie wydatków w refundacyjnych.

## 8 ANEKS

8.1 Opinia eksperta - [REDACTED] przekazana drogą mailową w dniu 05.12.2013 na adres [REDACTED] z firmy Novartis [REDACTED], a następnie przekazana na adres [REDACTED]<sup>2</sup>



## 8.2 Ankieta dotycząca mielofibrozy

Poniżej przedstawiono: 1) wzór ankiety; 2) odpowiedzi ekspertów

1) Ankieta

### 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 Uzczy Technologii Medycznych.

Będziemy wdzięczni za wypełnienie ankiety.

#### Chorobowość i zapadalność na mielofibrozę

Zgodnie z dotychczas uzyskanymi danymi chorobowość mielofibrozy w Polsce wynosi [REDACTED], natomiast zapadalność [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 naświetlanie śledziony .... %
- obserwuje się powikłania naczyniowe? .... %

Leki stosowane w terapii *miełofibrozys* 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 *miełofibrozys* 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%	
metyprednizolon	3,4%	3,4%	
prednizolon	1,1%	1,1%	
erythropoetyna	10,1%	10,1%	
talidomid	2,0%	2,0%	
lenalidomid	2,3%	0%	
merkaptopuryna	3,3%	2,5%	
tioguanina	2,2%	2,5%	
danazol	6,1%	6,1%	
peginterferon alfa-2a (Pegasys)	1,7%	0%	
melfalan	2,3%	2,8%	
kwask acetylosalicylowy	2,3%	2,8%	
cytarabina (arabinozy cytozyny)	1,1%	10%	
kolchicyna	0,5%	0%	
deftocarykaza (Ejadek)	0,5%	0%	
kwask 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?
Lysina acetylsalicylate – niesteroidowy lek przeciwzapalny	1,1%	0%	
interferon alfa (Roferon α)	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

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

2) Odpowiedzi na ankietę

Pytanie	Odpowiedzi ekspertów				Mediana
Czy zgadzają się Państwo z oszacowaniem chorobowości mielofibrozy w Polsce na poziomie ████████ mieszkańców?	██	██████████	███	███	
Czy zgadzają się Państwo z oszacowaniem zapadalności na mielofibrozę na poziomie ████████?	██	██████████	██████	██	

Pytanie	Odpowiedzi ekspertów				Mediana
<b>U jakiego odsetka pacjentów ze splenomegalią w przebiegu mielofibrozy:</b>					
wykonuje się splenektomię					
wykonuje się naświetlanie śledziony					
obserwuje się powiększenia naczyń naczyniowe					
<b>Leki stosowane w leczeniu pacjentów z mielofibrozą</b>					
hydroksymocznik					
anagrelid					
pr edniz on					
metylopr edniz olon					
pr edniz olon					
erytropoetyna					
tali domid					
lenalidomid					
merkaptopuryna					
tioguanina					
danazol					
peginterferon alfa-2a (Pegasys)					
melfalan					
kwas acetylosalicylowy					
cytarabina (arabinozcy cytozyny)					
kolchicina					
deferazyroks (Exjade)					
kwas foliowy					
Lysine acetylsalicylate – niesteroidowy lek przeciwzapalny					
interferon alfa (Roferon-a)					
Inne					
Jaki odsetek pacjentów z mielofibrozą kwalifikuje się do przeszczepu szpiku?					
U jakiego odsetka pacjentów z ostrą białaczką szpikową w przebiegu mielofibrozy wykonuje się przeszczep szpiku?					
*brak danych z [redacted] (tam także są Poradnie Hematologiczne) co mogłoby podane dane nieznacznie zwiększyć					

### 8.3 Międzynarodowy Indeks Progностyczny (IPSS- ang. *International Prognostic Scoring System*)

Niekorzystne czynniki rokownicze uwzględniane w systemie IPSS:

1. Anemia Hb < 10g/dl
2. Leukocyty > 25 x 10<sup>9</sup>/l
3. Liczba blastów we krwi obwodowej ≥ 1%
4. Objawy ogólne
5. Wiek > 65 lat

Ocena ryzyka zgonu oraz długości przeżycia chorych na mielofibrozę określana jest wg sumarycznej liczby występujących niekorzystnych czynników rokowniczych, stwierdzanych w momencie rozpoznania choroby. Grupy poziomu ryzyka w zależności od występujących czynników ryzyka wraz z medianami przeżycia przedstawiono w Tab. 42

Tab. 42. Mediany przeżycia chorych na mielofibrozę w zależności od grupy ryzyka wg systemu prognostycznego IPSS.

Grupa ryzyka	Liczba niekorzystnych czynników rokowniczych	Mediana przeżycia [mies.]
Niskie	0	135 mies.
Pośrednie-1	1	95 mies.
Pośrednie-2	2	48 mies.
Wysokie	≥3	27 mies.

Opracowano na podstawie:

*Cervantes F, Dupriez B, Pereira A 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; 113 (13):2895-2901.*

## 8.4 Skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)<sup>51</sup>

Stopień sprawności	Definicja
0	sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy
2	zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, spędza w łóżku około połowy dnia
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, spędza w łóżku ponad połowę dnia
4	konieczność opieki osoby drugiej, spędza w łóżku cały dzień
5	zgon

### **8.5 Badanie Andreoli 2012 (prezentacja konferencyjna ASH 2012)**

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu stosowanego we Francji. Ruksolitynib został udostępniony pacjentom w ramach programu zezwalającego w drodze wyjątku na stosowanie nowych produktów leczniczych, które nie zostały jeszcze zarejestrowane. Leczenie ruksolitynibem zastosowano u 241 pacjentów z mielofibrozą pierwotną i wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej. Pacjentów włączano do programu między kwietniem 2011 a majem 2012 roku. Analizę przeprowadzono na podstawie danych dostępnych na początku obserwacji (N=241), po 3 mies. (N=101), 6 mies. (N=57), 9 mies. (N=21) i 12 mies. (N=4). Średnia wieku pacjentów wyniosła 68 lat. Prawie wszyscy chorzy (99%) otrzymali co najmniej jedną linię terapii przed leczeniem ruksolitynibem. Większość pacjentów miała objawy ogólne związane z mielofibrozą (94%) i splenomegalię (mediana długości śledziony - 15 cm). Zmniejszenie długości śledziony podczas leczenia ruksolitynibem odnotowano u 97%, 90% i 95% pacjentów po odpowiednio 3, 6, i 9 mies. Średnie zmniejszenie długości śledziony wyniosło 47% i 46% po 3. i 6. mies. leczenia. Objawy ogólne związane z mielofibrozą uległy zmniejszeniu u 65% i 70% i 71% pacjentów po odpowiednio 3., 6 i 9 mies. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi bez względu na nasilenie były zaburzenia hematologiczne, które wystąpiły u 52% pacjentów. Leczenie przerwało 11 pacjentów z powodu: zgonu, nieskuteczności terapii oraz decyzji pacjenta.

## 8.6 Oficjalna wersja polska kwestionariusza MPN-SAF TSS


**NOVARTIS**
Page 4/21

**PROTOCOL NAME OR NO ID** \_\_\_\_\_  
**TRIAL CODE** \_\_\_\_\_

Center No: \_\_\_\_\_ Subject No: \_\_\_\_\_  
 Subject's Initials: \_\_\_\_\_  
 Visit Date: \_\_\_\_\_  
day month year

Visit # \_\_\_\_\_

### Formularz oceny objawów nowotworów mieloproliferacyjnych Łączna punktacja objawów (MPN-SAF TSS)

Proszę ocenić swoje zmęczenie (znużenie, wyczerpanie) zakreślając jedną liczbę, która najlepiej odzwierciedla NAJWIĘKSZE zmęczenie, jakie odczuwała Pan/Pani w ciągu ostatnich 24 godzin.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
(Żadnego zmęczenia) (Najbardziej, jakie można sobie wyobrazić)

Proszę zakreślić jedną liczbę, która najlepiej opisuje, jakie trudności sprawiał Panu/Pani w ostatnim tygodniu każdy z następujących objawów.

Szybkie najeżenie się podczas jedzenia (wczesne uczucie sytości)
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
(Nie występuje) (Najgorsze, jakie można sobie wyobrazić)

Dyskomfort w jamie brzusznej
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
(Nie występuje) (Najgorsze, jakie można sobie wyobrazić)

Brak ruchu
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
(Nie występuje) (Najgorsze, jakie można sobie wyobrazić)

Trudność ze skupieniem się – w porównaniu z okresem sprzed rozpoznania choroby
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
(Nie występuje) (Najgorsze, jakie można sobie wyobrazić)

Nocne poty
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
(Nie występuje) (Najgorsze, jakie można sobie wyobrazić)



## 8.7 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (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.	Informacje o finansowaniu zgodne z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowanie rocznej liczebności populacji: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana;</li> <li>▪ docelowej, wskazanej we wniosku;</li> <li>▪ w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana;</li> </ul> </li> </ul>	Rozdział 2.3.2; Tab. 12
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana;</li> </ul>	Rozdział 2.3.3; Tab. 12
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana;</li> </ul>	Rozdział 2.3.4; Tab. 12
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...);</li> </ul>	Rozdział 3.2; Tab. 12, Tab. 20
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu z obowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;</li> </ul>	Rozdział 3.1; Tab. 18
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu z obowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...);</li> </ul>	Rozdział 3.1; Tab. 18
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu z obowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...);</li> </ul>	Rozdział 3.2; Tab. 21
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...);</li> </ul>	Rozdział 3.2; Tab. 22
<ul style="list-style-type: none"> <li>• minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...);</li> </ul>	Rozdział 3.3 oraz 3.4
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...);</li> </ul>	Tab. 19, Tab. 23, Tab. 27
<ul style="list-style-type: none"> <li>• wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu;</li> </ul>	Rozdział 2.4.3
<ul style="list-style-type: none"> <li>• dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich ka-</li> </ul>	Dokument załączono



Wymaganie	Rozdział/Tabela
<p>kulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...).</p>	
<p>§ 6.2 Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.</p>	<p>Horyzont czasowy wynosi 4 lata</p>
<p>§ 6.3 Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2 (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać do datkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.</p>	<p>Oszacowanie wydatków płatnika publicznego dokonano uwzględniając roczną liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku.</p>
<p>§ 6.4 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;</li> </ul>	<p>Rozdział 4</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> </ul>	<p>Rozdział 3</p>
<p>§ 6.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.</p>	<p>Rozdział 2.4.3</p>
<p>§ 6.6 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.</p>	<p>Nie dotyczy</p>
<p>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczny identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;</li> </ul>	<p>Rozdział Piśmiennictwo</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.</li> </ul>	<p>Rozdział Piśmiennictwo</p>

## SPIS TABEL

Tab. 1 Problem decyzyjny analizy BIA z uwzględnieniem schematu PICO.....	9
Tab. 2 Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości mielofibrozy (pierwotnej, wtórnej lub łącznie).....	12
Tab. 3 Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących zapadalności na mielofibrozę.....	13
Tab. 4 Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości czerwienicy prawdziwej.....	14
Tab. 5 Kryteria kwalifikacji do programu lekowego leczenia mielofibrozy.....	16
Tab. 6 Struktura populacji chorych z mielofibrozą z uwzględnieniem ryzyka wg Międzynarodowego Indeksu Progностycznego (IPSS – ang. <i>International Prognostic Scoring System</i> ).....	17
Tab. 7 Udział pacjentów z objawami ogólnymi mielofibrozy w populacjach z różnych badań, na tle odsetka pacjentów ze splenomegalią oraz z klasą ryzyka wg IPSS – pośrednim-2 lub wysokim.....	19
Tab. 8 Oszacowanie populacji docelowej wskazanej we wniosku.....	22
Tab. 9 Kryteria wyłączenia z programu lekowego leczenia mielofibrozy.....	23
Tab. 10 Odsetek pacjentów z odpowiedzią śledziona na leczenie ruksolitynibem, w zależności od zdefiniowanego kryterium odpowiedzi.....	27
Tab. 11 Rezygnacja z leczenia w badaniu (NCB18424-251) <sup>35</sup> .....	30
Tab. 12 Podsumowanie populacji określonych minimalnymi wymaganiami.....	31
Tab. 13 Cena produktu leczniczego Jakavi® zadeklarowana przez podmiot odpowiedzialny.....	32
Tab. 14 Zadeklarowana cena produktu leczniczego Jakavi® z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (.....)	33
Tab. 15 Mechanizm działania ruksolitynibu i hydroksymocznika.....	34
Tab. 16 Zestawienie oszacowanych kosztów medycznych przyjętych w analizie wpływu na budżet (opracowanie własne na podstawie Analizy ekonomicznej <sup>49</sup> ).....	37
Tab. 17 Populacja pacjentów z mielofibrozą – charakterystyka i terapia: scenariusz istniejący.....	39
Tab. 18 Koszty terapii mielofibrozy (zł) wśród pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS: scenariusz istniejący.....	40
Tab. 19 Podsumowanie parametrów przyjętych w scenariuszu podstawowym analizy wpływu na budżet.....	42
Tab. 20 Populacja pacjentów z mielofibrozą – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – podstawowy.....	44
Tab. 21 Koszty terapii mielofibrozy (zł) wśród pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS: scenariusz nowy – podstawowy.....	45
Tab. 22 Koszty terapii mielofibrozy (zł) wśród pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS: scenariusz nowy – podstawowy, analiza inkrementalna.....	46
Tab. 23 Podsumowanie parametrów przyjętych w scenariuszu minimalnym analizy wpływu na budżet (podkreślono parametry zmienione w porównaniu do scenariusza podstawowego).....	48
Tab. 24 Populacja pacjentów z mielofibrozą – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – minimalny.....	50

Tab. 25 Koszty terapii mielofibrozy (zł) wśród pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS: scenariusz nowy – minimalny.....	51
Tab. 26 Koszty terapii mielofibrozy (zł) wśród pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS: scenariusz nowy – minimalny, analiza inkrementalna.....	52
Tab. 27 Podsumowanie parametrów przyjętych w scenariuszu maksymalnym analizy wpływu na budżet (podkreślono parametry zmienione w porównaniu do scenariusza podstawowego).....	54
Tab. 28 Populacja pacjentów z mielofibrozą – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – maksymalny.....	56
Tab. 29 Koszty terapii mielofibrozy (zł) wśród pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS: scenariusz nowy – maksymalny.....	57
Tab. 30 Koszty terapii mielofibrozy (zł) wśród pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS: scenariusz nowy – maksymalny, analiza inkrementalna.....	58
Tab. 31 Populacja pacjentów z mielofibrozą – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – podstawowy, z uwzględnieniem R55.....	60
Tab. 32 Koszty terapii mielofibrozy (zł) wśród pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS: scenariusz nowy – podstawowy, z uwzględnieniem R55.....	61
Tab. 33 Koszty terapii mielofibrozy (zł) wśród pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS: scenariusz nowy – podstawowy, z uwzględnieniem R55, analiza inkrementalna.....	62
Tab. 34 Populacja pacjentów z mielofibrozą – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – minimalny, z uwzględnieniem R55.....	64
Tab. 35 Koszty terapii mielofibrozy (zł) wśród pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS: scenariusz nowy – minimalny, z uwzględnieniem R55.....	65
Tab. 36 Koszty terapii mielofibrozy (zł) wśród pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS: scenariusz nowy – minimalny, z uwzględnieniem R55, analiza inkrementalna.....	66
Tab. 37 Populacja pacjentów z mielofibrozą – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – maksymalny, z uwzględnieniem R55.....	68
Tab. 38 Koszty terapii mielofibrozy (zł) wśród pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS: scenariusz nowy – maksymalny, z uwzględnieniem R55.....	69
Tab. 39 Koszty terapii mielofibrozy (zł) wśród pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS: scenariusz nowy – maksymalny, z uwzględnieniem R55, analiza inkrementalna.....	70
Tab. 40 Liczba pacjentów kwalifikowanych oraz średnia liczba leczonych w kolejnych latach trwania programu lekowego (scenariusz najbardziej prawdopodobny).....	73
Tab. 41 Koszty terapii mielofibrozy (zł) wśród pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS po objęciu refundacją ruksolitynibu (scenariusz najbardziej prawdopodobny).....	74
Tab. 42. Mediany przeżycia chorych na mielofibrozę w zależności od grupy ryzyka wg systemu prognostycznego IPSS.....	83

---

## SPIS RYCIN

Ryc. 1 Największa pozytywna zmiana objętości śledziony odnotowana w badaniu COMFORT-II, w zależności od rodzaju terapii (Harrison 2012).....	24
Ryc. 2 Średnia zmiana długości śledziony w badaniach: (A) COMFORT-I, (B) COMFORT-II oraz (C) Verstovsek 2010.....	26
Ryc. 3 Procentowa zmiana względem wartości wyjściowej wyniku TSS MF-5AF w 24. tygodniu badania COMFORT-I (Verstovsek 2012).....	28
Ryc. 4 Procentowa zmiana względem wartości wyjściowej wyniku TSS w 48. tygodniu badania ROBUST, z podziałem na grupy ryzyka (Mead 2015).....	29
Ryc. 5 Zestawienie kosztów refundacji ruksolitynibu oraz całkowitych, inkrementalnych kosztów terapii mielofibrozy (zł) wśród pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS po objęciu refundacją ruksolitynibu (scenariusz najbardziej prawdopodobny; wariant z oraz bez instrumentu podziału ryzyka).....	75
Ryc. 6 Zestawienie kosztów refundacji ruksolitynibu oszacowanych w poszczególnych scenariuszach analizy wpływu na budżet (wariant z oraz bez instrumentu podziału ryzyka).....	76

## PIŚMIENNICTWO

---

<sup>1</sup> Raport Orphanet.

[http://www.orphanet.org/OrphaCom/Cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_alphabetical\\_list.pdf](http://www.orphanet.org/OrphaCom/Cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf) [dostęp 29.09.2015]

<sup>2</sup> Opinia [redakcja], przesłana w dniu 05.12.2013 na adres [redakcja] z firmy Novartis [redakcja] a następnie przekazana na adres [redakcja]

<sup>3</sup> Wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów w grudniu 2015 r. Skład zespołu ekspertów: [redakcja]

<sup>4</sup> Homenda W, Hellman A. Epidemiologia przewlekłych zespołów mieloproliferacyjnych w województwie śląskim w latach 1994–1998. *Acta Haematologica Polonica* 2003;43:419-31.

<sup>5</sup>

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2011/03/WC500102724.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2011/03/WC500102724.pdf) [dostęp 07.12.2015]

<sup>6</sup>

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2010/08/WC500095704.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2010/08/WC500095704.pdf) [dostęp 07.12.2015]

<sup>7</sup>

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2011/08/WC500110551.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2011/08/WC500110551.pdf) [dostęp 7.12.2015]

<sup>8</sup> European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation (R)-3-(4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-cyclopentylpropanenitrile phosphate for the treatment of myelofibrosis secondary to polycythaemia vera or essential thrombocythaemia. EMA/COMP/95887/2009 Rev.2

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2009/10/WC500006067.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006067.pdf) [dostęp: 14.10.2015]

<sup>9</sup> Główny Urząd Statystyczny. Rocznik Demograficzny 2015. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2015,3,9.html> [dostęp 7.12.2015]

<sup>10</sup> Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 roku. Pierwotna mielofibroza. <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/> [dostęp 25.09.2015]

<sup>11</sup> Moulard O, Mehta J, Fryzek J, Olivares R, Iqbal U, Mesa RA. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol.* 2014;92(4):289-97.

<sup>12</sup> McNally RJ, Rowland D, Roman E, Cartwright RA. Age and sex distributions of hematological malignancies in the U.K. *Hematol Oncol.* 1997 Nov;15(4):173-89.

<sup>13</sup> Mehta J, Wang H, Iqbal SU, Mesa R. Epidemiology of myeloproliferative neoplasms in the United States. *Leuk Lymphoma.* 2014;55(3):595-600.

<sup>14</sup> Mesa RA, Silverstein MN, Jacobsen SJ, Wollan PC, Tefferi A. Population-based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia: an Olmsted County Study, 1976-1995. *Am J Hematol*. 1999 May;61(1):10-5.

<sup>15</sup> Sever M, Newberry KJ, Verstovsek S. Therapeutic options for patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia refractory/resistant to hydroxyurea. *Leuk Lymphoma*. 2014 Dec;55(12):2685-90.

<sup>16</sup> Alvarez-Larrán AI, Pereira A, Cervantes F, et al. Assessment and prognostic value of the European LeukemiaNet criteria for clinicohematologic response, resistance, and intolerance to hydroxyurea in polycythemia vera. *Blood*. 2012 Feb 9;119(6):1363-9.

<http://www.bloodjournal.org/content/119/6/1363.long> [dostęp 7.12.2015]

<sup>17</sup> Johansson P. Epidemiology of the myeloproliferative disorders polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2006;32(3):171-3.

<sup>18</sup> Mehta J, Wang H, Iqbal SU, Mesa R. Epidemiology of myeloproliferative neoplasms in the United States. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(3):595-600.

<sup>19</sup> Cervantes F, Dupriez B, Pereira A 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; 113 (13):2895-2901.

<sup>20</sup> Cervantes F, Dupriez B, Passamonti F, Vannucchi AM, Morra E, Reilly JT, Demory JL, Rumi E, Guglielmelli P, Roncoroni E, Tefferi A, Pereira A. Improving survival trends in primary myelofibrosis: an international study. *J Clin Oncol*. 2012 Aug 20;30(24):2981-7.

<sup>21</sup> Barbui T, Carobbio A, Cervantes F, Vannucchi AM, Guglielmelli P, Antonioli E, Alvarez-Larrán A, Rambaldi A, Finazzi G, Barosi G. Thrombosis in primary myelofibrosis: incidence and risk factors. *Blood*. 2010 Jan 28;115(4):778-82.

<sup>22</sup> Haematological Malignancy Research Network: Myelofibrosis Audit. Last updated: 02 October 2012.

<https://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjOuoKtqczAhVmjnKkHRfbCOYQFgghMAA&url=https%3A%2F%2Fwww.hnmn.org%2Fdownload.aspx%3Ftarget%3Ddocument%26id%3D3&usq=AFQjCNFHWczasyEZ3Su0z87xdfwp9JJ-rg> [dostęp 08.12.2015]

<sup>23</sup> 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-Viitanen S, Koumenis IL, Sun W, Sandor V, Kantarjian HM. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012 Mar 1;366(9):799-807.

<sup>24</sup> 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.

<sup>25</sup> Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, Vannucchi AM, Mesa RA, Demory JL, Barosi G, Rumi E, Tefferi A. 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.

- <sup>26</sup> Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood*. 2013 Oct 30.
- <sup>27</sup> 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.
- <sup>28</sup> Informacja o liczbie chorych leczonych ruksolitynibem w Polsce przesłana w dniu 11.01.2016 przez ██████████ z firmy Novartis
- <sup>29</sup> Andreoli A, Rey J, Dauriac C, et al. Ruxolitinib Therapy in Myelofibrosis: Analysis of 241 Patients Treated in Compassionate Use (French "ATU" program) by the French Intergroup of Myeloproliferative Neoplasms (FIM). Abstract 2841. American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition, Atlanta, december 8-11, 2012. Źródło <https://ash.confex.com/ash/2012/webprogram/> [dostęp: 06.12.2013]
- <sup>30</sup> Martino B, le Coutre P, Griesshammer M, et al. Safety and Efficacy of Ruxolitinib in an Open-Label, Multi-center, Single-Arm, Expanded-Access Study in Patients with Myelofibrosis (MF): An 1144-Patient Update. <https://ash.confex.com/ash/2014/webprogram/Paper70819.html> [dostęp: 25.11.2015]
- <sup>31</sup> Jung CW, Shih LY, Xiao Z et al. Efficacy and safety of ruxolitinib in Asian patients with myelofibrosis. *Leuk Lymphoma* 2015;56:2067-2074.
- <sup>32</sup> Talpaz M, Paquette R, Afrin L, et al. Interim analysis of safety and efficacy of ruxolitinib in patients with myelofibrosis and low platelet counts. *J Hematol Oncol*. 2013 Oct 29;6(1):81.
- <sup>33</sup> 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.
- <sup>34</sup> Mead AJ, Milojkovic D, Knapper S et al. Response to ruxolitinib in patients with intermediate-1-, intermediate-2-, and high-risk myelofibrosis: results of the UK ROBUST Trial. *Br J Haematol* 2015;170:29-39.
- <sup>35</sup> 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, Passanonti 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.
- <sup>36</sup> Jakavi®. Charakterystyka produktu leczniczego. <http://www.ema.europa.eu> [dostęp: 29.09.2015]
- <sup>37</sup> Dane z badania COMFORT II udostępnione przez podmiot odpowiedzialny.
- <sup>38</sup> Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zmianami).
- <sup>39</sup> European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation (R)-3-(4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-cyclopentylpropanenitrile phosphate for the treatment of chronic idiopathic myelofibrosis. EMA/COMP/488810/2008 Rev.2. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2009/10/WC500006080.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006080.pdf) [dostęp: 14.10.2015]
- <sup>40</sup> European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation (R)-3-(4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-cyclopentylpropanenitrile phosphate for the treatment of myelofibrosis secondary to polycythaemia vera or essential thrombocythaemia. EMA/COMP/95887/2009 Rev.2

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2009/10/WC500006067.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006067.pdf) [dostęp: 14.10.2015]

<sup>41</sup> Food And Drug Administration. Jakafi®. Summary Review. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2011/202192Orig1s000SumR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/202192Orig1s000SumR.pdf) [dostęp: 14.10.2015]

<sup>42</sup> HYDROXYCARBAMID TEVA®. Charakterystyka produktu leczniczego. <http://www.urpl.gov.pl/drugs/2804602> [dostęp: 19.10.2015]

<sup>43</sup> Martínez-Trillos A, Gaya A, Maffioli M, Arellano-Rodrigo E, Calvo X, Díaz-Beya M, Cervantes F (2010) Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients. *Annals of Hematology* 89 (12):1233-1237.

<sup>44</sup> Löfvenberg E, Wahlin A. Management of polycythaemia vera, essential thrombocythaemia and myelofibrosis with hydroxyurea. *Eur J Haematol.* 1988 Oct;41(4):375-81.

<sup>45</sup> Löfvenberg E, Wahlin A, Roos G, Ost A. Reversal of myelofibrosis by hydroxyurea. *Eur J Haematol.* 1990 Jan;44(1):33-8.

<sup>46</sup> Quintás-Cardama A, Verstovsek S. Spleen deflation and beyond: the pros and cons of Janus kinase 2 inhibitor therapy for patients with myeloproliferative neoplasms. *Cancer.* 2012 Feb 15;118(4):870-7.

<sup>47</sup> Cervantes F. How I treat splenomegaly in myelofibrosis. *Blood Cancer J.* 2011 Oct; 1(10): e37. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3255257/pdf/bcj201136a.pdf> [dostęp 10.12.2015]

<sup>48</sup> Kontzias A, Kotlyar A, Lawrence A, Changelian P, O'Shea JJ. Jakinibs: a new class of kinase inhibitors in cancer and autoimmune disease. *Curr Opin Pharmacol.* 2012 Aug;12(4):464-70.

<sup>49</sup> ██████████ Ruksolitinib (Jakavi®) w mielofibrozie. Analiza ekonomiczna. HealthQuest 2015.

<sup>50</sup> Wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów w grudniu 2015 r. Skład zespołu ekspertów: prof. ██████████

<sup>51</sup> Szczeklik A. (red.), Bała M. et al. Choroby wewnętrzne : podręcznik multimedialny oparty na zasadach EBM, [T. 2]; Medycyna Praktyczna, Kraków 2006, str. 2008.