



IGNORANTIA NOCET

Besremi[®] (ropeginterferon alfa-2b)
w leczeniu dorosłych chorych na czerwienicę prawdziwą
bez objawowej splenomegalii

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Warszawa, 25.06.2021 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 25.06.2021 r. Analiza ekonomiczna została zmieniona zgodnie z uwagami z pisma OT.4232.1.2021.MKS.7. Pierwotnie analiza została zakończona 06.11.2020 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Modelowanie; • Wnioski i dyskusja; • Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; • Analiza wrażliwości; • Opracowanie wyników; • Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; • Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy AOP Orphan Pharmaceuticals AG, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	9
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	15
2. Strategia analityczna.....	16
3. Perspektywa	17
4. Horyzont czasowy	18
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	19
5.1. Skuteczność kliniczna	19
5.2. Profil bezpieczeństwa.....	20
6. Technika analityczna.....	21
7. Modelowanie.....	23
7.1. Struktura modelu.....	23
7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	26
7.3. Jakość życia w modelu Markowa	32
7.4. Horyzont czasowy w modelu	33
7.5. Dyskontowanie.....	34
8. Analiza kosztów.....	36
8.1. Koszt leków.....	37
8.1.1. Dawkowanie leków.....	37
8.1.2. Ceny leków	39

8.2. Koszty przepisania i podania leków.....	41
8.3. Koszty progresji choroby	42
8.3.1. Koszt leczenia ostrej białaczki szpikowej.....	42
8.3.2. Koszt leczenia zakrzepicy	53
8.3.3. Koszt leczenia mielofibrozy	56
8.4. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia	58
8.5. Całkowity koszt różniący	60
9. Założenia i dane wejściowe	62
10. Wyniki analizy	70
10.1. Analiza kosztów-użyteczności	70
10.2. Analiza minimalizacji kosztów	72
10.3. Zestawianie kosztów i konsekwencji	73
10.4. Analiza CUR	77
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	79
11.1. Analiza wartości skrajnych	79
11.2. Analiza scenariuszy	92
12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości.....	102
12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej.....	102
12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	103
13. Walidacja modelu	104
13.1. Walidacja wewnętrzna.....	104

13.2. Walidacja konwergencji.....	107
13.3. Walidacja zewnętrzna	107
14. Ograniczenia i założenia	108
15. Podsumowanie i wnioski końcowe	110
16. Dyskusja	112
17. Załączniki	114
17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	114
17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	114
17.1.2. Strategia wyszukiwania	114
17.1.3. Selekcja badań.....	115
17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeгляdu systematycznego i włączone do analizy	117
17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	117
17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	117
17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	117
17.2.2. Strategia wyszukiwania	118
17.2.3. Selekcja badań.....	119
17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	121
17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	121
17.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.	122

17.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	123
18. Spis tabel	126
19. Spis rysunków	131
20. Bibliografia.....	132

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
µg	mikrogram
allo-HSCT	ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i> – allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
AML	ang. <i>acute myeloid leukemia</i> – ostra białaczka szpikowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APTT	ang. <i>activated partial thromboplastin time</i> – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji
AraC	cytarabina
auto-HSCT	ang. <i>autologous hematopoietic stem cell transplant</i> – autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
BAT	ang. <i>best available therapy</i> – najlepsza dostępna terapia
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> – analiza wpływu na budżet
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	ang. <i>cost-minimization analysis</i> – analiza minimalizacji kosztów
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
CZN	Cena zbytu netto
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobowy dawka leku
DNR	daunorubicyna
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
EQ-VAS	ang. <i>European Quality of Life-Visual Analogue Scale</i> - europejski kwestionariusz do oceny jakości życia, wizualna skala analogowa
GUS	Główny Urząd Statystyczny
GvHD	ang. <i>graft-versus-host disease</i> – choroba przeszczep przeciw gospodarzowi
HLA	ang. <i>human leukocyte antigen</i> – ludzkie antygeny leukocytarne
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – współczynnik hazardu
HSCT	ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i> – przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
HU	ang. <i>hydroxyurea</i> – hydroksymocznik

Skrót	Rozwinięcie
HUI	ang. <i>Health Utilities Index</i> – Kwestionariusz oceny jakości życia
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IDA	idarubicyna
j.m.	jednostka międzynarodowa
JAK2	ang. <i>Janus-activated kinase 2</i> – kinaza janusowa 2
JGP	Jednolite Grupy Pacjentów
kg	kilogram
LY	ang. <i>life years</i> – lata życia
LYG	ang. <i>life years gained</i> – zyskane lata życia
MF	ang. <i>myelofibrosis</i> – mielofibroza
mg	miligram
MZ	Minister Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
Peg-IFN alfa-2a	pegylowany interferon alfa-2a
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe
PKB	produkt krajowy brutto
PLN	polski złoty
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PV	ang. <i>polycythemia vera</i> – czerwienica prawdziwa
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
R&D	ang. <i>research and development</i> – badanie i rozwój
RoPeg	ropeginterferon alfa-2b
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
SG	ang. <i>standard gamble</i> – metoda loterii
TTO	ang. <i>time trade-off</i> – metoda handlowania czasem
VAT	ang. <i>value-added tax</i> – podatek od wartości dodanej
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce ropeginterferonu alfa-2b (Besremi®) w leczeniu dorosłych chorych na czerwienicę prawdziwą bez objawowej splenomegalii. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią:

- chorzy na czerwienicę prawdziwą bez objawowej splenomegalii od 18 r.ż.

Wskazana populacja chorych odznacza się niekorzystnym rokowaniem. Czerwienica prawdziwa (łac. *polycythemia vera*, PV) jest długotrwałym stanem wyniszczającym i zagrażającym życiu, ponieważ wiąże się z ryzykiem zakrzepicy, krwotoku i długoterminowej skłonności do rozwoju mielofibrozy (MF) i wtórnej ostrej białaczki szpikowej (AML). Brakuje ponadto zdefiniowanych standardów postępowania i istnieje duża niezaspokojona potrzeba chorych na wprowadzenie skutecznej terapii. Dotychczas stosowane leczenie przy pomocy hydroksymocznika i pegylowanego interferonu alfa-2a nie może zostać uznane za satysfakcjonujące. Stosowanie ropeginterferonu alfa-2b ma na celu wydłużenie czasu przeżycia całkowitego z hematologiczną odpowiedzią na leczenie, czego dowodzą wyniki *Analizy klinicznej*.

METODYKA

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w katalogu leków stosowanych w chemioterapii i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie ropeginterferon alfa-2b (RoPeg) porównano z następującymi komparatorami wskazanymi w *Analizie problemu decyzyjnego* i dla których możliwa była do wykonania analiza porównawcza lub zestawienie wyników w ramach *Analizy klinicznej*:

- hydroksymocznik (HU) – w I linii leczenia;
 - pegylowany interferon alfa-2a (Peg-IFN alfa-2a) – w II linii leczenia, u chorych, którzy nie odpowiadają na leczenie hydroksymocznikiem lub mają objawy niepożądane.
-

Do oceny opłacalności stosowania ropeginterferonu alfa-2b względem HU w I linii leczenia wykonano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach badania klinicznego PROUD-PV [Dane od Wnioskodawcy 2018, EMA 2018, Gisslinger 2020] wraz z jego przedłużeniem CONTINUATION-PV [Dane od Wnioskodawcy 2018, EMA 2018, Gisslinger 2020], przy pomocy których bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z komparatorem.

Natomiast z uwagi na niewykazanie istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a pegylowanym interferonem alfa-2a w II linii leczenia, zdecydowano o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej **techniką minimalizacji kosztów**, polegającą na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora przy braku różnic w wynikach zdrowotnych. W świetle wniosków zaprezentowanych w *Analizie klinicznej* („należy wnioskować o co najmniej porównywalnej skuteczności hematologicznej i molekularnej RoPeg vs Peg-IFN alfa-2a”), postępowanie takie należy uznać za uzasadnione i konserwatywne.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych w I linii leczenia wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparator (HU) odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków podawanych w pierwszej linii leczenia, koszty przepisania i podania leku, koszty progresji choroby, koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

W przypadku II linii leczenia opracowano model, w którym zestawiono koszty terapii technologią wnioskowaną oraz komparatora (pegylowany interferon alfa-2a), wykorzystując prawdopodobieństwo pozostania chorego w trakcie aktywnej terapii oraz prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań i zgonu analogiczne jak dla technologii wnioskowanej w I linii leczenia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków podawanych w drugiej linii leczenia.

Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka (w obu modelach). W związku z tym wyniki zaprezentowano w wariancie uwzględniającym i nieuwzględniającym proponowaną umowę podziału ryzyka.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnym horyzoncie czasowym.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

WYNIKI

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla RoPeg vs HU – I linia leczenia

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS

[Redacted content]

Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

[Redacted content]

[Redacted text]

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania ropeginterferonu alfa-2b z hydroksymocznikiem mają następujące parametry / scenariusze:

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla RoPeg vs Peg-IFN alfa-2a – II linia leczenia

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS

[Redacted text]

[Redacted text]

Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Natomiast wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania ropeginterferonu alfa-2b z peginterferonem alfa-2a mają następujące parametry:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zastosowanie RoPeg związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują wygenerowanie dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość oraz wydłużenie czasu utrzymywania się hematologicznej odpowiedzi na leczenie. [REDACTED]

[Redacted text block]

Finansowanie ropeginterferonu alfa-2b u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu czerwieńcy prawdziwej oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych z tą jednostką chorobową.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce ropeginterferonu alfa-2b (Besremi®, RoPeg) w leczeniu dorosłych chorych na czerwienicę prawdziwą bez objawowej splenomegalii.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe).

Populacja:

- Dorośli chorzy na czerwienicę prawdziwą bez objawowej splenomegalii.

Interwencja:

- Ropoginterferon alfa-2b (RoPeg).

Komparatory:

- hydroksymocznik (HU),
- pegylowany interferon alfa-2a (Peg-IFN alfa-2a).

Wyniki:

- koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
 - hematologiczna odpowiedź na leczenie,
 - lata życia skorygowane o jakość.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu dorosłych chorych na czerwienicę prawdziwą bez objawowej splenomegalii [*Analiza kliniczna*].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej*.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanym do warunków polskich modelu otrzymanym od Wnioskodawcy, w którym uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla RoPeg względem HU stosowanych w Polsce w I linii leczenia dorosłych chorych z czerwieńcą prawdziwą bez objawów splenomegalii. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej*.

W przypadku II linii leczenia opracowano model, w którym zestawiono jedynie koszty terapii technologią wnioskowaną oraz komparatora (pegylowany interferon alfa-2a).

Wyniki opłacalności w I linii leczenia prezentowane w oparciu o model Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości / scenariuszy wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową). Wyniki w postaci inkrementalnych kosztów w II linii leczenia prezentowane w oparciu o opracowany model zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości.

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia);
 - z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).
-

4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta.

W związku z tym, że w analizie zróżnicowany efekt zdrowotny porównywanych terapii utrzymuje się przez całe życie chorego, w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Na podstawie analizy danych dotyczących przeżycia całkowitego chorych przyjęto, że 40-letni horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej – rozdział 7.4.

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

Odnalezione w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej* badanie *PROUD-PV* jest otwartym, randomizowanym, kontrolowanym badaniem równoważności w grupach równoległych, porównującym skuteczność i bezpieczeństwo ropeginterferonu alfa-2b w porównaniu z hydroksymocznikiem przez 12 miesięcy. Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie ropeginterferonem alfa-2b, mieli możliwość kontynuacji leczenia po 12 miesiącach w trwającym badaniu przedłużonym *CONTINUATION-PV*.

W niniejszej analizie do modelowania skuteczności technologii wnioskowanej i komparatora (HU) wykorzystano następujący punkt końcowy:

- ilościowe obciążenie allelem *JAK2V617F*;

zaprezentowane w badaniu klinicznym *PROUD-PV* (wraz z jego przedłużeniem *CONTINUATION-PV*).

JAK2V617F jest uważany za genetyczny czynnik determinujący rozpoznanie PV zgodnie z kryteriami WHO 2008.

W badaniu *PROUD-PV* obciążenie allelami *JAK2V617F* mierzono na początku badania, a następnie co sześć miesięcy (tj. w 6. i 12. miesiącu). Ponieważ badanie *PROUD-PV* trwało 12 miesięcy, ilość danych dotyczących obciążenia allelami *JAK2V617F* w trakcie badania jest ograniczona. Statystycznie istotną ($p = 0,0045$) różnicę w obciążeniu allelami *JAK2V617F* obserwowano w 26. tygodniu leczenia (odpowiednio 34,6% i 27,4% w grupie leczonej ropeginterferonem alfa-2b lub HU). Jednak różnica nie była już statystycznie istotna na końcu okresu obserwacji (12 miesięcy) - 30,7% i 25,9% dla pacjentów leczonych ropeginterferonem alfa-2b lub HU.

W badaniu *CONTINUATION-PV*, otwartym, rozszerzonym badaniu *PROUD-PV*, oceniano długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo ropeginterferonu alfa-2b oraz najlepszego dostępnego leczenia (ang. *best available treatment*, BAT) u pacjentów z PV, którzy wcześniej uczestniczyli w badaniu *PROUD-PV*. W ramieniu ropeginterferonu alfa-2b mediana bezwzględnych poziomów obciążenia allelami *JAK2V617F* wahała się od 9,5% (36. miesiąc) do 23,7% (12. miesiąc). Obciążenie allelami *JAK2V617F* mierzono na początku badania, a

następnie co sześć miesięcy. Mediana różnic w stosunku do wartości wyjściowej (miesiąc 0, mediana wyjściowa 37,3%) wahały się od -25,4% (miesiąc 36) do -12,1% (miesiąc 12). W ramieniu BAT mediana bezwzględnych poziomów obciążenia allelami *JAK2V617F* wahała się od 18,2% (miesiąc 12) do 42,3% (miesiąc 36). Mediana różnic w stosunku do wartości wyjściowej (miesiąc 0, mediana wyjściowa 38,1%) wahała się od -18,7% (miesiąc 12) do 0,3% (miesiąc 36).

Ze względu na brak odnalezienia w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego w *Analizie klinicznej* badań, które umożliwiłyby wykonanie porównania bezpośredniego lub pośredniego RoPeg vs Peg-IFN alfa-2a wykorzystując wspólne ramię komparatora – HU, w II linii leczenia nie było możliwe wykonanie takiej analizy porównawczej jak dla RoPeg vs HU.

5.2. Profil bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa RoPeg względem HU przeprowadzona w ramach *Analizy klinicznej* wykazała, że profile bezpieczeństwa ropeginterferonu alfa-2b oraz hydroksymocznika są co najmniej zbliżone, niejednokrotnie także uzyskano istotną statystycznie przewagę w zakresie częstości zgłaszania efektów niepożądanych na korzyść interwencji badanej. Na tej podstawie założono, że RoPeg i HU mają w leczeniu dorosłych chorych na czerwieńcę prawdziwą bez objawowej splenomegalii porównywalny profil bezpieczeństwa.

Z kolei na podstawie zgromadzonych danych dotyczących porównania bezpieczeństwa RoPeg względem Peg-IFN alfa-2a należy wnioskować o co najmniej porównywalnej skuteczności hematologicznej i molekularnej.

Zgodnie z dokumentem *EMA 2018*, biorąc pod uwagę dostępne dane kliniczne, RoPeg (interferon III generacji), jak i przyjęte komparatory należą do grupy interferonów, których profil bezpieczeństwa został dotychczas szeroko poznany, z uwagi na ich wieloletnie stosowanie w praktyce klinicznej. Na tej podstawie należy uznać, iż profil bezpieczeństwa RoPeg, jak i Peg-IFN alfa-2a jest zbliżony.

6. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem w I linii leczenia (HU) oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Dodatkowo z uwagi na fakt, że w analizie modelowano bezpośrednio różnice w przeżyciu chorych leczonych interwencją i komparatorem oraz wykazano przewagę interwencji względem komparatora w zakresie przeżycia całkowitego (LYG), zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę kosztów-efektywności (CEA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia (PLN/LYG).

Ponadto zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA).

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto*). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa GUS* PKB per capita wyniosło w Polsce 51 838 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **155 514 PLN**.

Z uwagi na niewykazanie istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem w II linii leczenia (Peg-IFN alfa-

2a), w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **minimalizacji kosztów** (CMA), polegająca na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora przy braku różnic w wynikach zdrowotnych.

W przypadku analizy CMA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero.

7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania RoPeg vs HU oraz RoPeg vs Peg-IFN alfa-2a w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dostosowany do warunków polskich niejednorodny model Markowa otrzymany od Wnioskodawcy. [REDACTED]

[REDACTED]

7.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. [REDACTED]

[REDACTED]

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.

[REDACTED]

1. [REDACTED]
2. [REDACTED]

[REDACTED]

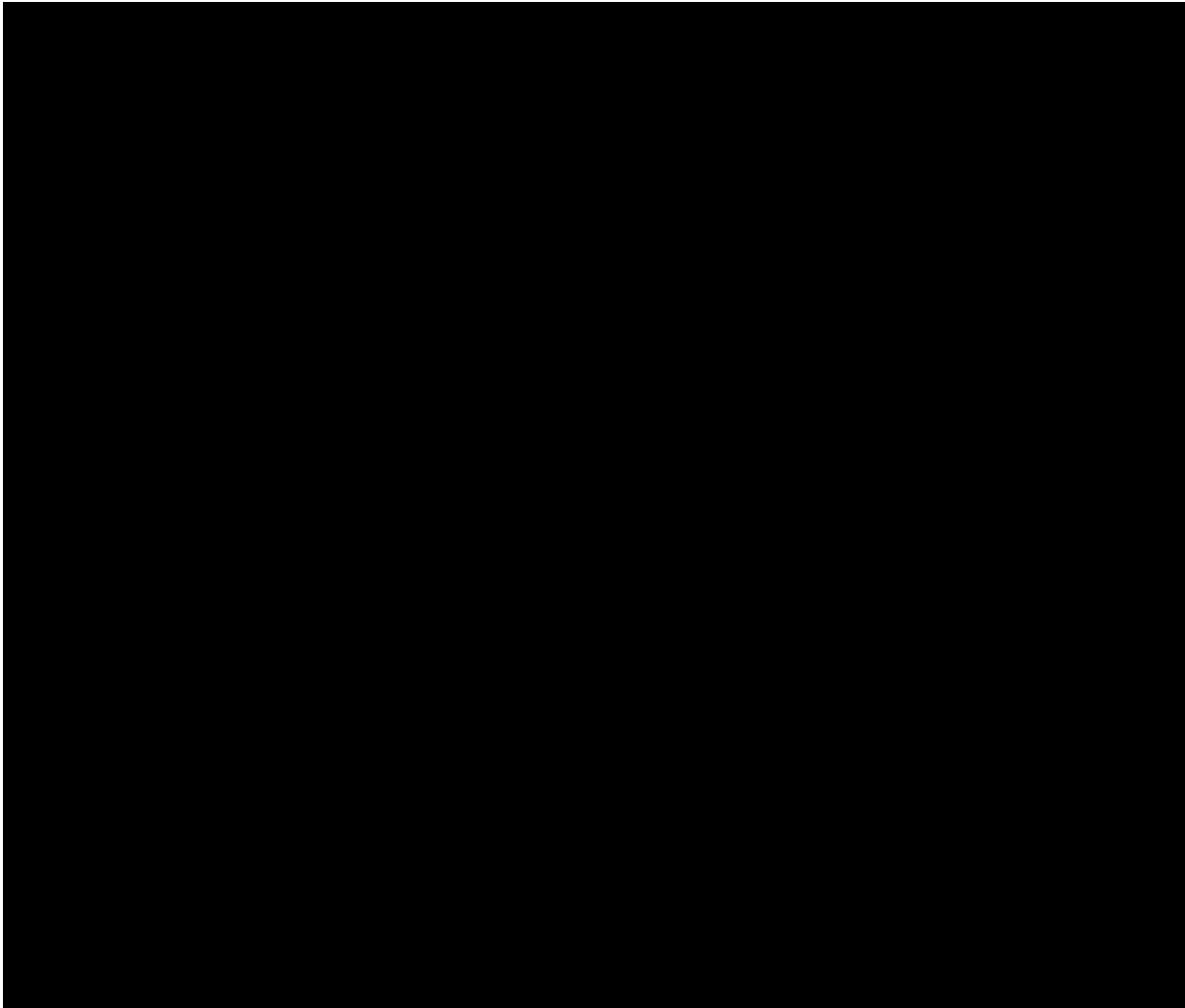
[Redacted]

[Redacted]

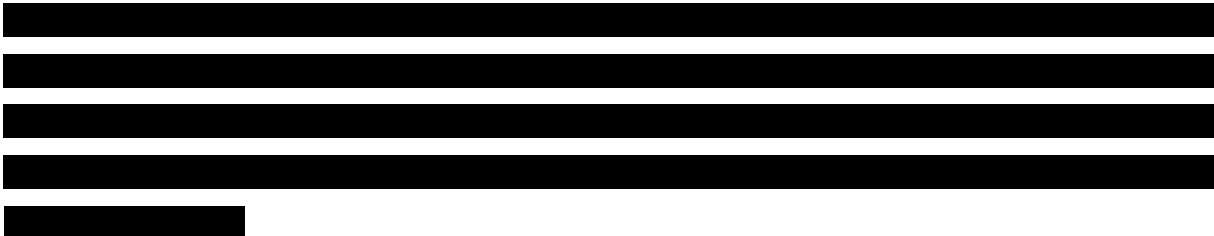
[Redacted]

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 1.



Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.



[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 9.

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 1.

[Redacted text line]

[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 2.

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1) [Redacted text block]

2) [Redacted text block]

3) [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1) [Redacted text block]

2) [Redacted text block]

[Redacted text block]

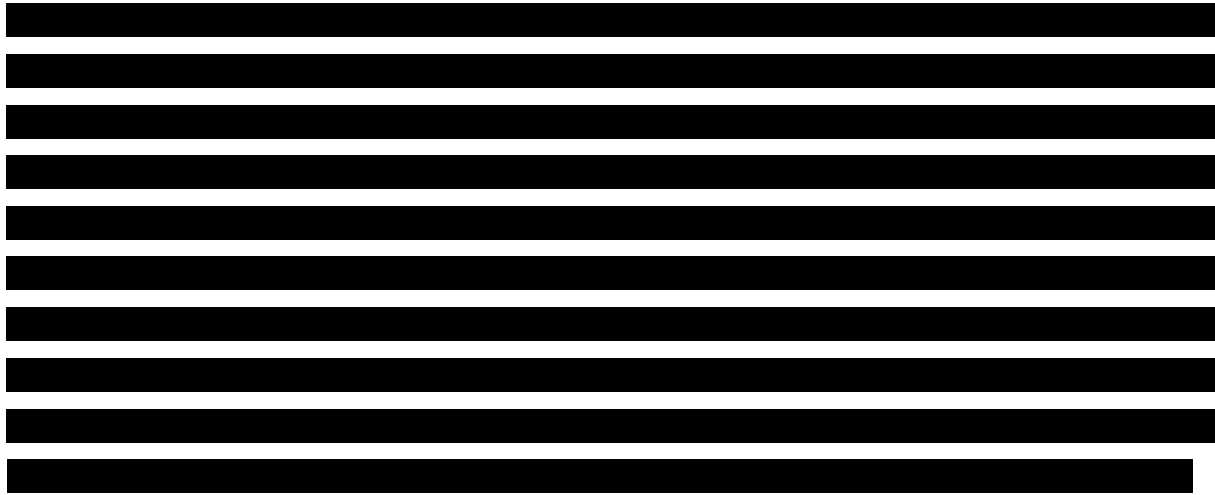
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

ZGON

Przeżycie chorego zostało oszacowane na podstawie tablic życia publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (GUS), w których przedstawiono roczne prawdopodobieństwa zgonu w populacji generalnej w zależności od wieku (z podziałem na kobiety i mężczyzn) [Tablice trwania życia].



7.3. Jakość życia w modelu Markowa

Stany uwzględnione w wykorzystanym w analizie modelu Markowa wskazano w rozdziale 7.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez AOTMiT (*Wytyczne AOTMiT*) oraz NICE (*NICE technology appraisal*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach). EQ-5D jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W ramach każdej z kategorii na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia definiowany jest jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

W związku z powyższym, w analizie brano pod uwagę przede wszystkim jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D.

Użyteczność poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie badania *PROUD-PV*. W przypadku wystąpienia zgonu w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych.

Wartości użyteczności oraz uzasadnienie ich wyboru do analizy podstawowej i testowania w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziale 9. (Tabela 35.).

7.4. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta, co jest tożsame z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego.

W związku z powyższym horyzont czasowy analizy został określony jako dożywotni, natomiast uwzględnienie w analizie podstawowej horyzontu ok. 40-letniego jest rozwiązaniem technicznym, zgodnym z modelowaną w modelu krzywą OS. [REDACTED]

Wobec powyższego przyjęcie ok. 40-letniego horyzontu czasowego oraz testowanie wartości arbitralnych dla tego parametru w celu weryfikacji stabilności wyniku w analizie wrażliwości wydaje się być uzasadnione.

Wnioskodawca nie jest w posiadaniu żadnych wytycznych (polskich lub zagranicznych), które zalecałyby wykonanie analizy dla innego horyzontu czasowego niż dożywotni, w tym horyzontu czasowego odpowiadającego okresowi trwania badań klinicznych (zwłaszcza w sytuacji, gdy wnioskowana technologia ma istotny wpływ na przeżycie chorego). W związku z tym analiza wnioskodawcy nie obejmuje wariantu kalkulacji dla horyzontu czasowego odpowiedniego dla horyzontu badania klinicznego. Takie oszacowanie należy uznać za nieprawidłowe i nieinterpretowalne, ponieważ nie pozwala ono na wskazanie wszystkich wyników i kosztów związanych ze stosowaniem porównywanych terapii (koszty są niewspółmierne do wyniku zdrowotnego).

Należy przyjąć, że badanie kliniczne pokazuje jedynie początkowy fragment interesującej nas rzeczywistości, natomiast modelowanie służy do zaprezentowania najbardziej prawdopodobnego kształtu całości procesu (co pozwala uchwycić łączny efekt kliniczny). Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* modelowanie przeprowadza się, jeśli dostępne dane są niewystarczające do określenia opłacalności (jest to dokładanie sytuacja, z jaką mamy do czynienia w rozpatrywanym przypadku). Literatura w zakresie farmakoekonomiki wskazuje, że modelowanie powinno opierać się na danych z badań klinicznych, ale też powinno (jeśli ramy

czasowe badania nie obejmują wszystkich różnic pomiędzy porównywanymi technologiami) sięgać poza ramy czasowe badań [Orlewska 1999, Drummond 2003].

Konkludując, nie jest właściwe uwzględnienie horyzontu czasowego tylko z badań, ponieważ modelowanie efektów zdrowotnych wykonuje się po to, aby uwzględnić efekty nieujęte w badaniach a występujące po zakończeniu badania klinicznego. Dla horyzontu z badań nie jest potrzebne modelowanie.

Chociaż terapia chorego najczęściej kończy się w okresie progresji (tu przestajemy naliczać koszt terapii podstawowej), to jednak opóźnienie tej progresji względem komparatora będzie miało istotny wpływ na dalszy przebieg procesu terapeutycznego i stan kliniczny chorego (wszystkie kolejne zdarzenia zostaną odsunięte w czasie). Zatem po zakończeniu leczenia efekt dodatkowy już nie występuje, ale efekt zdrowotny uzyskany w trakcie leczenia nie może zostać zniwelowany i odjęty. Dla skuteczniejszej terapii (z dłuższym okresem odpowiedzi, a więc i podawania leku) utrzymującym się efektem terapeutycznym (pomimo progresji choroby) jest np. wydłużone przeżycie. Jeżeli chory później progresuje, to także później umiera (w badaniu klinicznym wykazano przewagę w zakresie OS wnioskowanej technologii względem komparatora).

Konkludując, należy pamiętać, że podstawowy efekt zdrowotny determinujący wynik analizy ujawnia się już w okresie badania, jednak inkrementalny efekt krańcowy (w horyzoncie dożywotnim) jest równie istotny i zgodnie z metodyką modelowania w chorobach śmiertelnych powinien zostać naliczony. Wytyczne HTA oraz literatura przedmiotu zalecają wykonywanie analiz w horyzoncie dożywotnim, aby należyście uwzględnić wyżej opisany efekt rezydualny w wynikach analizy. Należy również zaznaczyć, że ewentualne testowanie w analizie wrażliwości innego niż dożywotni horyzontu czasowego (w tym zwłaszcza krótkiego horyzontu odpowiadającego długości badania klinicznego) nie jest zasadne z uwagi na brak możliwości zaprezentowania wyników zdrowotnych adekwatnych do poniesionych kosztów terapii. Wyniki takie nie mogą być więc należyście interpretowane.

7.5. Dyskontowanie

W decyzji dotyczącej finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne, jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym)

ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

8. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej w analizie uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą w analizie uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- koszty leków (podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia);
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty progresji choroby;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatorów) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 4.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 4.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w <i>Analizie klinicznej</i> nie wykazano różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorami.

W przypadku I linii leczenia w ramach analizy wrażliwości uwzględniono również koszt wykonywania flebotomii w pierwszym roku analizy ekonomicznej u chorych leczonych.

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy [*dane dostarczone przez Wnioskodawcę*]. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *Średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych, danych refundacyjnych NFZ (a), (b), (c) oraz Wykazu leków refundowanych*. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna, leczenie szpitalne, opieka paliatywna i hospicyjna, świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [*Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Zarządzenie chemioterapia (a), (b) i (c), Zarządzenie leczenie szpitalne, Zarządzenie opieka paliatywna i hospicyjna, Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenie świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie*].

8.1. Koszt leków

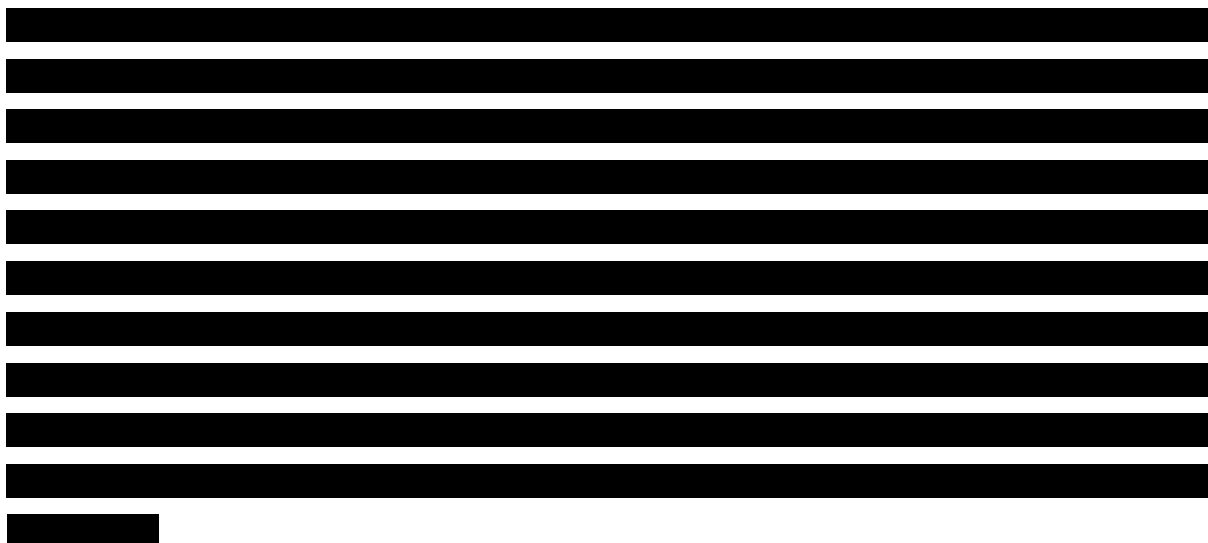
Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych leków.

8.1.1. Dawkowanie leków

ROPEGINTERFERON ALFA-2B – I LINIA LECZENIA

[Redacted content]

ROPEGINTERFERON ALFA-2B – II LINIA LECZENIA



HYDROKSYMOCZNIK

Na podstawie badań *PROUD-PV* oraz *CONTINUATION-PV* określono, iż w leczeniu czerwienicy prawdziwej wielkość dawki hydroksymocznika uzależniona jest od cyklu leczenia. Zgodnie z danymi z badania *PROUD-PV* przez pierwsze 4 cykle hydroksymocznik podawany jest w dawce wynoszącej średnio 1 234,00 mg dziennie. Na podstawie informacji z badania *CONTINUATION-PV* określono, iż od 5 cyklu wielkość dawki wynosi 1 046,00 mg dziennie. W analizie podstawowej przyjęto przedstawione powyżej wielkości dawek, w analizie wrażliwości testowano wartości alternatywne skorygowane o wartość odchyłeń standardowych. Badania na podstawie których określono wielkości dawek zostały również odnalezione w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*. Opis uzasadnienia dla przyjętych wartości oraz zakres zmienności zostały przedstawione w rozdziale 9. (Tabela 35.).

PEGINTERFERON ALFA-2A

Na podstawie publikacji *Lindgren 2018* określono, że w leczeniu czerwienicy prawdziwej peginterferon alfa-2a podawany jest w dawce wynoszącej 90,00 µg raz w tygodniu. Dawka ta jest zgodna z aktualnie obowiązującą praktyką kliniczną. W analizie podstawowej przyjęto dawkę wynoszącą 90,00 µg podawanych w odstępach tygodniowych, w analizie wrażliwości testowano minimalną oraz maksymalną wielkość tygodniowej dawki z publikacji *Lindgren 2018*. Opis uzasadnienia dla przyjętych wartości oraz zakres zmienności zostały przedstawione w rozdziale 9. (Tabela 35.).

ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

Tabela 5.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej

Substancja	Jednorazowa dawka leku (μg)	Dawkowanie leku w cyklu (μg)
Ropeginterferon alfa-2b (1 cykl) – I linia leczenia	██████	██████
Ropeginterferon alfa-2b (2 cykl) – I linia leczenia	██████	██████
Ropeginterferon alfa-2b (3 oraz 4 cykl) – I linia leczenia	██████	██████
Ropeginterferon alfa-2b (od 5 do 8 cyklu) – I linia leczenia	██████	██████
Ropeginterferon alfa-2b (od 9 cyklu) – I linia leczenia	██████	██████
Ropeginterferon alfa-2b – II linia leczenia	██████	██████
Hydroksymocznik (od 1 do 4 cyklu)	1 234,00*	112 294,00*
Hydroksymocznik (od 5 cyklu)	1 046,00*	95 186,00*
Peginterferon alfa-2a	90,00	1 170,00

*mg

8.1.2. Ceny leków

ROPEGINTERFERON ALFA-2B

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w katalogu leków stosowanych w chemioterapii i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 17.3. W związku z powyższym przyjęto, że lek Besremi® będzie wyznaczał podstawę limitu w grupie.

Cenę zbytu netto ropeginterferonu alfa-2b otrzymano od Wnioskodawcy, wynosi ona ██████ [Dane dostarczone przez Wnioskodawcę]. Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu oraz cenę hurtową brutto.

W obliczeniach analizy uwzględniono ponadto założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka (RSS), w ramach której Podmiot odpowiedzialny

zobowiązuje się do [REDACTED]

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela (Tabela 6.).

Tabela 6.
Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)

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

HYDROKSYMOCZNIK

Komparator jest obecnie finansowany w katalogu leków stosowanych w chemioterapii i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Koszt za 1 mg hydroksymocznika określono na podstawie *Średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych*. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7.
Koszt za 1 mg hydroksymocznika (PLN)

Substancja	Koszt za 1 mg – pers. NFZ	Koszt za 1 mg – pers. wspólna
Hydroksymocznik	0,0015	0,0015

PEGINTERFERON ALFA-2A

Komparator jest obecnie finansowany w programie lekowym oraz katalogu leków stosowanych w chemioterapii i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Koszt za 1 µg peginterferonu alfa-2a określono na podstawie *Sprawozdania NFZ za IV kwartał 2020 r.* oraz *danych refundacyjnych NFZ (a)*. Zgodnie ze *Sprawozdaniem NFZ za IV kwartał 2020 r.* liczba rozliczonych jednostek peginterferonu alfa-2a w programie lekowym B.1. wyniosła 682 065 µg. W oparciu o *dane refundacyjne NFZ (a)* określono, iż wartość refundacji wszystkich prezentacji leku Pegasys® od stycznia do grudnia 2020 roku wyniosła w programie lekowym B.1. 2 704 803,68 PLN. Tym samym koszt za 1 µg peginterferonu alfa-2a w perspektywie płatnika

publicznego oraz wspólnej wyniósł 3,97 PLN. W poniższej tabeli przedstawiono szczegóły wyceny peginterferonu alfa-2a za 1 µg. Przyjęto, iż podobny koszt za jednostkę leku rozliczany jest w ramach wskazań objętych refundacji w katalogu chemioterapii.

Tabela 8.
Wycena peginterferonu alfa-2a za 1 µg (PLN)

Prezentacja	Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych w poszczególnych zakresach (program lekowy B.1.)	Wartość refundacji (styczeń-grudzień 2020 r. – program lekowy B.1.)	Łączna wartość refundacji (styczeń-grudzień 2020 r.)	Cena za 1 µg - pers. NFZ/wspólna
Pegasys®, roztwór do wstrzykiwań, 270 µg/ml	682 065	245 920,59	2 704 803,68	3,97
Pegasys®, roztwór do wstrzykiwań, 360 µg/ml		2 430 392,71		
Pegasys®, roztwór do wstrzykiwań, 90 µg/0,5 ml		28 490,38		

8.2. Koszty przepisania i podania leków

Technologia wnioskowana występuje w postaci roztworu do wstrzykiwań, w związku z czym założono, iż koszt podania będzie rozliczany w ramach świadczenia „Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń)” zgodnie z wyceną z Zarządzenia chemioterapia (a). Jako iż produkt Besremi® może być przyjmowany samodzielnie przez chorych, w analizie podstawowej przyjęto, iż koszt podania będzie występować wyłącznie w pierwszym cyklu podczas pierwszego podania leku. W analizie wrażliwości założono, iż koszt podania będzie naliczany chorym przy każdym podaniu produktu Besremi®.

Leki, w których substancją czynną jest hydroksymocznik występują w postaci kapsułek. Tym samym założono, iż koszt podania leku w tym ramieniu nie będzie występować.

Prezentacje produktu leczniczego Pegasys® występują w takiej samej formie jak produkt Besremi®. Ponadto produkt leczniczy Pegasys® zaprojektowany został do samodzielnego aplikowania w warunkach domowych. W związku z powyższym przyjęto, iż koszt podania

peginterferonu alfa-2a będzie rozliczany analogicznie jak koszt podania ropeginterferonu alfa-2b.

8.3. Koszty progresji choroby

Wraz z progresją choroby u chorych wystąpić mogą następujące powikłania: ostra białaczka szpikowa, zakrzepica, mielofibroza. Koszt leczenia poszczególnych powikłań przedstawiony został w poniższych podrozdziałach.

8.3.1. Koszt leczenia ostrej białaczki szpikowej

Na koszt leczenia ostrej białaczki szpikowej składają się: koszt chemioterapii, koszty związane z przeszczepieniem szpiku kostnego oraz koszty opieki paliatywnej. Koszt chemioterapii określany jest jako koszt cykliczny, który występuje tak długo jak chory pozostaje w stanie **ostra białaczka szpikowa** (do momentu przejścia do stanu **ZGON**). Natomiast koszty związane z przeszczepieniem szpiku kostnego oraz koszty opieki paliatywnej określane są jako koszty wystąpienia zdarzenia, co oznacza, iż koszty te ponoszone są w momencie gdy chory przechodzi do stanu zdrowia **ostra białaczka szpikowa**.

8.3.1.1. Koszt chemioterapii

Jak wskazują wytyczne kliniczne, obecnie najczęściej stosowanym schematem terapeutycznym w ramach leczenia indukującego jest terapia 7 + 3, tj. cytarabina (AraC) stosowana przez 7 dni w skojarzeniu z antracykliną (daunorubicyną (DNR) lub idarubicyną (IDA)) stosowaną przez 3 dni. W niniejszej analizie założono, iż chorzy będą stosować cytarabinę w skojarzeniu z daunorubicyną.

Daunorubicyna jest dostępna w Polsce wyłącznie w ramach importu docelowego [*Zarządzenie chemioterapia (b)*]. Z kolei cytarabina zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* finansowana jest w ramach katalogu leków stosowanych w chemioterapii.

W ramach publikacji *Burnett 2015* oceniano skuteczność stosowania daunorubicyny w dawce indukcyjnej wynoszącej 60 oraz 90 mg/m². Uwzględniono 1 206 dorosłych chorych na ostrą białaczkę szpikową (nieleczoną wcześniej) lub zespół mielodysplastyczny wysokiego ryzyka. W przypadku dawki wynoszącej 60 mg/m² 60-dniowa śmiertelność wyniosła 5%. Z kolei w grupie chorych stosujących dawkę indukcyjną w wysokości 90 mg/m² 60-dniowa śmiertelność wyniosła 10%. W związku z powyższym w niniejszej analizie założono, iż daunorubicyna

podawana będzie w dziennej dawce wynoszącej 60 mg/m² przez 3 dni. Zgodnie z *ChPL Cytosar*® cytarabina podawana w formie dożylniej stosowana jest przez 7 dni co 12 godzin, jednorazowa dawka wynosi 100 mg/m². Przedstawione dawkowanie dotyczy początkowego okresu leczenia (indukcja remisji). W celu określenia powierzchni ciała chorych wykorzystano informacje zawarte w publikacji *Sacco 2010*. W publikacji tej określono powierzchnię ciała chorych stosujących chemioterapię w trzech onkologicznych centrach w Wielkiej Brytanii w okresie od 1 stycznia do 31 grudnia 2005 r. Uwzględniono 3 613 chorych na nowotwór głowy i szyi, jajnika, płuc, górnego odcinka przewodu pokarmowego/trzustki, piersi lub jelita grubego. Średnia powierzchnia ciała wyniosła 1,79 m². W związku z powyższym przyjęto, iż powierzchnia ciała chorych na ostrą białaczkę szpikową wynosić będzie 1,79 m². Tym samym DDD dla daunorubicyny oraz cytarabiny wyniosło odpowiednio 107,40 mg oraz 358,00 mg. W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztu cytarabiny oraz daunorubicyny.

Tabela 9.
Podsumowanie kosztu cytarabiny i daunorubicyny (PLN)

Substancja	Cena za 1 mg – perspektywa NFZ	Cena za 1 mg – perspektywa NFZ	DDD w mg	Liczba dni stosowania	Całkowity koszt leczenia – perspektywa NFZ	Całkowity koszt leczenia – perspektywa wspólna
daunorubicinum	2,94	2,94	107,40	3	948,55	948,55
cytarabinum	0,09*	0,09*	358,00	7	220,42	220,42

*Cena za 1 mg określona na podstawie *Średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych*

Ze stosowaniem cytarabiny w skojarzeniu z daunorubicyną wiąże się konieczność oceny skuteczności leczenia. Założono, iż koszt związany z oceną skuteczności leczenia rozliczany będzie w ramach świadczenia *okresowa ocena skuteczności chemioterapii* na podstawie *Zarządzenia chemioterapia (c)*. Zgodnie z informacjami zawartymi w *Zarządzeniu chemioterapia (c)* oceny skuteczności stosowania chemioterapii należy dokonywać nie częściej niż raz w miesiącu oraz nie rzadziej niż raz na trzy miesiące. W związku z powyższym w wariantach minimalnym, prawdopodobnym oraz maksymalnym przyjęto częstość oceny skuteczności leczenia wynoszącą odpowiednio raz w cyklu 13-tygodniowym, 2 razy w cyklu 13-tygodniowym oraz 3 razy w cyklu 13-tygodniowym. Szczegóły dotyczące kosztu oceny skuteczności chemioterapii w ujęciu rocznym oraz cyklicznym przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Całkowity koszt oceny skuteczności leczenia związany ze stosowaniem cytarabiny w skojarzeniu z daunorubicyną w ujęciu rocznym oraz cyklicznym (PLN)

Wariant	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wartość punktu (PLN)	Koszt (PLN)	Roczny koszt oceny skuteczności chemioterapii	Koszt oceny skuteczności chemioterapii na 13-tygodniowy cykl
minimalny	okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	1,00	270,40	1 081,60	270,40
prawdopodobny					2 163,20	540,80
maksymalny					3 244,80	811,20

W tabeli poniżej zestawiono podsumowanie kosztów związanych z chemioterapią w leczeniu ostrej białaczki szpikowej.

Tabela 11.
Podsumowanie kosztów związanych z chemioterapią w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (PLN)

Wariant	Koszt stosowania chemioterapii na 13-tygodniowy cykl – perspektywa NFZ	Koszt stosowania chemioterapii na 13-tygodniowy cykl – perspektywa wspólna
minimalny	1 439,37	1 439,37
prawdopodobny	1 709,77	1 709,77
maksymalny	1 980,17	1 980,17

W ramach niniejszej analizy założono, iż koszt związany ze stosowaniem chemioterapii dotyczyć będzie wszystkich chorych znajdujących się w stanie **ostra białaczka szpikowa**.

8.3.1.2. Koszty związane z przeszczepieniem szpiku kostnego

Do kosztów związanych z przeszczepieniem szpiku kostnego należą: koszty związane bezpośrednio z HSCT (ang. *hematopoietic stem cell transplantation* – przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych) oraz koszty leczenia po przeszczepieniu. Na koszty związane bezpośrednio z przeszczepieniem składają się koszty procedury transplantacji, koszty doboru niespokrewnionych dawców szpiku dla pacjentów zakwalifikowanych do przeszczepienia oraz badania zgodności tkankowej. Z kolei na koszty leczenia po przeszczepieniu składają się koszty wizyt ambulatoryjnych oraz koszty hospitalizacji związanej z wystąpieniem choroby przeszczep przeciw gospodarzowi GvHD (ang. graft-versus-host disease – choroba przeszczep przeciw gospodarzowi).

Procedura transplantacji

Koszt przeszczepienia allogenicznych komórek krwiotwórczych oszacowano na podstawie wyceny punktowej świadczeń (S22 – *Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA* oraz S23 *Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego*) dostępnych w *Zarządzeniu leczenie szpitalne*. Wycenę kosztową świadczeń zważono liczbą hospitalizacji przy ostrej białaczce szpikowej w roku 2019 [*Statystyki JGP*]. W tabeli poniżej zestawiono oszacowane koszty.

Tabela 12.
Koszty przeszczepienia komórek krwiotwórczych (PLN)

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa – hospitalizacja	Liczba hospitalizacji przy ostrej białaczce szpikowej – 2019 rok	Średni ważony koszt przeszczepienia (PLN)
S22	5.51.01.0016022	Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA	131 068	41	229 524,75
S23	5.51.01.0016023	Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego	262 079	124	

Dobór dawcy szpiku i badanie zgodności tkankowej

W niniejszej analizie przyjęto, iż w sytuacji, gdy dawcą przeszczepu jest osoba spokrewniona z chorym, wykonuje się badanie zgodności tkankowej, natomiast w sytuacji, gdy dawcą przeszczepu jest osoba niespokrewniona z chorym, realizowane są procedury doboru dawcy niespokrewnionego lub dawcy haploidentycznego.

Na podstawie *Informatora o umowach NFZ* wyznaczono średni koszt świadczenia obejmującego badanie zgodności tkankowej (średnia z pięciu odnalezionych świadczeniodawców losowo wybranych z różnych województw Polski). W tabeli poniżej zaprezentowano koszt związany z badaniem zgodności tkankowej.

Tabela 13.
Koszty badania zgodności tkankowej (PLN)

Świadczenie	Średni koszt świadczenia (PLN)
Badanie zgodności tkankowej	547,00

Na podstawie Poltransplantu z 2018 roku [*Poltransplant 2018*] oraz *Konkursu ofert 2020 (Poltransplant)* na realizację świadczeń w zakresie *Poszukiwania i dobór niespokrewnionych i/lub haploidentycznych dawców komórek krwiotwórczych* opisujących zasady tych świadczeń w okresie 01.04.2020 roku do 31.03.2021 roku oszacowano koszty związane z poszukiwaniem dawcy niespokrewnionego oraz dawcy haploidentycznego. W tabeli poniżej zestawiono oszacowane koszty.

Tabela 14.
Koszty związane z poszukiwaniem dawcy niespokrewnionego oraz dawcy haploidentycznego (PLN)

Świadczenie	Liczba procedur	Kwota umowy (PLN)	Koszt procedury (PLN)
Poszukiwania i Dobór Niespokrewnionych / Haploidentycznych Dawców Komórek Krwiotwórczych	786	11 790 000	15 000,00

Liczba hospitalizacji przy ostrej białaczce szpikowej w 2018 roku określona na podstawie danych z *Poltransplant 2018* wykorzystana została do oszacowania odsetków chorych z AML, którzy otrzymali przeszczepienie szpiku od dawcy rodzinnego oraz niespokrewnionego i haploidentycznego. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Liczba hospitalizacji przy ostrej białaczce szpikowej w 2018 oraz odsetki chorych z AML w zależności od rodzaju dawcy przeszczepu

Wskazania do auto- i alotransplantacji komórek krwiotwórczych	Autotransplantacje	Allotransplantacje od dawcy rodzinnego	Allotransplantacje od dawcy niespokrewnionego	Allotransplantacje od dawcy haploidentycznego
AML (liczba wskazań)	6	68	189	32
AML (odsetki)	2,03%	23,05%	64,07%	10,85%
AML (odsetki skorygowane)	n/d	23,53%	65,40%	11,07%

W tabeli poniżej zestawiono podsumowanie oszacowań kosztów doboru dawcy oraz poszukiwania i doboru dawcy niespokrewnionego i/lub haploidentycznego.

[Redacted content]

Tabela 18.
Częstość wizyt po HSCT

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

1 [Redacted]
2 [Redacted]

Koszty leczenia GvHD

W przypadku wystąpienia choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD), koszty leczenia chorych wyznaczono przyjmując średnią ważoną wycenę świadczeń: „Przewlekłe odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi – diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu)”, „Ostre odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi – diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu” oraz „Ostre sterydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi – diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu” na podstawie Zarządzenia leczenie szpitalne. Jako wagi uwzględniono liczbę hospitalizacji dla odrzucenia przeszczepu w roku 2019 na podstawie Statystyk JGP. [REDACTED]

[REDACTED] W tabeli poniżej zamieszczono uwzględnione koszty.

Tabela 20.
Koszty GvHD (PLN)

[Redacted text block]

[Redacted text] Podsumowanie kosztów związanych z przeszczepieniem szpiku kostnego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21.
Podsumowanie kosztów związanych z przeszczepieniem szpiku kostnego (PLN)

[Redacted]	[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Koszt w perspektywie płatnika publicznego jest tożsamy z kosztem w perspektywie wspólnej.

8.3.1.3. Koszty opieki paliatywnej

W analizie przyjęto, że chorzy w ramach leczenia paliatywnego będą otrzymywać opiekę terminalną związaną z zaawansowanym stanem choroby. Świadczenia z zakresu opieki terminalnej i hospicyjnej wyceniono zgodnie z *Zarządzeniem opieka paliatywna i hospicyjna*. Na podstawie raportu *Ciałkowska-Rysz 2018* ustalono, iż średni czas hospitalizacji chorego w opiece paliatywnej wynosi 13 dni. Przyjęto, że 50% chorych przebywa w hospicjum stacjonarnym, a 50% w oddziale medycyny paliatywnej. W Polsce oba pobyty rozliczane są tak samo, natomiast koszt jest zróżnicowany ze względu na sposób żywienia chorych. Zatem ostatecznie w analizie jako dzienny koszt opieki paliatywnej uznano średnią z 3 świadczeń: osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym; osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych dojelitowo; osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych pozajelitowo i jej wartość wynosi 421,14 PLN. Uwzględniając liczbę dni hospitalizacji chorego oraz udział chorych przebywających w hospicjum stacjonarnym i w oddziale medycyny paliatywnej określono, iż łączny koszt opieki terminalnej wynosi

5 474,76 PLN. W ramach niniejszej analizy założono, iż koszt ten dotyczyć będzie wszystkich chorych znajdujących się w stanie **ostra białaczka szpikowa**.

8.3.1.4. Podsumowanie kosztów leczenia ostrej białaczki szpikowej

Całkowite koszty leczenia ostrej białaczki szpikowej uwzględnione w niniejszej analizie zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22.
Koszty leczenia ostrej białaczki szpikowej na cykl (PLN)

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

Koszt w perspektywie płatnika publicznego jest tożsamy z kosztem w perspektywie wspólnej.

[REDACTED]

8.3.2. Koszt leczenia zakrzepicy

Leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej polega, zgodnie z *Wytycznymi profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej* w pierwszej kolejności na podawaniu leków przeciwkrzepliwych – heparyny oraz równocześnie z nią acenokumarolu przez okres od 7 do 10 dni. Zgodnie z najbardziej aktualnym *Wykazem leków refundowanych* z grupy heparyn drobnocząsteczkowych występujących w formie roztworów do wstrzykiwań w Polsce refundowane są następujące substancje: dalteparyna, enoksaparyna, nadroparyna. Preparatem refundowanym zawierającym acenokumarol jest Acenocumarol WZF®. Dawkowanie poszczególnych substancji zaczerpnięto z *Wytycznych profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej* oraz *ChPL Acenocumarol WZF®*. Przedstawia je poniższa tabela.

Tabela 23.
Dawkowanie heparyny i acenokumarolu

Substancja	Dawki terapeutyczne	Dawka dzienna* przyjęta w analizie (mg**)
Dalteparyna	200 j.m./kg co 24 h (pojedyncza dawka nie może przekraczać 18 000 j.m.)	145,02 mg
Enoksaparyna	1,5 mg/kg co 24 h (pojedyncza dawka nie może przekraczać 180 mg)	108,77 mg
Nadroparyna	170 j.m./kg co 24 h	123,27 mg
Acenokumarol	Od 2 do 4 mg/dobę	3 mg

*Przyjęto średnią wagę mieszkańca Polski równą 72,51 kg, na podstawie *Waga i nadwaga Polaków*.

**100 j.m. heparyny równe jest 1 mg.

Średni dzienny koszt stosowania heparyn w skojarzeniu z acenokumarolem oszacowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych* oraz udziałów poszczególnych preparatów mierzonych wielkością refundacji w DDD za okres styczeń 2020 r. – sierpień 2020 r. [*Dane refundacyjne NFZ (b)*]. Wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 24.
Średni dzienny koszt heparyn oraz acenokumarolu

Substancje	Średnia cena detaliczna za mg ³ (PLN)	Średni koszt NFZ za mg (PLN)	Koszt dzienny – perspektywa wspólna (PLN)	Koszt dzienny – perspektywa NFZ (PLN)
Heparyny	0,22	0,19	24,25	20,48
Acenokumarol	0,05	0,03	0,15	0,08

W ramach niniejszej analizy założono, iż chorzy leczeni będą za pomocą heparyny oraz acenokumarolu w sposób ciągły. Zgodnie z *Wytycznymi profilaktyki i leczenia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej* przyjęto, iż chorzy będą stosować heparyny przez 8,5 dnia oraz acenokumarol przez 98,5 dnia. Po każdym cyklu⁴ leczenia wynoszącym 98,5 dnia chorzy ponownie przez 8,5 dnia będą przyjmować heparyny oraz przez 98,5 dnia acenokumarol. Koszt stosowania heparyn oraz acenokumarolu przedstawiony został w tabeli poniżej.

³ Średnia cena detaliczna za mg jak i średni koszt NFZ za mg ważone są wielkością refundacji w DDD substancji za okres styczeń 2020 r. – sierpień 2020 r.

⁴ Nie należy mylić z cyklem przyjętym w modelowaniu analizy ekonomicznej, wynoszącym 13 tygodni

Tabela 25.
Koszt stosowania heparyn w skojarzeniu z acenokumarolem

Substancje	Koszt cyklu leczenia* – perspektywa wspólna (PLN)	Koszt cyklu leczenia* – perspektywa NFZ (PLN)	Koszt leczenia na 1 cykl** – perspektywa wspólna (PLN)	Koszt leczenia na 1 cykl** – perspektywa NFZ (PLN)
Heparyny	206,17	174,11	206,17	174,11
Acenokumarol	14,60	8,30	13,49	7,67
Łącznie	220,77	182,40	219,66	181,77

*Cykl leczenia wynoszący 98,5 dnia

** Cykl uwzględniony w modelowaniu analizy ekonomicznej wynoszący 13 tygodni

Leczenie z użyciem heparyn wymaga codziennego podawania leków w warunkach ambulatoryjnych. Dodatkowo, zgodnie z *Wytycznymi profilaktyki i leczenia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej*, należy po 6 godzinach od wstrzyknięcia substancji oznaczyć poziom czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) a od trzeciego dnia do czasu odstawienia heparyny codziennie lub co drugi dzień sprawdzać liczbę płytek krwi (w analizie przyjęto, że koszt tego świadczenia jest ponoszony przez okres równy połowie okresu przyjmowania heparyn). Koszt tych świadczeń zaczerpnięto z *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna*. Koszt leczenia heparynami w warunkach ambulatoryjnym na cykl przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26.
Koszt leczenia heparynami w warunkach ambulatoryjnych na cykl (PLN)

Procedura	Świadczenie	Wartość punktowa – hospitalizacja (pkt)	Wycena punktu (PLN)	Koszt świadczenia (PLN)	Koszt w terapii (PLN)	Łączny koszt monitorowania na cykl (PLN)
G61 Heparyna	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	40,00	1,00	40,00	340,00	850,00
G11 Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) (czas kaolinowo-kefalinowy)	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	40,00		40,00	340,00	
C66 Płytki krwi – liczba	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	40,00		40,00	170,00	

W poniższej tabeli przedstawiono całkowity koszt leczenia żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych na 1 cykl.

Tabela 27.

Całkowity koszt leczenia zakrzepicy na 1 cykl (PLN)

Jednostka chorobowa	Koszt leczenia – perspektywa wspólna (PLN)	Koszt leczenia – perspektywa NFZ (PLN)
Zakrzepica	1 069,66	1 031,77

W przypadku chorych dyskontynuujących leczenie przyjęto, iż koszt leczenia zakrzepicy będzie rozliczany analogicznie jak dla pozostałych chorych.

8.3.3. Koszt leczenia mielofibrozy

Aktualnie w Polsce w leczeniu mielofibrozy refundowany jest produkt leczniczy Jakavi®. Jego finansowanie odbywa się w ramach *Programu lekowego leczenia mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej*. Szczegóły dotyczące prezentacji leku Jakavi® uwzględnionych w niniejszej analizie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28.

Charakterystyka uwzględnionych w niniejszej analizie prezentacji leku Jakavi®

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
Ruxolitinium	Jakavi, tabl., 15 mg	56 szt.	18 705,32	19 640,59	19 640,59
Ruxolitinium	Jakavi, tabl., 20 mg	56 szt.	18 705,32	19 640,59	19 640,59

Zgodnie z *ChPL Jakavi®* dawkowanie produktu uzależnione jest od liczby płytek krwi. W związku z faktem, iż leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo stosunek korzyści-ryzyko pozostaje dodatni założono, iż w niniejszej analizie produkt Jakavi® będzie przyjmowany przez chorych w sposób ciągły. W ramach analizy podstawowej przyjęto, iż chorzy będą stosować dawkę wynoszącą 15 lub 20 mg dwa razy na dobę. Cykliczny koszt stosowania ruxolitynibu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29.

Koszt stosowania ruxolitynibu uwzględniony w analizie podstawowej na cykl (PLN)

Parametr	Koszt leczenia mielofibrozy na 13-tygodniowy cykl – perspektywa NFZ (PLN)
Koszt	63 831,92

Koszt w perspektywie płatnika publicznego jest tożsamy z kosztem w perspektywie wspólnej.

W analizie wrażliwości uwzględniono alternatywną wycenę ruxolitynibu oszacowaną na podstawie *Sprawozdania NFZ za II kwartał 2020 r. oraz danych refundacyjnych NFZ (c)*.

Zgodnie ze *Sprawozdaniem NFZ za II kwartał 2020 r.* liczba rozliczonych jednostek ruksolitynibu wyniosła 2 099 330 mg. W oparciu o *dane refundacyjne NFZ (c)* określono, iż wartość refundacji wszystkich prezentacji leku Jakavi® od stycznia do czerwca 2020 roku wyniosła 21 938 760,93 PLN. Tym samym koszt za 1 mg ruksolitynibu w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej wyniósł 10,45 PLN.

Zgodnie z informacjami zawartymi w *ChPL Jakavi®* w trakcie leczenia produktem leczniczym Jakavi® co 2-4 tygodnie do czasu ustabilizowania dawki leku, a następnie w zależności od wskazań klinicznych, należy wykonywać pełne badanie morfologii krwi z rozmazem krwinek białych. W ramach niniejszej analizy założono, iż badanie to będzie rozliczane w ramach kosztu diagnostyki w *Programie lekowym leczenia mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej*. Koszt ten oszacowano na podstawie świadczeń *Diagnostyka w programie leczenia mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej – 1 rok terapii* oraz *Diagnostyka w programie leczenia mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej – 2 i kolejny rok terapii* zgodnie z wyceną z *Zarządzenia programy lekowe*. Koszt tych świadczeń przedstawiony został w poniższej tabeli.

Tabela 30.

Koszt diagnostyki w Programie lekowym leczenia mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej (PLN)

Kod	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny (punkty)	Wycena punktu (PLN)	Koszt (PLN)	Średni koszt roczny (PLN)	Średni koszt półroczny (PLN)	Średni koszt na cykl (PLN)
5.08.08.0000121	Diagnostyka w programie leczenia mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej – 1 rok terapii	790	1	790,00	209,88*	104,94	52,47

Kod	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny (punkty)	Wycena punktu (PLN)	Koszt (PLN)	Średni koszt roczny (PLN)	Średni koszt półroczny (PLN)	Średni koszt na cykl (PLN)
5.08.08.0000122	Diagnostyka w programie leczenia mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej – 2 i kolejny rok terapii	195	1	195,00			

*Jako średnią przyjęto koszt diagnostyki w pierwszym roku wynoszący 790,00 PLN oraz koszt diagnostyki od drugiego do czterdziestego roku wynoszący 195,00 PLN

Całkowity koszt leczenia mielofibrozy uwzględniony w analizie podstawowej na cykl przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31.

Całkowity koszt leczenia mielofibrozy uwzględniony w analizie podstawowej na cykl (PLN)

Parametr	Całkowity koszt leczenia mielofibrozy na 13-tygodniowy cykl - perspektywa NFZ (PLN)
Koszt	63 884,39

Koszt w perspektywie płatnika publicznego jest tożsamy z kosztem w perspektywie wspólnej.

W przypadku chorych dyskontynuujących leczenie założono, iż koszt leczenia mielofibrozy będzie rozliczany analogicznie jak dla pozostałych chorych.

8.4. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia

Obciążenie allelem kinazy janusowej (*JAK2V617F*) jest kluczowym parametrem uwzględnionym w ramach modelu ekonomicznego. Wraz ze wzrostem poziomu obciążenia allelem *JAK2V617F* wzrasta ryzyko powikłań takich jak ostra białaczka szpikowa, zakrzepica czy mielofibroza. W związku z powyższym monitorowanie poziomu obciążenia allelem kinazy janusowej (*JAK2V617F*) u chorych na czerwienicę prawdziwą należy uznać za istotne.

W analizie podstawowej przyjęto, iż badanie poziomu obciążenia allelem kinazy janusowej (*JAK2V617F*) w ramieniu ropeginterferonu alfa-2b, hydroksymocznika oraz peginterferonu

alfa-2a odbywać się będzie w ramach okresowej oceny skuteczności leczenia. Założono, iż koszt związany z oceną skuteczności leczenia rozliczany będzie w ramach świadczenia *okresowa ocena skuteczności chemioterapii* na podstawie *Zarządzenia chemioterapia (c)*. Zgodnie z informacjami zawartymi w *Zarządzeniu chemioterapia (c)* oceny skuteczności stosowania chemioterapii należy dokonywać nie częściej niż raz w miesiącu oraz nie rzadziej niż raz na trzy miesiące. W związku z powyższym w wariantcie prawdopodobnym przyjęto częstotliwość oceny skuteczności leczenia wynoszącą 2 razy w cyklu 13-tygodniowym. Szczegóły dotyczące kosztu oceny skuteczności chemioterapii w ujęciu rocznym oraz cyklicznym przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32.

Całkowity koszt oceny skuteczności leczenia ropeginterferonem alfa-2b, hydroksymocznikiem oraz peginterferonem alfa-2a w ujęciu rocznym oraz cyklicznym (PLN)

Wariant	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wartość punktu (PLN)	Koszt (PLN)	Roczny koszt oceny skuteczności chemioterapii	Koszt oceny skuteczności chemioterapii na 13-tygodniowy cykl
prawdopodobny	okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	1,00	270,40	2 163,20	540,80

Z kolei w analizie wrażliwości przyjęto alternatywny sposób wyceny badania poziomu obciążenia allelem kinazy janusowej (*JAK2V617F*) dla poszczególnych ramion leczenia uwzględnionych w niniejszej analizie. Założono, iż testowanie *JAK2V617F* odbywać się będzie raz na 2 cykle (raz na pół roku). Koszt testowania *JAK2V617F* przyjęto zgodnie z wyceną kompleksowej diagnostyki genetycznej chorób nowotworowych na podstawie *Zarządzenia świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie*. Szczegóły kosztowe dotyczące testowania *JAK2V617F* przedstawione zostały w poniższej tabeli.

Tabela 33.

Koszt badania poziomu obciążenia allelem kinazy janusowej – wariant alternatywny (PLN)

Nazwa zakresu	Nazwa produktu	Wartość punktowa produktu rozliczeniowego	Wartość punktu (PLN)	Koszt (PLN)	Koszt testowania kinazy janusowej (JAK2V617F) na 13-tygodniowy cykl - perspektywa NFZ
badania genetyczne	kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych	532,51	1,00	532,51	266,26

Koszt w perspektywie płatnika publicznego jest tożsamy z kosztem w perspektywie wspólnej.

8.5. Koszt flebotomii

W ramach analizy podstawowej przyjęto, iż chorzy nie będą poddawani zabiegowi flebotomii. W przypadku I linii leczenia w analizie wrażliwości uwzględniono wykonywanie tego zabiegu u chorych leczonych w pierwszym roku analizy ekonomicznej. Założono, iż flebotomia będzie rozliczana w ramach świadczenia *Wenesekcja* zgodnie z wyceną z *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna*. Koszt tego świadczenia przedstawiony został w poniższej tabeli.

Tabela 34.

Koszt wenesekcji (PLN)

Kod procedury	Nazwa procedury	Kod produktu	Kod Grupy	Wartość punktowa	Wartość punktu (PLN)	Koszt (PLN)
38.94	Wenesekcja	5.31.00.0000057	Z57	297,00	1,00	297,00

Częstość wykonywania upustów krwi w ramieniu RoPeg oraz HU określono na podstawie badania *PROUD-PV*.

8.6. Całkowity koszt różniący

Ze względu na fakt, iż w różnych cyklach modelu oraz w zależności od stanów, w jakich przebywa chory całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne mogą się od siebie różnić, nie było możliwe tabelaryczne przedstawienie kosztów przypadających na cykl modelu.

9. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 35.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Parametry modelu					
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	min	0% dla kosztów i wyników zdrowotnych	W analizie wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa nieuwzględnienie stopy dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych.	Wytyczne AOTMiT
VAT	8%	n/d		n/d	Ustawa o refundacji
Marża hurtowa	5%	n/d		n/d	
Horyzont czasowy analizy (liczba lat)	40,00	min	10,00	W analizie wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa przyjęcie odpowiednio 10 oraz 20-letniego horyzontu czasowego.	Rozdział 7.4.
		alter	20,00		
Liczba dni w roku	364,00	n/d		n/d	Założenie
Próg opłacalności (PLN)	155 514	n/d		n/d	Obwieszczenie Prezesa GUS
Długość cyklu (liczba dni)	91,00	n/d		n/d	Założenie
Masa ciała chorych (kg)	72,51	n/d		n/d	Waga i nadwaga Polaków
Powierzchnia ciała chorych (m ²)	1,79	n/d		n/d	Sacco 2010
Początkowy wiek chorych (lata)	58	n/d		n/d	Badanie PROUD-PV
Udział kobiet w populacji chorych	53,54%	n/d		n/d	Badanie PROUD-PV

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Udział mężczyzn w populacji chorych	46,46%	n/d		n/d	
[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]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dawka hydroksymocznika (od 1 do 4 cyklu)	112 294,00 mg	min	55 874,00 mg	W analizie wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa przyjęcie minimalnej oraz maksymalnej wielkości dawki hydroksymocznika.	Badanie PROUD-PV
		max	168 714,00 mg		
	95 186,00 mg	min	57 330,00 mg		Badanie CONTINUATION-PV

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru		
Dawka hydroksymocznika (od 5 cyklu)		max	133 042,00 mg	W analizie wrażliwości analizowano jak na wyniki wpływa przyjęcie minimalnej oraz maksymalnej wielkości dawki hydroksymocznika.			
Dawka peginterferonu alfa-2a na cykl	1 170,00 µg	min	585,00 µg	W analizie wrażliwości testowano jak na wyniki wpływa przyjęcie minimalnej oraz maksymalnej wielkości dawki peginterferonu alfa-2a.	Lindgren 2018		
		max	1 755,00 µg				
Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo)							
Jakość życia w stanie obciążenia allelem JAK2V617F poniżej 50%	0,881	min	0,863	W analizie wrażliwości analizowano jak na wyniki wpływa przyjęcie granicznych wartości z 95% przedziału ufności.	Badanie PROUD-PV		
		max	0,898				
Jakość życia w stanie obciążenia allelem JAK2V617F powyżej 50%	0,876	min	0,858				
		max	0,893				
Jakość życia w stanie ostra białaczka szpikowa	0,720	min	0,569				
		max	0,849				
Jakość życia w stanie zakrzepica	0,700	min	0,680				
		max	0,719				
Jakość życia w stanie mielofibroza	0,732	min	0,702				
		max	0,761				
Parametry kosztowe							
CZN leku Besremi® (PLN) – wariant z RSS	██████	n/d				n/d	Dane dostarczone przez Wnioskodawcę
CZN leku Besremi® (PLN) – wariant bez RSS	██████	n/d		n/d			

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Jednorazowy koszt podania ropeginterferonu alfa-2b (PLN)		167,11		Różnica między analizą podstawową a analizą wrażliwości wynika z liczby podań leku dla których naliczany jest ten rodzaj kosztu. W analizie podstawowej koszt podania naliczany jest tylko 1 raz w pierwszym cyklu. W przypadku analizy wrażliwości koszt ten naliczany jest dla każdego podania ropeginterferonu alfa-2b.	Zarządzenie chemioterapie (a)
Koszt podania hydroksymocznika (PLN)	0,00	n/d		n/d	Założenie
Jednorazowy koszt podania peginterferonu alfa-2a (PLN)	167,11	n/d		n/d	Zarządzenie chemioterapie (a)
Jednorazowy koszt flebotomii (PLN)	0,00	max	297,00	W analizie wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie kosztu wykonywania flebotomii w pierwszym roku analizy ekonomicznej u chorych leczonych. Częstość wykonywania upustów krwi w ramieniu ropeginterferonu alfa-2b oraz hydroksymocznika określono na podstawie badania PROUD-PV.	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Badanie PROUD-PV
Koszt chemioterapie na cykl – ostra białaczka szpikowa (PLN)	1 709,77	min	1 439,37	Rozdział 8.3.1.1.	Rozdział 8.3.1.1.
		max	1 979,17		
Koszt przeszczepienia na cykl – ostra białaczka szpikowa (PLN)	██████████	████	██████████	Rozdział 8.3.1.2.	Rozdział 8.3.1.2.
		████	██████████		
Koszt opieki paliatywnej na cykl – ostra białaczka szpikowa (PLN)	5 474,76	n/d		n/d	Rozdział 8.3.1.3.

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Koszt leczenia zakrzepicy na cykl – pers. NFZ (PLN)	1 031,72	n/d		n/d	Rozdział 8.3.2.
Koszt leczenia zakrzepicy na cykl – pers. wspólna (PLN)	1 069,58	n/d		n/d	
Koszt leczenia mielofibrozy na cykl (PLN)	63 884,39	min	33 336,88	Rozdział 8.3.3.	Rozdział 8.3.3.
Koszt diagnostyki na cykl – chorzy leczeni (PLN)	540,80	min	266,26	W analizie wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie alternatywnej wyceny kosztu diagnostyki oszacowanej na podstawie Zarządzenia świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie.	Zarządzenia chemioterapia (c), Zarządzenia świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie
Koszt diagnostyki na cykl – chorzy dyskontynuujący leczenie (PLN)	■	n/d	n/d	n/d	Rozdział 8.4.

W modelu przyjęto założenia związane z modelowaniem kosztów i wyników zdrowotnych. Dla kluczowych założeń przeprowadzono analizę scenariuszy. Scenariusze analizy podstawowej oraz scenariusze analizy wrażliwości zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 36.
Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości

	Scenariusz podstawowy	Wrażliwość na koszt	Wrażliwość na efektywność	Wrażliwość na koszt i efektywność	Wrażliwość na koszt i efektywność (zmiękczone)
Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
Ciężar ciała	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
Wiek	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost

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

Tabela 39.

Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora

Koszt w perspektywie płatnika publicznego jest tożsamy z kosztem w perspektywie wspólnej.

Wartości inkrementalnych kosztów oraz cenę progową leku przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40.

Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz cena progowa leku

Wyniki w perspektywie płatnika publicznego są tożsame z wynikami w perspektywie wspólnej.

10.3. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności dla wyniku zdrowotnego QALY został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów klinicznych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta⁵. Parametry te określono w rozdziale 9.

⁵ przyjęto, że te 2 parametry mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów kosztowych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta. Parametry te określono w rozdziale 9.

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu w wariancie bez oraz z uwzględnieniem RSS.

Tabela 41.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem – I linia leczenia

[Redacted]						
[Redacted]						
[Redacted]						
[Redacted]						

Tabela 42.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem – II linia leczenia

[Redacted]						

[Redacted]						
[Redacted]						
[Redacted]						

10.4. Analiza CUR

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od peginterferonu alfa-2a w danym wskazaniu, obliczono współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) dla porównywanych schematów. Na tej podstawie oszacowano cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której współczynnik CUR wnioskowanej technologii medycznej jest nie wyższy od współczynnika CUR technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Wyniki analizy dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 43.
Wyniki analizy CUR – wersja z RSS

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

Tabela 44.
Wyniki analizy CUR – wersja bez RSS

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

11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów (analiza scenariuszy).

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 9.

11.1. Analiza wartości skrajnych

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności, minimalizacji kosztów oraz kosztów-konsekwencji, w przypadku wersji bez RSS i z uwzględnieniem RSS, zebrano w poniższych tabelach.

Tabela 49.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ropeginterferon alfa-2b vs peginterferon alfa-2a w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego

Na podstawie analizy wrażliwości dla I linii leczenia wnioskować można, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej, w wariantach bez RSS i z RSS) na wyniki analizy mają następujące parametry⁶:

[REDACTED]

[REDACTED]

Natomiast na podstawie analizy wrażliwości dla II linii leczenia wnioskować można, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej, w wariantach bez RSS i z RSS) na wyniki porównania ocenianych technologii medycznych mają następujące parametry⁷:

[REDACTED]

[REDACTED]

11.2. Analiza scenariuszy

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla dodatkowych scenariuszy uwzględnionych w niniejszej analizie.

⁶ Nie brano pod uwagę zmiany horyzontu czasowego analizy oraz nieuwzględnienia stóp dyskonta, ponieważ parametry mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników

⁷ Nie brano pod uwagę nieuwzględnienia stóp dyskonta, ponieważ parametr ten ma na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwia zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników

Wyniki przeprowadzonej analizy scenariuszy wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej, w wariancie bez RSS i z RSS) na wyniki porównania ocenianych technologii medycznych mają scenariusze uwzględniające:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości.

Typy danych wykorzystane w wielokierunkowej analizie wrażliwości wraz z rozkładami wykorzystanymi do modelowania zmienności, wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 57.
Rozkłady wykorzystane dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości

Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono tysiąc symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel).

12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

Średnie wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości (AWW) wykazały możliwość wystąpienia lepszych efektów zdrowotnych, przy wyższych kosztach, w porównaniu z analizą podstawową. Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatora przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 58.
Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości

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

12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

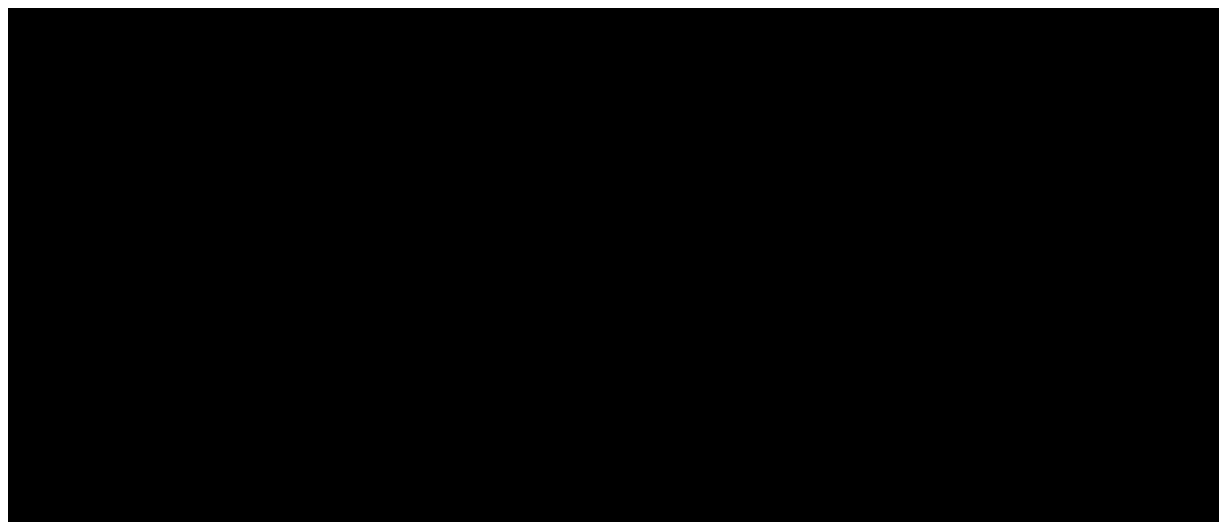
Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatora.

Na poniższym wykresie przedstawiono rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji. [REDACTED]



Rysunek 2.

[REDACTED]



13. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 11.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

13.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzono, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli.

W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. Rozważono następujące równanie:

- [REDACTED]

W ramach walidacji powyższe równanie zostało spełnione.

13.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji należy dokonać porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie odnaleziono analiz ekonomicznych, w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji. W związku z powyższym odstąpiono od wykonywania walidacji konwergencji.

13.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej należy dokonać oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań.

[REDACTED]

14. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.

Przyjęcie parametrów klinicznych (wiek, powierzchnia ciała) dla chorych odpowiednio na podstawie badania *PROUD-PV* oraz publikacji *Sacco 2010* związane jest to z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce. W przypadku masy ciała chorych, w ramach niniejszej analizy uwzględniono dane specyficzne dla populacji generalnej w Polsce. W oparciu o raport *Waga i nadwaga Polaków* uwzględniono średnią masę ciała dla chorych na poziomie 72,51 kg.

Do kategorii kosztowych uwzględnionych w I linii leczenia w ramach niniejszej analizy zaliczono: koszty leków podawanych w pierwszej linii leczenia, koszty przepisania i podania leku, koszty progresji choroby, koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia. Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszt leczenia zdarzeń niepożądanych uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. W przypadku porównania ropeginterferonu alfa-2b z peginterferonem alfa-2a jedynym kosztem różniącym jest koszt leków podawanych w drugiej linii leczenia.

Ograniczeniem w II linii leczenia jest brak dysponowania zespołami danych za pomocą których można byłoby porównać ropeginterferon alfa-2b z peginterferonem alfa-2a. Wynika to z faktu, iż w ramach przeprowadzonego w *Analizie klinicznej* przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań, które umożliwiłyby wykonanie porównania bezpośredniego lub pośredniego RoPeg vs Peg-IFN alfa-2a wykorzystując wspólne ramię komparatora – HU. Dlatego też w *Analizie klinicznej* porównanie interwencji badanej z Peg-IFN alfa-2a wykonane zostało poprzez opisowe zestawienie wyników z włączonych badań. Z kolei w *Analizie ekonomicznej* przeprowadzono porównanie techniką minimalizacji kosztów.

Zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 5.2. założono, iż ropeginterferon alfa-2b oraz hydroksymocznik mają w leczeniu dorosłych chorych na czerwienicę prawdziwą bez objawowej splenomegalii porównywalny profil bezpieczeństwa. Taki sam wniosek przyjęto dla porównania ropeginterferonu alfa-2b z peginterferonem alfa-2a w II linii leczenia.

W przypadku II linii leczenia (porównania ropeginterferonu alfa-2b z peginterferonem alfa-2a) przyjęto prawdopodobieństwo pozostania chorego w trakcie aktywnej terapii oraz prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań i zgonu analogiczne jak dla technologii wnioskowanej w I linii leczenia.

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 364,00 dni.

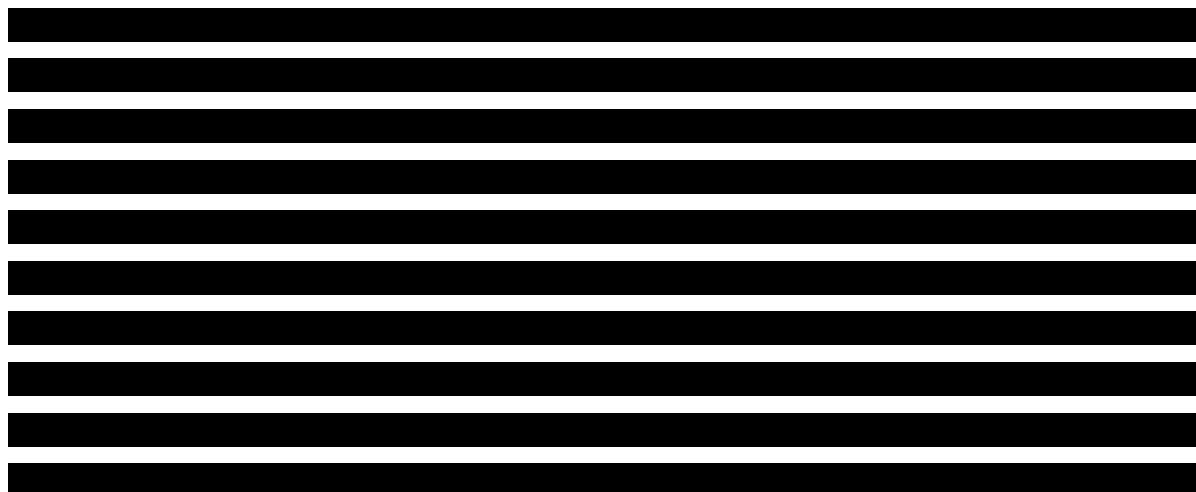
15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania ropeginterferonu alfa-2b względem hydroksymocznika w I linii leczenia w leczeniu dorosłych chorych na czerwienicę prawdziwą bez objawowej splenomegalii. Wykorzystano technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

Ze względu na niewykazanie istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a pegylowanym interferonem alfa-2a w II linii leczenia, zdecydowano o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej techniką minimalizacji kosztów, polegającą na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora przy braku różnic w wynikach zdrowotnych.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie *Średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych, danych refundacyjnych NFZ (a), (b), (c), Wykazu leków refundowanych* oraz odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy. Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnym horyzoncie czasowym.



[REDACTED]

Finansowanie ropeginterferonu alfa-2b u chorych przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu czerwienicy prawdziwej oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych z tą jednostką chorobową.

16. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 17.2. W przeglądzie nie włączono żadnych publikacji, prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

W analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości i scenariuszy, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu (dotyczy to zarówno wskaźnika opłacalności jakim jest ICUR jak i cen progowych wnioskowanej technologii medycznej).

Dla porównania RoPeg vs HU na podstawie analizy wrażliwości oraz scenariuszy stwierdzono, że w **perspektywie płatnika publicznego** największy wpływ na wartość współczynnika kosztów-użyteczności mają następujące parametry / scenariusze:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Z kolei w przypadku porównania RoPeg vs Peg-IFN alfa-2a na podstawie analizy wrażliwości stwierdzono, że w **perspektywie płatnika publicznego** największy wpływ na wysokość kosztu inkrementalnego mają następujące parametry:

[REDACTED]

[REDACTED]

Leki sieroce charakteryzują się wysokimi cenami ze względu na wysokie jednostkowe koszty rozwoju i badań w fazie wstępnej przypadające na chorego. Z jednej strony niewielka populacja osób kwalifikuje się do leczenia, a z drugiej strony producent ponosi wysokie koszty generowane przez obszar R&D. Rachunek ekonomiczny implikuje więc wysoką cenę terapii stosowanych w chorobach rzadkich. W przypadku analiz wykonywanych dla technologii stosowanych w chorobach ultrarzadkich należy spodziewać się zatem wyższych wartości współczynników kosztów-użyteczności niż w analizach dla technologii powszechnie stosowanych [Łanda 2009]. Tym samym, we wnioskowanym przypadku, nie należy oczekiwać wyników opłacalności mieszczących się poniżej progu opłacalności (definiowanego na poziomie równym trzykrotnej wartości PKB per capita za jednostkę efektu zdrowotnego). W innym przypadku dostęp chorych do skutecznego leczenia przy pomocy leków innowacyjnych może pozostać poważnie ograniczony.

17. Załączniki

17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione a priori w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** dorośli chorzy na czerwienicę prawdziwą bez objawów splenomegalii;
- **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *Case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

17.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania, zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 61.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	(Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D OR HUI OR "health utilities index")	80 609
#2	(Polycythemia Vera OR Polycythaemia Vera OR Primary polycythemia OR PV)	37 805
#3	#1 AND #2	186

Data ostatniego wyszukiwania: 27.11.2020

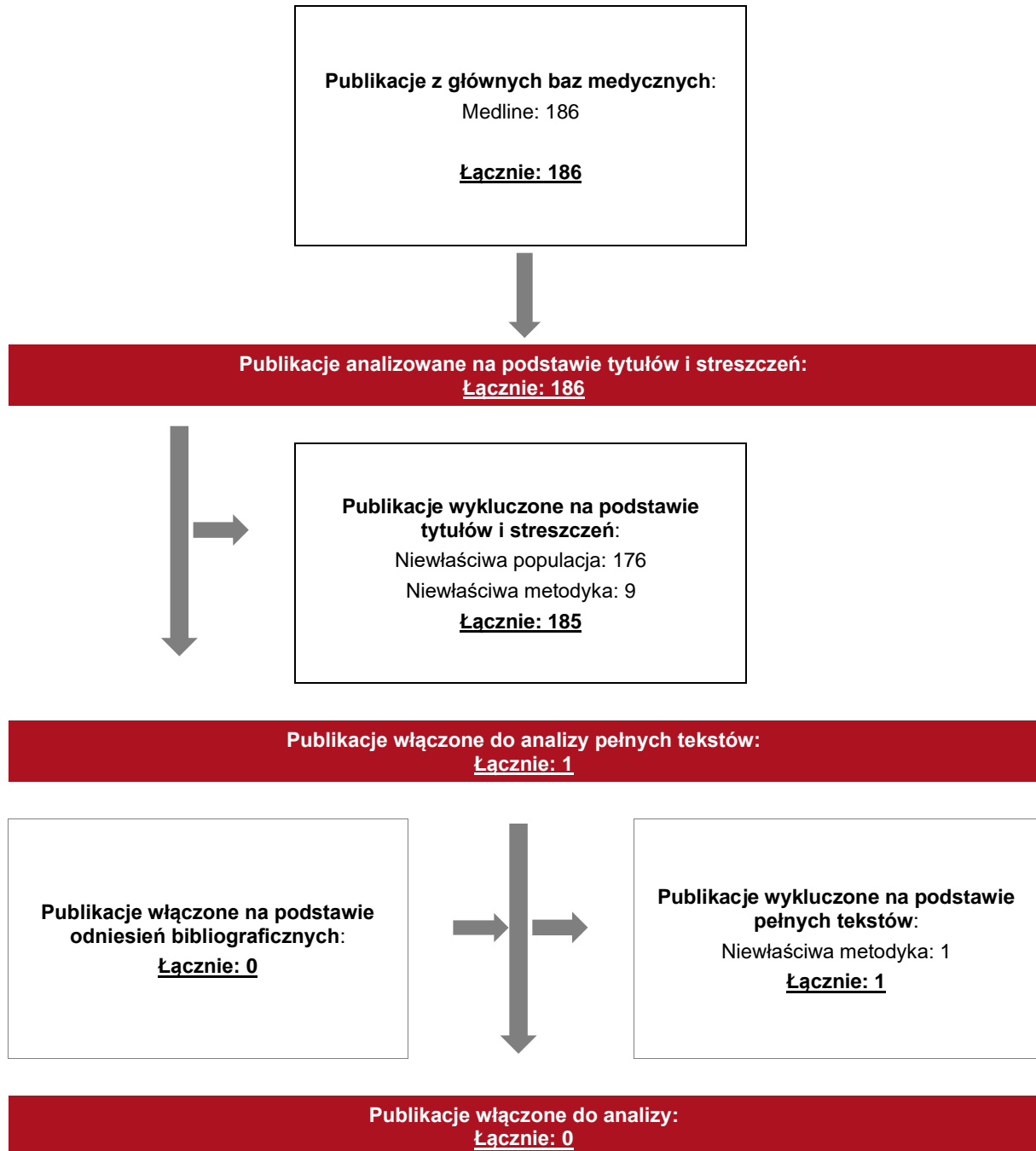
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

17.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 3.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej Medline odnaleziono łącznie 186 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 1 publikację. Po przeprowadzeniu selekcji pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnej publikacji do oceny jakości życia chorych.

17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym nie odnaleziono publikacji do oceny jakości życia chorych.

17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** dorośli chorzy na czerwienicę prawdziwą bez objawów splenomegalii;

- **interwencja:** ropeginterferon alfa-2b;
- **komparatory:** hydroksymocznik, pegylowany interferon alfa-2a;
- **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-żyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

17.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 62.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
1	("polycythemia" OR "polycythaemia" OR "polycythemas" OR "policythaemias" OR "rubra vera" OR "ruba vera" OR "osler-vaquez disease" OR "osler vaquez disease" OR "vaquez disease" OR "osler disease" OR "osler's disease" OR "erythremia" OR "erythraemia" OR "erythremias" OR "cryptogenic erythrocytemia" OR "myelopathic erythrocythemia" OR "splenomegalic erythrocythemia" OR "erythrocytosis megalosplenica" OR "morbus vaquez")	16 103	673
2	("besremi" OR "ropeginterferon" OR "ropegIFN" OR "AOP2014" OR "P1101" OR "pegylated-proline-interferon alpha-2b" OR "pegylated proline interferon alpha-2b" OR "peg-proline-interferon alpha-2b" OR "peg proline interferon alpha-2b" OR "peg-p-IFN-alpha-2b" OR "peg-p-IFN alpha-2b" OR "pegylated interferon alpha 2b" OR "pegylated-proline-interferon" OR "pegylated proline interferon" OR "peg-proline-interferon" OR "peg proline interferon" OR "peg-p-IFN" OR "peg-p-IFN")	3 854	164
3	#1 AND #2	38	19

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
4	("cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*)	1 403 499	96 072
5	#3 AND #4	0	0

Data ostatniego wyszukiwania: 27.11.2020

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane ze stosowaną interwencją. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 63.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyte w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie NICE
1	ropeginterferon alfa-2b	1
2	Besremi	0

Data ostatniego wyszukiwania: 27.11.2020

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanych komparatorów.

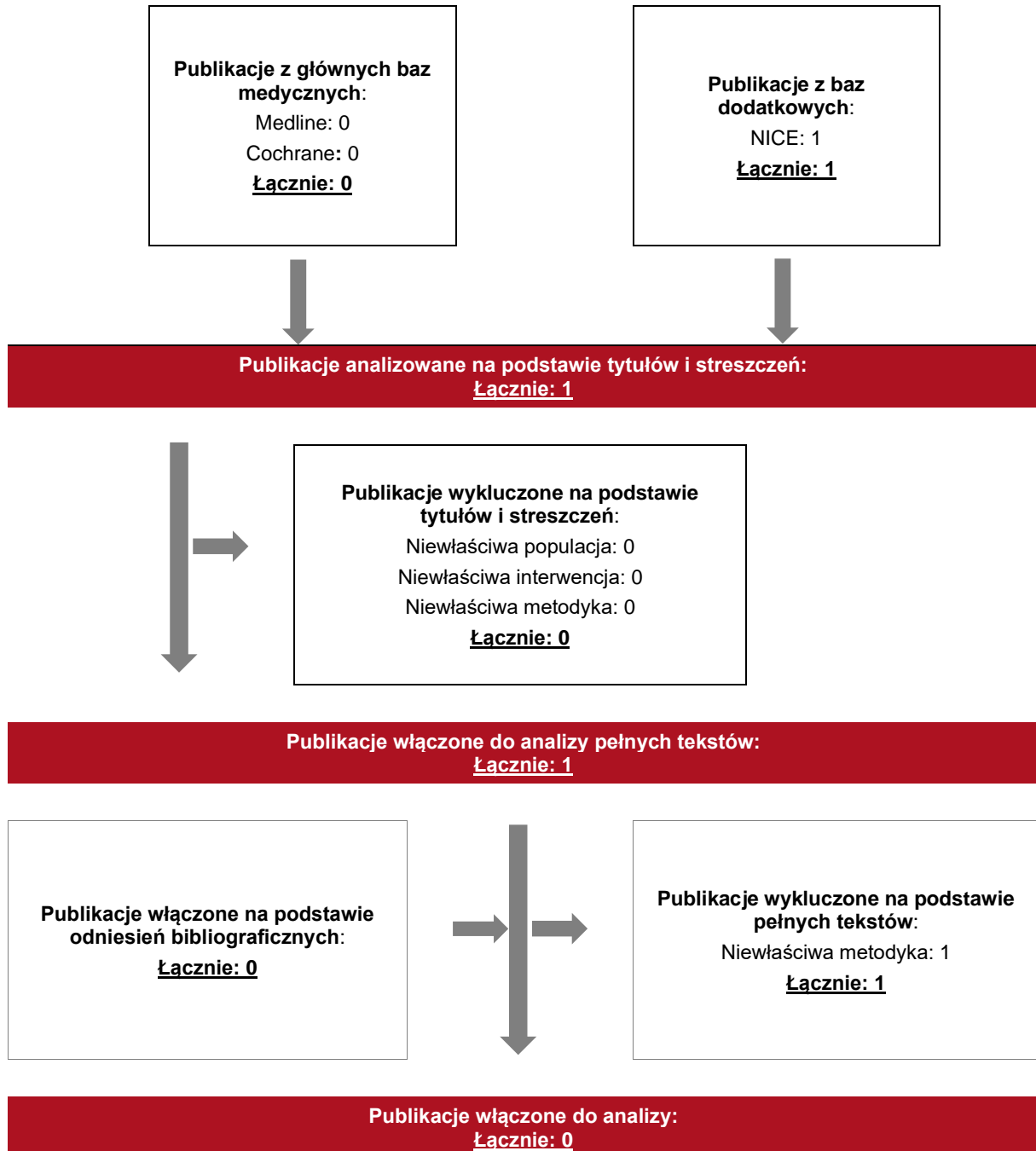
17.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 17.2.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 4.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 1 publikację w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 0 publikacji;
- w bazie Cochrane odnaleziono 0 publikacji;
- w bazie NICE odnaleziono 1 publikację.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnych publikacji, prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania ropeginterferonu alfa-2b w porównaniu z hydroksymocznikiem oraz peginterferonem alfa-2a w leczeniu dorosłych chorych na czerwienicę prawdziwą bez objawów splenomegalii.

17.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

W przypadku leku Besremi[®] nie są spełnione wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 *Ustawy o refundacji*. Nie ma to jednak żadnego wpływu na decyzję w zakresie kwalifikacji do wspólnej albo odrębnej grupy limitowej. Zapis punktu 1 („... w przypadku, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny”) dotyczy tylko sytuacji, w której lek zawierający daną substancję czynną jest już refundowany (ale jest to lek o innej drodze podania lub innej postaci farmaceutycznej niż lek wnioskowany). Zapisy punktu 3 dotyczą wyłącznie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia. Lek Besremi[®] nie jest środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia.

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że leku Besremi[®] nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

W przypadku rozpatrywania kwalifikacji leku Besremi[®] do wspólnej grupy limitowej z produktem leczniczym Hydroxycarbamid Teva[®] wskazać należy, że brak jest spełnionych wszystkich z powyżej wymienionych kryteriów. Dodatkowo lek Besremi[®] ma inną drogę podania niż Hydroxycarbamid Teva[®].

Mechanizmy działania ropeginterferonu alfa-2b oraz peginterferonu alfa-2a są do siebie zbliżone, jednak ze względu na odmienną budowę obu cząsteczek występują pewne różnice farmakokinetyczne (różny profil wchłaniania i wydalania leku – czas osiągnięcia maksymalnego czasu stężenia leku we krwi, okres półtrwania itd.), które mają wpływ na różnice w częstotliwości podawania obu leków. Nie potwierdzono istotnej statystycznie wyższości RoPeg nad Peg-IFN alfa-2a, jednak leczenie produktem leczniczym Besremi[®] może mieć potencjalny wpływ na poprawę jakości życia chorych ze względu na niższą częstotliwość podawania leku. Dodatkowo zgodnie z zapisami załącznika C.79 *Wykazu leków refundowanych*, stosowanie produktu leczniczego Pegasys[®] ograniczone jest do:

- chorych, którzy nie odpowiadają na leczenie hydroksymocznikiem lub mają objawy niepożądane;
- młodych chorych wysokiego ryzyka ze wskazaniami do leczenia cytoredukcyjnego;
- kobiet w ciąży z czerwienicą prawdziwą wymagających leczenia cytoredukcyjnego.

Produkt leczniczy Besremi® nie zawiera natomiast wskazanych wyżej ograniczeń.

Konkludując objęcie refundacją ropeginterferonu alfa-2b może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Besremi® do jednej z już istniejących grup limitowych, gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

17.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 64.

Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 10.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 11. – rozdział 12.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 17.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 10.2.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 10.1.
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatowego roku życia) jest równy wysokości prognozy opłacalności	TAK, rozdział 10.1.
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	TAK, rozdział 10.2.
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	TAK, rozdział 10.2.
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	TAK, rozdział 10.4.
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	TAK, rozdział 10.4.
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	TAK, rozdział 10.4.
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 9.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 14.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o badanie pierwotne użyteczności stanów zdrowia
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK, rozdział 9.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 9.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5. i 8, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	<p>Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

18. Spis tabel

Tabela 1. [REDACTED]	27
Tabela 2. [REDACTED]	29
[REDACTED]	31
Tabela 4. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	36
Tabela 5. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej.....	39
Tabela 6. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN).....	40
Tabela 7. Koszt za 1 mg hydroksymocznika (PLN).....	40
Tabela 8. Wycena peginterferonu alfa-2a za 1 µg (PLN)	41
Tabela 9. Podsumowanie kosztu cytarabiny i daunorubicyny (PLN).....	43
Tabela 10. Całkowity koszt oceny skuteczności leczenia związany ze stosowaniem cytarabiny w skojarzeniu z daunorubicyną w ujęciu rocznym oraz cyklicznym (PLN).....	44
Tabela 11. Podsumowanie kosztów związanych z chemioterapią w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (PLN).....	44
Tabela 12. Koszty przeszczepienia komórek krwiotwórczych (PLN).....	45
Tabela 13. Koszty badania zgodności tkankowej (PLN)	46
Tabela 14. Koszty związane z poszukiwaniem dawcy niespokrewnionego oraz dawcy haploidentycznego (PLN)	46
Tabela 15. Liczba hospitalizacji przy ostrej białaczce szpikowej w 2018 oraz odsetki chorych z AML w zależności od rodzaju dawcy przeszczepu.....	46
Tabela 16. Podział przeszczepień ze względu na rodzaj dawcy	47
Tabela 17. Koszt wizyt ambulatoryjnych po HSCT (PLN)	47

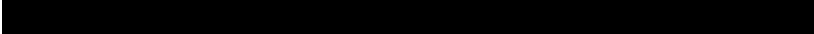

Tabela 18. Częstość wizyt po HSCT	48
Tabela 19. Podsumowanie kosztów wizyt ambulatoryjnych po HSCT	49
Tabela 20. Koszty GvHD (PLN).....	51
Tabela 21. Podsumowanie kosztów związanych z przeszczepieniem szpiku kostnego (PLN).....	52
Tabela 22. Koszty leczenia ostrej białaczki szpikowej na cykl (PLN)	53
Tabela 23. Dawkowanie heparyny i acenokumarolu.....	54
Tabela 24. Średni dzienny koszt heparyn oraz acenokumarolu	54
Tabela 25. Koszt stosowania heparyn w skojarzeniu z acenokumarolem.....	55
Tabela 26. Koszt leczenia heparynami w warunkach ambulatoryjnych na cykl (PLN).....	55
Tabela 27. Całkowity koszt leczenia zakrzepicy na 1 cykl (PLN)	56
Tabela 28. Charakterystyka uwzględnionych w niniejszej analizie prezentacji leku Jakavi®	56
Tabela 29. Koszt stosowania ruksolitynibu uwzględniony w analizie podstawowej na cykl (PLN).....	56
Tabela 30. Koszt diagnostyki w <i>Programie lekowym leczenia mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej</i> (PLN).....	57
Tabela 31. Całkowity koszt leczenia mielofibrozy uwzględniony w analizie podstawowej na cykl (PLN).....	58
Tabela 32. Całkowity koszt oceny skuteczności leczenia ropeginterferonem alfa-2b, hydroksymocznikiem oraz peginterferonem alfa-2a w ujęciu rocznym oraz cyklicznym (PLN).....	59
Tabela 33. Koszt badania poziomu obciążenia allelem kinazy janusowej – wariant alternatywny (PLN)	60
Tabela 34. Koszt wenesekcji (PLN).....	60

Tabela 35. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	63
Tabela 36. Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości	68
Tabela 37. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora.....	70
Tabela 38. Inkrementalne wartości QALY, kosztów, wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności oraz inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności i cena progowa leku.....	72
Tabela 39. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora.....	73
Tabela 40. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz cena progowa leku	73
Tabela 41. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem – I linia leczenia.....	75
Tabela 42. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem – II linia leczenia.....	75
Tabela 43. Wyniki analizy CUR – wersja z RSS	77
Tabela 44. Wyniki analizy CUR – wersja bez RSS	77
Tabela 45. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ropeginterferon alfa-2b vs hydroksymocznik w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego ...	80
Tabela 46. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ropeginterferon alfa-2b vs hydroksymocznik w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego	82
Tabela 47. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ropeginterferon alfa-2b vs hydroksymocznik w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej.....	84

Tabela 48. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ropeginterferon alfa-2b vs hydroksymocznik w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej.....	86
Tabela 49. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ropeginterferon alfa-2b vs peginterferon alfa-2a w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego ...	89
Tabela 50. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ropeginterferon alfa-2b vs peginterferon alfa-2a w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego	89
Tabela 51. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ropeginterferon alfa-2b vs peginterferon alfa-2a w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej.....	90
Tabela 52. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ropeginterferon alfa-2b vs peginterferon alfa-2a w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej.....	91
Tabela 53. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania ropeginterferon alfa-2b vs hydroksymocznik – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego	93
Tabela 54. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania ropeginterferon alfa-2b vs hydroksymocznik – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego	94
Tabela 55. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania ropeginterferon alfa-2b vs hydroksymocznik – wersja z RSS w perspektywie wspólnej	96
Tabela 56. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania ropeginterferon alfa-2b vs hydroksymocznik – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej	98
Tabela 57. Rozkłady wykorzystane dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości	102
Tabela 58. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości.....	102

Tabela 59. Wyniki walidacji wewnętrznej – I linia leczenia	105
Tabela 60. Wyniki walidacji wewnętrznej – II linia leczenia	106
Tabela 61. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	115
Tabela 62. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	118
Tabela 63. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyte w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	119
Tabela 64. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	123

19. Spis rysunków

Rysunek 1. 25
Rysunek 2. 103
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	116
Rysunek 4. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.....	120

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Di Veroli 2018	Di Veroli A., Buccisano F., Andriani A. i in., <i>Prognostic factors for thrombosis-free survival and overall survival in polycythemia vera: A retrospective analysis Of 623 PTS With long follow-up</i> , Leukemia Research, 2018; 69:18-23
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , PloS Med 2009, 6 (7)
Drummond 2003	Drummond M., <i>Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia</i> , Gdańsk 2003, rozdział 8 str. 260-264
Finazzi 2005	Finazzi G., Caruso V., Marchioli R. i in., <i>Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study</i> , Blood, 2005, 105(7): p. 2664-70
Hultcrantz 2018	Hultcrantz M., Bjorkholm M., Dickman P.W. i in., <i>Risk for Arterial and Venous Thrombosis in Patients With Myeloproliferative Neoplasms: A Population-Based Cohort Study</i> , Ann Intern Med, 2018, 168(5): p. 317-325
Informator o umowach NFZ	NFZ, <i>Informator o umowach</i> , https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search
Juliusson 2009	Juliusson G., Antunovic P., Derolf Å. i in., <i>Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry</i> , Blood, 2009; 113:4179-4187
Kennedy 2013	Kennedy J.A., Atenafu E.G., Messner H.A. i in., <i>Treatment outcomes following leukemic transformation in Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms</i> , Blood, 2013; 121(14):2725-2733
Konkurs ofert 2020 (Poltransplant)	Konkurs ofert na realizację świadczeń zdrowotnych w okresie 1.04.2020 – 31.03.2021r. w zakresie: Poszukiwania i dobór niespokrewnionych i/lub haploidentycznych dawców komórek krwiotwórczych. Dostęp: http://bip.poltransplant.org.pl/userfiles/file/Konkursy2020/Alogeniczny/OGLOSZENIE_wyniku_konkursu_2020_2021.pdf
Lancman 2018	Lancman G., Brunner A., Hoffman R. i in., <i>Outcomes and predictors of survival in blast phase myeloproliferative neoplasms</i> , Leukemia Research, 2018; 70:49-55
Lindgren 2018	Lindgren M., Samuelsson J., Nilsson L. i in., <i>Genetic variation in IL28B (IFNL3) and response to interferon-alpha treatment in myeloproliferative neoplasms.</i> , Eur J Haematol. 2018; 100(5): 419-425
Łanda 2009	Łanda K., <i>Pricing, Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka</i> , Wydawnictwo CEESTAHC, Kraków/Warszawa 2009, str. 244-258
Marchioli 2005	Marchioli R., Finazzi G., Landolfi R. i in., <i>Vascular and Neoplastic Risk in a Large Cohort of Patients With Polycythemia Vera</i> , Journal of Clinical Oncology, 2005; 23(10):2224-2232
Masarova 2017	Masarova L., Bose P., Daver N. i in., <i>Patients with post-essential thrombocythemia and post-polycythemia vera differ from patients with primary myelofibrosis</i> , Leukemia Research, 2017; 59:110-116
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016–2018
Orlewska 1999	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Passamonti 2005	Passamonti F., Rumi E., Arcaini L. i in., <i>Leukemic transformation of polycythemia vera: a single center study of 23 patients</i> , Cancer, 2005; 104(5):1032-6
Passamonti 2010	Passamonti F., Rumi E., Pietra D. I in., <i>A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: the impact of JAK2 (V617F) allele burden and leukocytosis on fibrotic or leukemic disease transformation and vascular complications</i> , Leukemia, 2010, 24(9): p. 1574-9
Passamonti 2017	Passamonti F., Giorgino T., Mora B. i in., <i>A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis</i> , Leukemia, 2017; 31(12):2726-2731
Poltransplant 2018	Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji „Poltransplant”. Archiwum Biuletynów. Dostęp: http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2_28_2019.pdf
Program lekowy leczenia mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej	Program lekowy „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej” (ICD-10 D47.1) regulowany załącznikiem B.81 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020 r.
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Sacco 2010	Sacco J.J., Botten J., Macbeth F. i in., <i>The Average Body Surface Area of Adult Cancer Patients in the UK: A Multicentre Retrospective Study</i> , Public Library of Science ONE, 2010, 5(1): p. 1-6
Sprawozdanie NFZ za II kwartał 2020 r.	Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2020 roku, https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-112020iv,6543.html
Sprawozdanie NFZ za IV kwartał 2020 r.	Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 roku, https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52021iv,6555.html
Statystyki JGP	Strona internetowa NFZ zawierająca dane dotyczące poszczególnych grup JGP: https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a
Średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do listopada 2020 r.
Tablice trwania życia	Główny Urząd Statystyczny, <i>Trwanie życia w 2019 r.</i> , https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2019-roku,2,14.html
Tefferi 2013	Tefferi, A., Rumi E., Finazzi G. i in., <i>Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study</i> , Leukemia, 2013, 27(9): p. 1874-81
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Vannucchi 2007	Vannucchi A.M., et al., <i>Prospective identification of high-risk polycythemia vera patients based on JAK2(V617F) allele burden</i> , Leukemia, 2007, 21(9): p. 1952-9
Waga i nadwaga Polaków	Wyniki badań ankietowych na temat: <i>Waga i nadwaga Polaków</i> , Estymator 2006
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Wytyczne profilaktyki i leczenia żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej	Łapaciuk S., Zawilska K., Torbicki A. i in., <i>Wytyczne profilaktyki i leczenia żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej</i> , Suplement do nr 5 (135) 2002 Medycyny Praktycznej
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie chemioterapia (a)	Zarządzenie nr 24/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
Zarządzenie chemioterapia (b)	Zarządzenie nr 56/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 kwietnia 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
Zarządzenie chemioterapia (c)	Zarządzenie nr 180/2019/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie nr 97/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 2 lipca 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
Zarządzenie opieka paliatywna i hospicyjna	Zarządzenie nr 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 16 października 2020 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
Zarządzenie świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie	Zarządzenie Nr 167/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 listopada 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie
Zaucha 2007	Zaucha J.M., Dytfeld D., Rokicka M. i in., <i>Nowe kryteria rozpoznania i klasyfikacji przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi – raport z Warsztatów Transplantologicznych Warszawa 2006</i> , Acta Haematologica Polonica, 2007; 38(1):91-105
Badania włączone do analizy	
Dane od Wnioskodawcy 2018	dane otrzymane od Wnioskodawcy

Publikacja/Źródło danych	Referencje
EMA 2018	European Medicines Agency, <i>Assessment report, Besremi (international non-proprietary name: ropeginterferon alfa-2b)</i> , 13 December 2018, EMA/11025/2019, Committee for Medicinal Products for Human Use
Gisslinger 2020	Gisslinger H., Klade C., Georgiev P. i in., <i>Ropeginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythaemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV) a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study</i> , Lancet Haematol 2020, 7:2196-208