



IGNORANTIA NOCET

Inrebic[®] (fedratynib) w leczeniu dorosłych chorych z mielofibrozą pierwotną oraz mielofibrozą wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej

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:
Bristol-Myers Squibb Sp. z o. o.

Warszawa, 23.12.2021

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

Autorzy	Wykonywane zadania
<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<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
<p>[Redacted]</p>	<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 Bristol-Myers Squibb Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	9
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	13
2. Strategia analityczna.....	14
3. Perspektywa	14
4. Horyzont czasowy	15
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	15
5.1 Skuteczność kliniczna	15
5.2 Profil bezpieczeństwa.....	16
6. Technika analityczna.....	17
6.1 Chorzy wcześniej nieleczeni JAK.....	17
6.2 Chorzy wcześniej leczeni RUX.....	18
7. Modelowanie.....	19
7.1 Struktura modelu.....	19
7.2 Warianty danych wykorzystywanych w analizie.....	23
7.2.1 Rozbicie czasu do dyskontynuacji leczenia	23
7.3 Prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie	24
7.3.1 Chorzy wcześniej nieleczeni JAK	25
7.3.2 Chorzy wcześniej leczeniu RUX.....	27
7.4 Prawdopodobieństwa zgonu	29

7.4.1	Chorzy wcześniej nieleczeni JAK	29
7.4.2	Chorzy wcześniej leczeni RUX.....	33
7.5	Czas do dyskontynuacji leczenia.....	41
7.5.1	Chorzy wcześniej nieleczeni JAK	41
7.5.2	Chorzy wcześniej leczeni RUX.....	48
7.6	Odsetek chorych przechodzących na BSC po JAK	52
7.7	Jakość życia w modelu.....	52
7.7.1	Analiza użyteczności z badania JAKARTA i JAKARTA-2	55
7.7.2	Korekta użyteczności związana z wiekiem	58
7.7.3	Obniżka użyteczności związana ze zdarzeniami niepożądanymi	58
7.8	Dyskontowanie.....	59
8.	Analiza kosztów.....	60
8.1	Koszt leków	61
8.1.1	Fedratynib	61
8.1.2	Ruksolitynib.....	63
8.2	Koszt BAT	66
8.3	Koszty przepisania i podania leków.....	67
8.4	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	68
8.5	Koszty leczenia wspomagającego.....	69
8.6	Koszt leczenia paliatywnego	70
8.7	Koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego	71

8.8	Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia	71
8.9	Koszt suplementacji tiaminy	72
8.10	Całkowity koszt różniący	73
9.	Założenia i dane wejściowe	75
10.	Wyniki analizy	81
10.1	Analiza podstawowa	81
10.1.1	Chorzy wcześniej nieleczeni JAK	81
10.1.2	Chorzy wcześniej leczeni RUX	82
10.2	Zestawianie kosztów i konsekwencji	83
11.	Jednokierunkowa analiza wrażliwości	88
12.	Wielokierunkowa analiza wrażliwości	89
12.1	Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej	90
12.2	Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	91
13.	Walidacja modelu	92
14.	Ograniczenia i założenia	95
15.	Podsumowanie i wnioski końcowe	97
16.	Dyskusja	98
17.	Załączniki	99
17.1	Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	99
17.1.1	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	99
17.1.2	Strategia wyszukiwania	100

17.1.3 Selekcja badań.....	101
17.1.4 Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	103
17.1.5 Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	103
17.2 Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	103
17.2.1 Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	103
17.2.2 Strategia wyszukiwania	104
17.2.3 Selekcja badań.....	104
17.2.4 Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	107
17.2.5 Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	107
17.3 Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.	108
17.4 Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	109
17.5 Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości	112
18. Spis tabel	159
19. Spis rysunków	165
20. Bibliografia.....	168

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AIC	ang. <i>Akaike Information Criterion</i> – kryterium informacyjne Akaike
AKL	analiza kliniczna
AML	ang. <i>acute myeloid leukemia</i> – ostra białaczka szpikowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna AOTMiT
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
BAT	ang. <i>best available therapy</i> – najlepsza dostępna terapia
BIC	ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> – Bayesowskie kryterium informacyjne
BSA	ang. <i>body surface area</i> – parametr wskazujący odsetek powierzchni skóry zajętej chorobą
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CEAC	ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> – krzywe opłacalności kosztowej
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
DIPSS	ang. <i>Dynamic International Prognostic Scoring System</i> – skala prognostyczna dla mielofibrozy powstałej wskutek transformacji z czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej
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 wg skali analogowej
FED	fedratynib
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – współczynnik hazardu
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IPSS	ang. <i>International Prognostic Scoring System</i> – międzynarodowa skala prognostyczna dla pierwotnej mielofibrozy
ITT	ang. <i>intent-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
JAK	ang. <i>Janus activated kinases</i> – inhibitor kinazy janusowej

Skrót	Rozwinięcie
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KKcz	koncentrat krwinek czerwonych
KM	Kaplana-Meiera
MF	Mielofibroza
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d lub n.d.	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	Placebo
PLN	polski złoty
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
R&D	ang. <i>research and development</i> – badanie i rozwój
RPSFT	ang. <i>rank preserving structural failure time model</i> -
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
RUX	ruksolitynib
TTD	ang. <i>time-to-treatment discontinuation</i> – czas do przerwania leczenia
TSS	ang. <i>Total Symptom Score</i> – całkowita ocena nasilenia objawów
SVR	ang. <i>spleen volume reduction</i> – zmniejszenie objętości śledziony

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce fedratynibu (Inrebic®) w leczeniu powiększenia śledziony związanego z chorobą lub objawami występującymi u dorosłych pacjentów z włóknieniem szpiku. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią:

- chorzy z pierwotnym włóknieniem szpiku (znanym także jako przewlekłe idiopatyczne włóknienie szpiku),
- chorzy z włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą,
- chorzy z włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną u pacjentów,

którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorem kinazy janusowej (JAK) lub byli leczeni ruksolitynibem (RUX), z grupy ryzyka pośredniego-2 lub wysokiego według skali IPSS/DIPSS.

METODYKA

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

Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Inrebic® obejmuje pacjentów wcześniej nieleczonych JAK oraz wcześniej leczonych RUX. Zgodnie z *Analizą problemu decyzyjnego*, w populacji chorych wcześniej nieleczonych JAK komparatorem dla technologii wnioskowanej jest ruksolitynib, natomiast w populacji chorych wcześniej leczonych RUX komparatorem jest najlepsze dostępne leczenie (BAT - ang. *best-available therapy*).

Do oceny opłacalności stosowania fedratynibu względem RUX wykonano analizę minimalizacji kosztów polegającą na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora przy braku różnic w wynikach zdrowotnych. Do oceny opłacalności stosowania fedratynibu względem BAT wykonano natomiast analizę użyteczności kosztów, której 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 następujących badań: JAKARTA, JAKARTA-2, COMFORT-I, COMFORT-II, *PERSIST-2*, *SIMPLIFY-2* oraz *Schain 2019*. Ponadto wykorzystano dane *Haematological Malignancy Research Network*, które również zostały zaprezentowane w ramach *Analizy klinicznej*.

Dodatkowo, 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 ruksolitynibu, obliczono wartości współczynników kosztów-użyteczności (CUR) dla tych interwencji oraz cenę netto leku Inrebic®, przy której koszt stosowania fedratynibu jest nie wyższy niż koszt stosowania ruksolitynibu.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory 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 i w kolejnych liniach leczenia), koszty przepisania i podania leków, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia wspomagającego, koszty leczenia paliatywnego, koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego oraz koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Wnioskodawcę umowy podziału ryzyka. 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 w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

WYNIKI

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CMA) dla FED vs RUX

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS

[Redacted content]

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla FED vs BAT

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS

[Redacted content]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Fedratynib jest pierwszą alternatywą dla ruksolitynibu w leczeniu chorych na mielofibrozę wcześniej nieleczonych inhibitorem JAK i jednocześnie jest pierwszą terapią dedykowaną chorym na mielofibrozę po niepowodzeniu leczenia ruksolitynibem. [Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

Finansowanie fedratynibu przyczyni się do poprawy sytuacji chorych z mielofibrozą, ukształtuje nowy standard postępowania terapeutycznego oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce fedratynibu (Inrebic®) w leczeniu powiększenia śledziona związanego z chorobą lub objawów występujących u dorosłych chorych z pierwotnym włóknieniem szpiku (znanym także jako przewlekłe idiopatyczne włóknienie szpiku); z włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą; z włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, w szczególności z grupy ryzyka pośredniego-2 lub wysokiego, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorem kinazy janusowej (JAK) lub byli leczeni ruksolitynibem.

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

Populacja:

- Dorośli chorzy z pierwotnym włóknieniem szpiku (znanym także jako przewlekłe idiopatyczne włóknienie szpiku); z włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą; z włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną, spełniający kryteria włączenia do programu lekowego, **w szczególności z grupy ryzyka pośredniego-2 lub wysokiego**, którzy:
 - nie byli wcześniej leczeni inhibitorem kinazy janusowej (JAK),
 - byli leczeni ruksolitynibem,

Interwencja:

- fedratynib (FED).

Komparatory:

- w populacji chorych nie leczonych inhibitorem JAK:
 - ruksolitynib (RUX)
- w populacji chorych leczonych ruksolitynibem:
 - BAT

Wyniki:

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

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji stosowanych w leczeniu dorosłych chorych z mielofibrozą pierwotną oraz mielofibrozą wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej [*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 dla fedratynibu uwzględniono wyniki badań klinicznych JAKARTA i JAKARTA-2. Ocenę opłacalności stosowania FED w porównaniu z RUX w populacji chorych wcześniej nieleczonych JAK oparto na wynikach porównania pośredniego danych z badań JAKARTA oraz COMFORT-I i COMFORT-II. Ocenę opłacalności FED w porównaniu z BAT w populacji chorych wcześniej leczonych RUX przeprowadzono w oparciu o wyniki porównania danych z badań *PERSIST-2* i *SIMPLIFY-2*, a także badania Schein 2019 i danych Haematological Malignancy Research Network.

Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym 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 uwzględniono punkt końcowy w postaci czasu przeżycia całkowitego, w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Na podstawie analizy danych dotyczących przeżycia całkowitego chorych przyjęto, że 36-letni horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej – rozdział 7.1.

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1 Skuteczność kliniczna

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo fedratynibu względem ruksolitynibu oraz BAT w leczeniu dorosłych chorych z mielofibrozą pierwotną oraz mielofibrozą wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej.

W celu porównania fedratynibu i ruksolitynibu wykonano porównanie pośrednie metodą Buchera.

Zgodnie z *analizą kliniczną*, w kontekście analizowanego problemu zdrowotnego kluczowe znaczenie w ocenie skuteczności ma ocena efektów zdrowotnych związanych ze zmniejszeniem objętości śledziony oraz zmniejszeniem nasilenia objawów choroby.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak różnic pomiędzy FED i RUX w zakresie wpływu na częstość występowania odpowiedzi na leczenie definiowanej jako zmniejszenie objętości śledziony lub zmniejszenie nasilenia objawów choroby.

Ze względu na brak dostępności odpowiednich danych liczbowych nie jest możliwe wykonanie porównania pośredniego dla czasu przeżycia całkowitego i czasu do przerwania terapii, jednak możliwe jest odniesienie danych z krzywych Kaplana-Meiera dla interwencji i komparatora. Wnioski w zakresie przeżycia całkowitego i czasu do przerwania terapii dla ekstrapolowanych krzywych dla FED i RUX zostaną przedstawione w ramach analizy ekonomicznej.

Ze względu na fakt, że badanie *JAKARTA-2* jest jednoramienne, nie było możliwości wykonania porównania pośredniego z BAT przez wspólną referencję, dlatego zdecydowano o wykonaniu zestawienia wyników dla FED z wynikami BAT.

W odniesieniu do zmniejszenia objętości śledziony (SVR – *ang. spleen volume reduction*) $\geq 35\%$, w zależności od analizowanej subpopulacji odnotowywano ją u 24,7% do 28,3% chorych, natomiast u chorych stosujących BAT wynosiła ona 3-5,8%.

W zakresie zmniejszenia nasilenia objawów choroby (TSS – *ang. Total Symptom Score* o $\geq 50\%$), wystąpiło ono u 23,5-25% chorych leczonych FED oraz 5,9% do 15,2% stosujących BAT.

Z kolei dla punktu końcowego definiowanego jako zmniejszenie objętości śledziony lub nasilenia objawów choroby, jego wystąpienie odnotowano u 40,7-43,3% chorych leczonych FED. Wyniki dla BAT oszacowano w 2 wariantach: minimalnym oraz maksymalnym. W wariacie minimalnym uznano, że liczba chorych z odpowiedzią będzie równa wyższemu z wyników dla SVR lub TSS, natomiast w wariacie maksymalnym przyjęto, że będzie to suma wyników dla SVR i TSS. Tym samym w wariacie minimalnym odpowiedź w grupie BAT wynosiła od 5,8% do 15,2% a w wariacie maksymalnym od 11,5% do 18,2%.

Wszystkie wyniki wskazują na znaczną korzyść kliniczną u chorych stosujących FED w porównaniu z BAT.

5.2 Profil bezpieczeństwa

W ramach przeprowadzonych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy FED i RUX dla częstości występowania zgonów.

W zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3. lub 4. dla większości z nich nie wykazano różnic pomiędzy grupami. Dla częstości występowania bólu brzucha o takim nasileniu wykazano przewagę FED, jednak należy odnotować znaczące różnice w częstości występowania tego punktu końcowego w grupach kontrolnych co może wpływać na wiarygodność uzyskiwanych wyników.

Dla częstości występowania biegunki, wymiotów i nudności oraz bólu brzucha o dowolnym stopniu nasilenia wykazano przewagę RUX, natomiast dla częstości występowania zmęczenia o dowolnym stopniu nasilenia wykazano przewagę FED.

Zestawienie wyników dla porównania FED względem BAT w populacji stosującej wcześniej inhibitory JAK wykonano w dwóch wariantach.

Pierwszy z nich obejmował zestawienie wyników z badania *JAKARTA-2* i *SIMPLIFY-2* bazujące na danych z pełnej populacji chorych (z uwagi na poziom ryzyka) z badania *JAKARTA-2*.

Drugie zestawienie dotyczyło wyłącznie wyników dla populacji z ryzykiem pośrednim-2 i wysokim.

Analiza dla populacji ogólnej wykazała, że zdarzenia niepożądane oraz ciężkie zdarzenia niepożądane występowały częściej u chorych stosujących FED w porównaniu z BAT. W przypadku poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych znacznie częściej u chorych stosujących FED raportowano występowanie niedokrwistości o ciężkim nasileniu, biegunki, nudności, świądu o łagodnym nasileniu. Co istotne dla większości zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu (stopień 3. lub 4.) nie odnotowano znaczących różnic pomiędzy FED i BAT.

Wnioski o porównywalnym profilu bezpieczeństwa w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych o stopniu 3. lub 4. potwierdzają dane dla wyselekcjonowanej populacji chorych z ryzykiem pośrednim-2 i wysokim.

6. Technika analityczna

6.1 Chorzy wcześniej nieleczeni JAK

W przypadku porównania w populacji chorych wcześniej nieleczonych JAK w analizie porównano technologię wnioskowaną z ruksolitynibem. Wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego w *Analizie klinicznej* wskazują na brak różnic pomiędzy FED i RUX w zakresie wpływu na częstość występowania odpowiedzi na leczenie definiowanej jako zmniejszenie objętości śledziony lub zmniejszenie nasilenia objawów choroby. Dodatkowo, z przeprowadzonego modelowania efektów zdrowotnych wynika, że różnice w osiągniętych QALY w ramieniu interwencji i komparatora są niewielkie, co dowodzi równorzędności

terapeutycznej obu technologii. W tej sytuacji zgodnie z § 5 ust. 3 i 4 *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* dopuszczalne jest oszacowanie różnic pomiędzy kosztami stosowania obu technologii oraz przedstawienie kalkulacji ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica ta, jest równa zero. W związku z powyższym w analizie ekonomicznej zastosowano technikę **analityczną minimalizacji kosztów**. Należy podkreślić, że przyjęcie tej techniki jest podejściem konserwatywnym, gdyż różnica w QALY jest dodatnia na korzyść fedratynibu.

W ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej nad ruksolitynibem. Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, obliczono wartości współczynników kosztów-użyteczności (CUR), tj. koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY) dla wnioskowanej technologii oraz komparatora.

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

6.2 Chorzy wcześniej leczeni RUX

W przypadku porównania w populacji chorych wcześniej leczonych RUX w analizie porównano technologię wnioskowaną z BAT. Zgodnie z *Analizą kliniczną*, wszystkie wyniki wskazują na znaczną korzyść kliniczną u chorych stosujących FED w porównaniu z BAT. W modelowaniu efektów zdrowotnych, przeprowadzonym w oparciu o wyniki badań odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej*, wykazano znaczną różnicę na korzyść fedratynibu względem BAT w poziomie QALY, co dowodzi istotnych różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a komparatorem. W związku z powyższym zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* 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).

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 proggu 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 **166 758 PLN**.

BAT nie jest technologią dedykowana chorym z mielofibrozą po leczeniu ruksolitynibem, BAT należy utożsamiać z BSC, próbą pomocy chorym przy zastosowaniu sekwencji kolejnych leków nie przynoszących zadowalających efektów terapeutycznych [ankiety klinicystów]. Leczenie BAT wiąże się z krótkim okresem przeżycia (6 miesięcy) i bardzo niskimi poziomem odpowiedzi na leczenie [Analiza kliniczna]. Nie jest zasadnym, aby potraktować BAT jako technologię dotychczas refundowaną w danym wskazaniu, o jakiej mowa jest w art. 13 ust 3 i 4 Ustawy o refundacji.

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

7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania fedratynibu z komparatorami: RUX i BAT, w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dostosowany do warunków polskich niejednorodny model Markowa otrzymany od Wnioskodawcy. Opis modelowania został przygotowany w oparciu o dokumentację modelu Wnioskodawcy, z wyjątkiem miejsc, w których wyraźnie zaznaczono zmiany w stosunku do modelu Wnioskodawcy, wynikających z dostosowania do polskiej praktyki klinicznej.

Z uwagi na uwzględnienie w ramach wnioskowanego wskazania dwóch subpopulacji, dla których dostępne są dane kliniczne dotyczące skuteczności tj. chorych wcześniej nieleczonych JAK oraz chorych, którzy byli leczeni ruksolitynibem modelowanie przeprowadzono w dwóch wariantach, różniących się wartościami parametrów wejściowych, jak np. wiek początkowy, długość przeżycia całkowitego, prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie.

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).

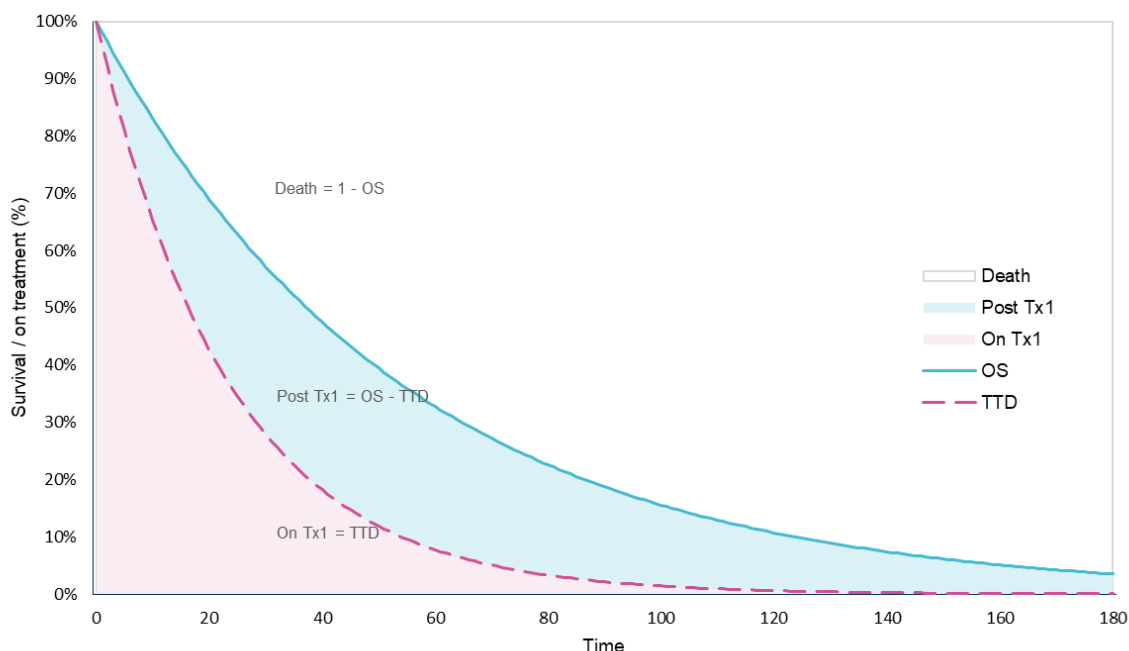
Model wykorzystany w niniejszej analizie należy do kategorii kohortowych modeli podzielonego przeżycia. Ten rodzaj modeli jest prosty w konstrukcji ale wciąż dostatecznie elastyczny aby umożliwić ekstrapolację przeżycia poza horyzont czasowy badania klinicznego i odzwierciedlić różnice w efektach zdrowotnych pomiędzy ocenianymi technologiami. Jego główną cechą jest bezpośrednie modelowanie kluczowych punktów końcowych takich jak przeżycie całkowite lub czas do dyskontynuacji za pomocą krzywych przeżycia, co przyczynia się do łatwiejszej i wygodniejszej weryfikacji.

W modelu ekonomicznym wykorzystano krzywe przeżycia całkowitego (OS – ang. *overall survival*) oraz czasu do dyskontynuacji leczenia (TTD – ang. *time-to-discontinuation*) aby określić przynależność chorego do następujących stanów:

- W trakcie leczenia (On-Tx – ang. *on treatment*)
- Po leczeniu (Post-Tx – ang. *post treatment*)
- ZGON (ang. *Death*)

Rysunek poniżej przedstawia zależności pomiędzy krzywymi OS i TTD oraz stanami zdrowia w modelu podzielonego przeżycia.

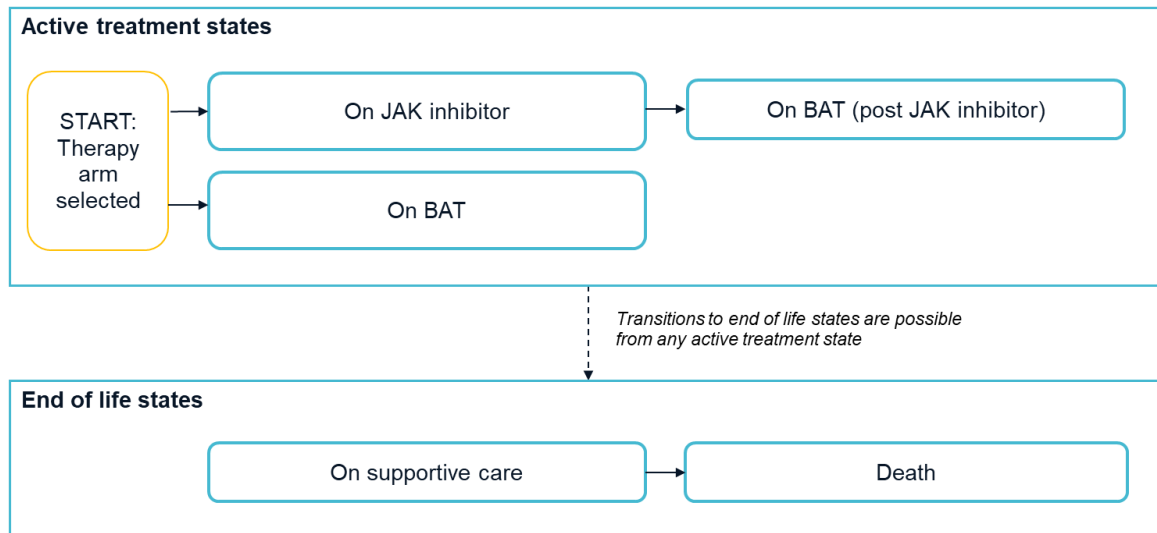
Rysunek 1.
Model podzielonego przeżycia: zastosowanie OS i TTD w celu określenia przynależności do stanów



Kluczowe stany zdrowia podzielono na dwie kategorie: *aktywne leczenie* oraz *koniec życia*.

Chorzy wchodzący do modelu trafiają do stanów z kategorii *aktywne leczenie*, w której mogą stosować inhibitor JAK lub BAT. Chorzy w trakcie *aktywnego leczenia* mogą przejść do fazy *koniec życia*, w ramach której znajdują się dwa stany: leczenie wspomagające (ang. BSC – *best supportive care*) oraz ZGON. Stan ZGON końcowy jest stanem pochłaniającym. Oznacza to, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego. Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 2.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. Chorzy rozpoczynają leczenie ok. 65 roku życia. W związku z tym wybrano horyzont czasowy, obejmujący lata życia aż do 100 roku życia, w którym oczekuje się ZGON u 100% chorych. W modelu Wnioskodawcy w wariancie podstawowym horyzont czasowy wyznaczono jako liczbę lat równą różnicy pomiędzy wiekiem 100 lat i wiekiem początkowym chorych zależącym od subpopulacji z badań JAKARTA-I oraz JAKARTA-II. Ze względu na fakt, że chorzy wcześniej leczeni RUX są przeciętnie starsi niż chorzy wcześniej nieleczeni JAK w modelu Wnioskodawcy przyjęto horyzont czasowy wynoszący odpowiednio 33,0 oraz 35,8 lat. W ramach dostosowania analizy do warunków polskich uznano za zasadne uproszczenie analizy Wnioskodawcy i przyjęto w obu modelach taki sam horyzont czasowy równy dłuższemu z wyznaczonych powyżej.

Tabela 1.
Wiek początkowy oraz horyzont czasowy modelu

Parametr	Chorzy wcześniej nieleczeni JAK	Chorzy wcześniej leczeni RUX
Początkowy wiek chorych	64,2	67,0
Dopełnienie do 100 lat	35,8	33,0
Horyzont czasowy w modelu	35,8	35,8

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach o długości 28 dni. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, w modelu zastosowano korektę połowy cyklu. Każdorazowo wyznaczano liczbę chorych na początku danego cyklu i po jego zakończeniu oraz wyznaczono

średnią liczbę tych chorych. Korekta polegała na uwzględnieniu kosztu / kosztu i jakości życia nie dla liczby chorych na początku danego cyklu a dla obliczonej średniej.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.

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 Warianty danych wykorzystywanych w analizie

Z uwagi na konstrukcję modelu z użyciem techniki powierzchni pod krzywą w modelu wykorzystano dane z wykresów Kaplana-Meiera dla dwóch punktów końcowych prezentowanych w formie czasu do wystąpienia zdarzenia:

- Przeżycia całkowitego
- Czasu do dyskontynuacji leczenia

Dane dla wyżej wymienionych punktów końcowych zaczerpnięto z badań JAKARTA i JAKARTA-2. W poniższym podrozdziale przedstawiono założenia dotyczące danych na podstawie, których modelowano czas do dyskontynuacji leczenia.

7.2.1 Rozbicie czasu do dyskontynuacji leczenia

W ocenianym przez NICE wniosku dla ruksolitynibu czas do dyskontynuacji leczenia modelowano przy użyciu dwóch krzywych, jednej dla pacjentów którzy odpowiedzieli na leczenie i drugiej dla pacjentów którzy nie odpowiedzieli na leczenie [TA386]. W niniejszej analizie w przypadku czasu do dyskontynuacji na leczenie w populacji chorych wcześniej nieleczonych JAK oraz w populacji chorych wcześniej leczonych RUX wykonano dwa warianty analizy:

- Wspólna krzywa czasu do dyskontynuacji leczenia
- Czas do dyskontynuacji leczenia podzielony ze względu na odpowiedź na leczenie

W pierwszym wariantcie modelowanie wykonano w oparciu o jedną krzywą czasu do dyskontynuacji leczenia dla danej terapii, którą oszacowano na podstawie wszystkich danych

z badania dla danego ramienia. W drugim wariancie chorych podzielono na odpowiadających na leczenie i nie odpowiadających na leczenie i w każdej z tych grup zastosowano osobne krzywe czasu do dyskontynuacji.

7.3 Prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie

Odpowiedź na leczenie w modelu jest w modelu wykorzystywana do oszacowania jakości życia związanej ze zdrowiem. Dodatkowo w modelu w ramach analizy wrażliwości testowano wariant w którym czas do dyskontynuacji zależy od odpowiedzi na leczenie, w odróżnieniu od analizy podstawowej, w którym czas do dyskontynuacji jest modelowany za pomocą jednej krzywej uwzględniającej wyniki wszystkich chorych.

Dolegliwości chorych z mielofibrozą są związane z wielkością śledziony oraz nasileniem objawów. W związku z tym możliwe są trzy różne sposoby mierzenia odpowiedzi na leczenie. W pierwszym przypadku, odpowiedź na leczenie wyraża się w kategoriach objętości lub długości śledziony. Kategorie te są ze sobą ściśle powiązane. Badania sugerują, że obie metody dają równorzędne wyniki kiedy są stosowane przy zastosowaniu miar dychotomicznych dla ustalonych poziomów: 35% redukcji objętości śledziony i 50% redukcji długości śledziony [Palandri 2017, Verstovsek 2012, Vanucchi 2015].

W drugim przypadku odpowiedź na leczenie rozumiana jest jako redukcja objawów choroby. Pomiar objawów choroby jest dokonywany przez pacjenta. Pomiar objawów przedstawiane są w formie wyniku TSS (ang. *total symptom score*) mierzonego za pomocą kwestionariusza MF-SAF (ang. *Myelofibrosis Symptom Assessment Form*). Jako odpowiedź na leczenie przyjmuje się redukcję wyniku TSS o 50%.

W trzecim przypadku poprzez odpowiedzi na leczenie rozumiana jest redukcja objętości śledziony lub objawów choroby. W tym przypadku jako odpowiadający na leczenie

klasyfikowani są pacjenci spełniający co najmniej jedno z kryteriów opisanych we wcześniejszych akapitach.

7.3.1 Chorzy wcześniej nieleczeni JAK





W analizie uwzględniono trzy warianty oszacowania odsetka chorych z odpowiedzią na leczenie: odpowiedź związaną z redukcją objętości śledziony, odpowiedź związaną z redukcją objawów oraz odpowiedź związaną z redukcją objętości śledziony lub objawów. Dane wejściowe dla FED przyjęto bezpośrednio z badania JAKARTA. Dane wejściowe dla RUX zostały oszacowane na podstawie wartości ilorazu szans (OR – ang. *odds ratio*) dla porównania pośredniego FED i RUX przedstawionego w analizie klinicznej. W tabeli poniżej przedstawiono wartości ilorazów szans dla trzech miar odpowiedzi na leczenie. Dla każdego wariantu uwzględniono o ile było to możliwe alternatywne ilorazy szans oszacowane na podstawie danych z alternatywnych źródeł:

Tabela 2.
Iloraz szans dla odsetka odpowiedzi

Punkt końcowy	Wariant	OR FED/RUX
odpowiedź związaną z redukcją objętości śledziony	JAKARTA vs COMFORT I	0,76
	JAKARTA vs COMFORT II	12,49
	JAKARTA vs COMFORT I + COMFORT II	0,91
	JAKARTA vs COMFORT I + COMFORT II (ramie PLC z JAKARTA)	1,45
odpowiedź związaną z redukcją objawów	JAKARTA (Pardanani 2015) vs COMFORT I	0,49
	JAKARTA (EMA 2020) vs COMFORT I	0,48

Podstawiając ilorazy szans do danych z badania JAKARTA oszacowano odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie w ramieniu RUX. W tabeli poniżej przedstawiono wartości dla każdego wariantu:

Tabela 3.
Odpowiedź na leczenie w populacji chorych wcześniej nie leczonych JAK

Punkt końcowy	Wariant	FED (%)	RUX (%)
odpowiedź związaną z redukcją objętości śledziony	JAKARTA vs COMFORT I	46,88%	54%
	JAKARTA vs COMFORT II	46,88%	7%
	JAKARTA vs COMFORT I + COMFORT II	46,88%	49%
	JAKARTA vs COMFORT I + COMFORT II (ramie PLC z JAKARTA)	46,88%	38%
odpowiedź związaną z redukcją objawów	JAKARTA (Pardanani 2015) vs COMFORT I	36,26%	54%
	JAKARTA (EMA 2020) vs COMFORT I	39,56%	58%
			

7.3.2 Chorzy wcześniej leczeni RUX

W populacji chorych wcześniej leczonych RUX dane dotyczące odpowiedzi na leczenie dla FED zaczerpnięto z badania JAKARTA-2 natomiast dla BAT zaczerpnięto z badań SIMPLIFY-2 (publikacja *Harrison 2018*) i PERSIST-2 (publikacja *Mascarenhas 2018*). Ze względu na brak możliwości porównania pośredniego FED i BAT w tej populacji modelowanie przeprowadzono w oparciu o zestawienie danych z pojedynczych ramion z badań (tzw. porównanie naiwne). Dla każdego badania przygotowano trzy warianty oszacowania odsetka chorych z odpowiedzią na leczenia: odpowiedź związaną z redukcją objętości śledziony, odpowiedź związaną z redukcją objawów oraz odpowiedź związaną z redukcją objętości śledziony lub objawów.

Dla badania JAKARTA-2 uwzględniono dwa warianty danych: w pierwszym wariantcie uwzględniono chorych z populacji ITT z ryzykiem pośrednim-2 lub wysokim a w drugim wariantcie uwzględniono chorych z kohorty 1a z ryzykiem pośrednim-2 lub wysokim.

W badaniach SIMPLIFY-2 i PERSIST-2 nie podano informacji na temat odpowiedzi związanej z redukcją objętości śledziony lub objawów. Można jednak zauważyć, że liczba chorych z redukcją objętości śledziony lub objawów musi należeć do przedziału w którym jedną granicę wyznacza większa z wartości liczby pacjentów z redukcją objętości śledziony i liczby pacjentów z redukcją objawów natomiast drugą granicę wyznacza suma tych wartości. W związku z powyższym do obliczeń przyjęto połowę tego przedziału.

W tabelach poniżej przedstawiono dane z badań:

Tabela 4.
Odpowiedź na leczenie w ramieniu FED w badaniu JAKARTA-2

Punkt końcowy	n	N	%
Populacja ITT, ryzyko pośrednie-2 lub wysokie			
odpowiedź związaną z redukcją objętości śledziony	20	81	24,69%
odpowiedź związaną z redukcją objawów	19	81	23,46%
odpowiedź związaną z redukcją objętości śledziony lub objawów	33	81	40,74%
Kohorta 1a, ryzyko pośrednie-2 lub wysokie			
odpowiedź związaną z redukcją objętości śledziony	17	60	28,33%

Punkt końcowy	n	N	%
odpowiedź związaną z redukcją objawów	15	60	25,00%
odpowiedź związaną z redukcją objętości śledziony lub objawów	26	60	43,33%

Tabela 5.
Odpowiedź na leczenie w ramieniu BAT w badaniu SIMPLIFY-2

Punkt końcowy	n	N	%
odpowiedź związaną z redukcją objętości śledziony	3	52	5,77%
odpowiedź związaną z redukcją objawów	3	51	5,88%
odpowiedź związaną z redukcją objętości śledziony lub objawów	4,5	52	8,65%

Tabela 6.
Odpowiedź na leczenie w ramieniu BAT w badaniu PERSIST-2

Punkt końcowy	n	N	%
odpowiedź związaną z redukcją objętości śledziony	1	33	3,03%
odpowiedź związaną z redukcją objawów	5	33	15,15%
odpowiedź związaną z redukcją objętości śledziony lub objawów	5,5	33	16,67%

W analizie podstawowej uwzględniono:

- w ramieniu FED: dane z populacji ITT z grupy ryzyka pośredniego-2 lub wysokiego,
- w ramieniu BAT: dane z badania SIMPLIFY-2,

natomiast jako definicję odpowiedzi przyjęto odpowiedź związaną z redukcją objętości śledziony.

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne dane.

7.4 Prawdopodobieństwa zgonu

7.4.1 Chorzy wcześniej nieleczeni JAK

7.4.1.1 OS dla FED (JAKARTA)

Do danych z badania JAKARTA dla ramion FED (patrz Rysunek 3) dopasowano parametryczne rozkłady prawdopodobieństwa. Ocenę dopasowania mierzono za pomocą kryteriów informacyjnych Akaike (AIC¹) oraz Bayesowskiego (BIC²). W ramieniu FED najlepszym dopasowaniem charakteryzował się rozkład wykładniczy (patrz Tabela 7), jednak ekstrapolacja przeżycia całkowitego przy zastosowaniu tego rozkładu była nadmiernie optymistyczna w porównaniu do przewidywanego przeżycia chorych stosujących ruksolitynib (patrz rozdział 7.4.1.2). W związku z tym w analizie podstawowej uwzględniono rozkład Weibulla, który daje podobne wyniki w zakresie przeżycia całkowitego co ruksolitynib. Podejście to jest konserwatywne. Na rysunku poniżej przedstawiono krzywe parametryczne dopasowane do danych dla ramienia FED.

¹ ang. *Akaike's Information Criterion*

² ang. *Bayesian Information Criterion*

Rysunek 3.

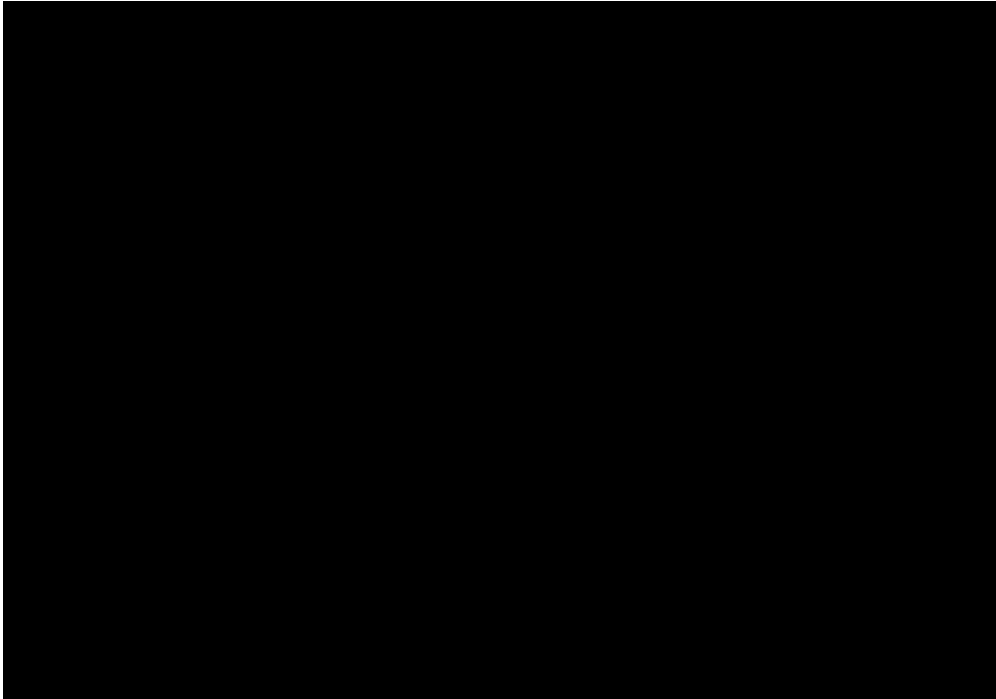


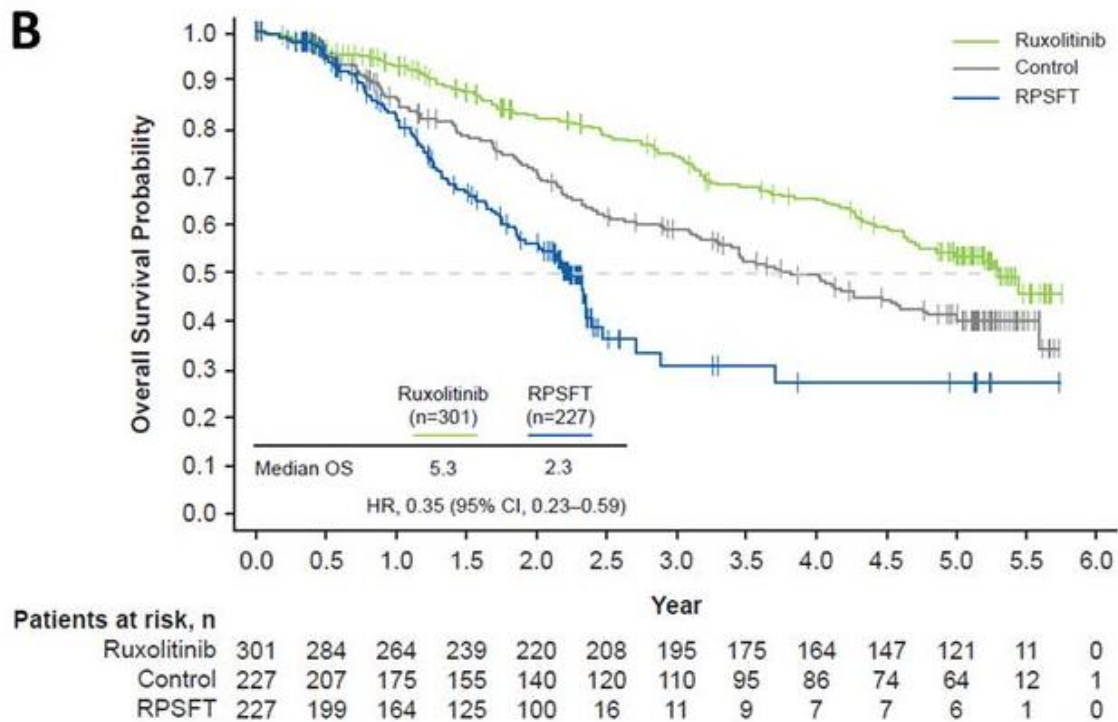
Tabela 7.
Miary dopasowania rozkładów prawdopodobieństwa do danych w ramieniu FED

7.4.1.2 OS dla RUX (COMFORT-I i COMFORT-II)

Przeżycie chorych stosujących RUX było modelowane w oparciu o zbiorcze dane z badań COMFORT-I i COMFORT-II (które były opublikowane dwukrotnie z jednakowymi wynikami: *Verstovsek 2016* i *Verstovsek 2017*). W badaniu COMFORT-I w grupie kontrolnej stosowano placebo natomiast w badaniu COMFORT-II w grupie kontrolnej stosowano BAT. W obu badaniach chorzy w grupie kontrolnej mogli przejść (ang. *crossover*) do ramienia ruxolitynibu. W publikacjach przedstawiono oszacowania OS dla grupy kontrolnej bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem korekty krzyżowej. Celem korekty krzyżowej jest przewidywanie przeżycia

pacjentów z grupy kontrolnej, gdyby nie przeszli na ruksolitynib. Krzywe Kaplana-Meiera z publikacji Verstovsek 2016 przedstawia Rysunek 4.

Rysunek 4.
Analiza zbiorcza danych z badań COMFORT-I i COMFORT-II (Verstovsek 2016)



Do krzywych dopasowano parametryczne rozkłady prawdopodobieństwa. Dla ruksolitynibu wybrano krzywą rozkładu Weibulla, która charakteryzowała się najlepszym dopasowaniem pod względem AIC i BIC (Tabela 8).

Rysunek 5.
Przeżycie całkowite chorych leczonych RUX w modelu w populacji chorych wcześniej nieleczonych JAK

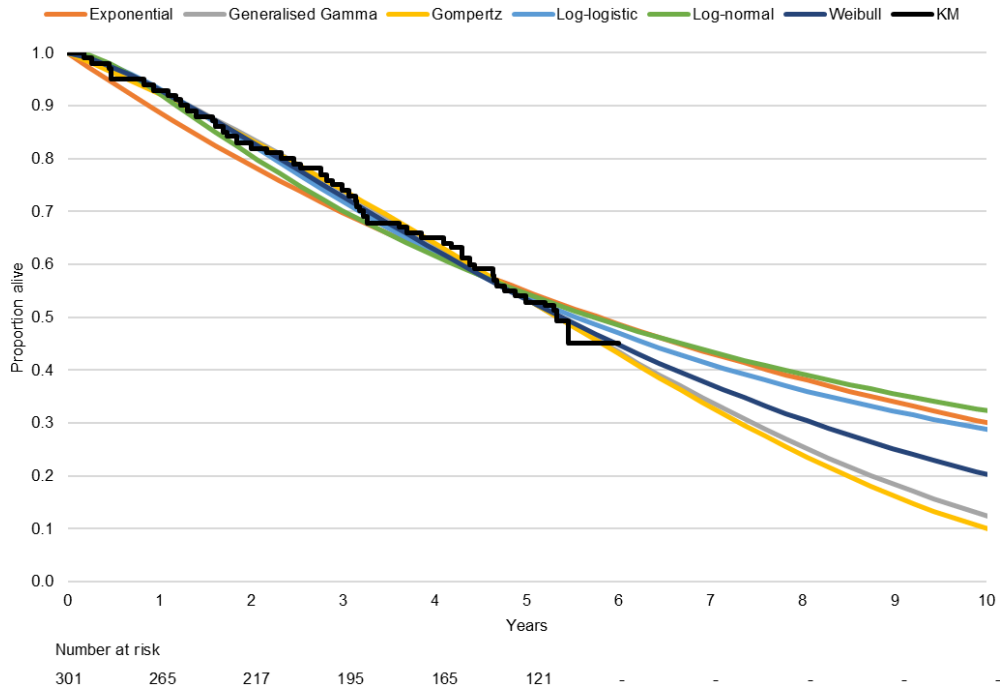


Tabela 8.
Miary dopasowania rozkładów prawdopodobieństwa do danych w ramieniu RUX

Rozkład prawdopodobieństwa	AIC	BIC
Wykładniczy	1 859,24	1 855,54
Uogólniony Gamma	1 857,76	1 846,64
Gompertza	1 853,21	1 845,80
Log-logistyczny	1 855,18	1 847,76
Log-normalny	1 860,48	1 853,06
Weibulla	1 852,45	1 845,03

7.4.2 Chorzy wcześniej leczeni RUX

7.4.2.1 FED OS dla (JAKARTA-2)

Do danych z badania JAKARTA-2 dla chorych z grupy ryzyka pośredniego-2 lub wysokiego dopasowano parametryczne rozkłady prawdopodobieństwa. Na rysunku poniżej przedstawiono dane Kaplana-Meiera oraz ich ekstrapolacje.

Rysunek 6.

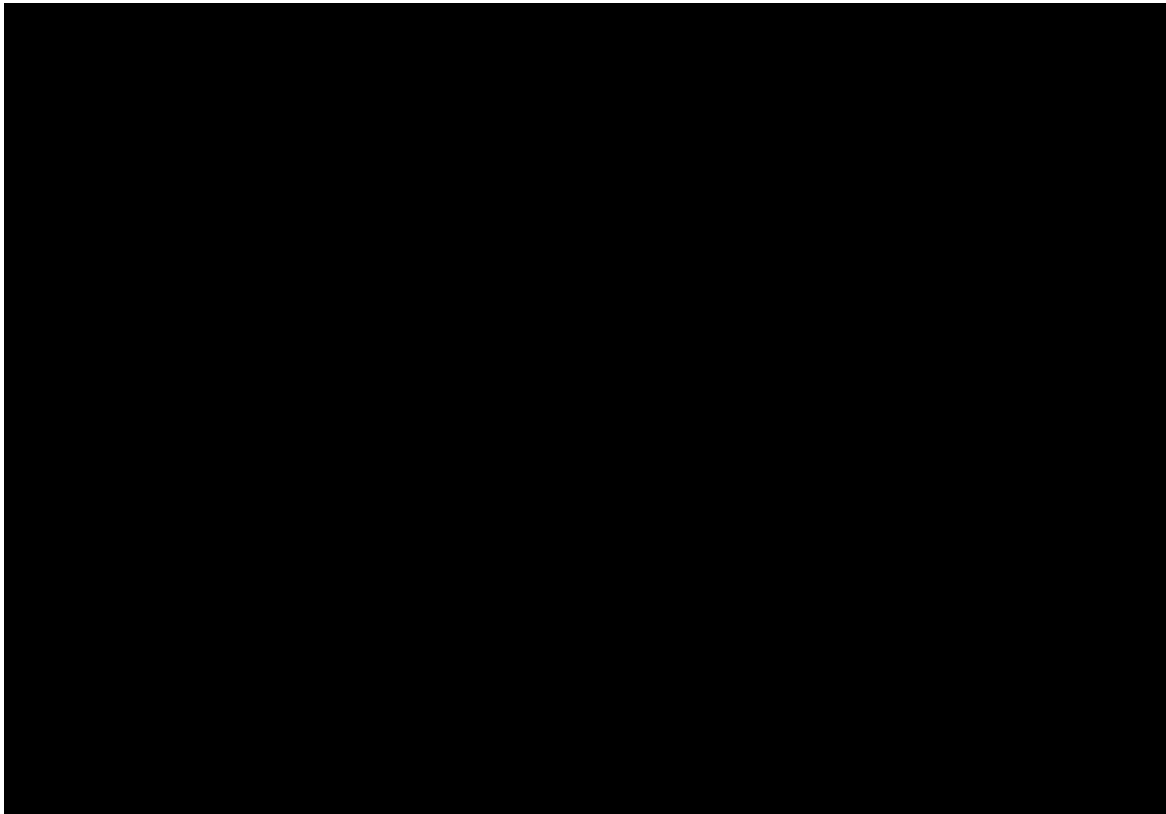
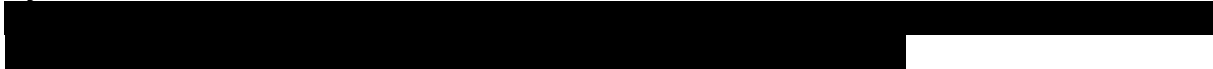


Tabela 9.

Miary dopasowania rozkładów prawdopodobieństwa do danych chorych leczonych FED w modelu w populacji chorych wcześniej leczonych RUX (ryzyko pośrednie-2 lub wysokie)

Modelowanie przeżycia całkowitego w ramieniu FED przeprowadzono przy wykorzystaniu rozkładu Weibulla, który daje prawdopodobne klinicznie ekstrapolacje OS w długim okresie.

7.4.2.2 OS dla BAT

Chorzy po przerwaniu leczenia ruksolitynibem otrzymujący leczenie lub tylko podlegający obserwacji mają drastycznie niskie oczekiwane przeżycie. Mediana OS w grupie chorych otrzymujących BAT (np. hydroksymocznik, danazol, anagrelide) znajduje się w przedziale 14-15 miesięcy. Ze względu na fakt, że badanie JAKARTA-2 jest badaniem jednoramiennym do modelowania efektów zdrowotnych BAT wykorzystano dane z pochodzące z innych źródeł. ■

[Redacted text block]

Schain 2019

W badaniu Schain 2019 oceniono przeżycie w grupie 190 chorych z mielofibrozą leczonych ruksolitynibem w momencie rozpoczęcia leczenia oraz po przerwaniu leczenia. Najczęstszym leczeniem stosowanym po przerwaniu terapii ruksolitynibem były glikokortykosteroidy (66%) i hydroksymocznik (32%). W badaniu nie podano do której grupy ryzyka należeli chorzy ale

można przypuszczać, że populacja obejmowała chorych z grupy ryzyka pośredniego-2 lub wyższego ze względu na prowadzenie w niej leczenia ruksolitynibem. Na rysunku poniżej przedstawiono dopasowanie oraz ekstrapolacje wykonaną na podstawie danych z publikacji Schain 2019:

Rysunek 7.
Schain 2019 – OS po przerwaniu terapii RUX

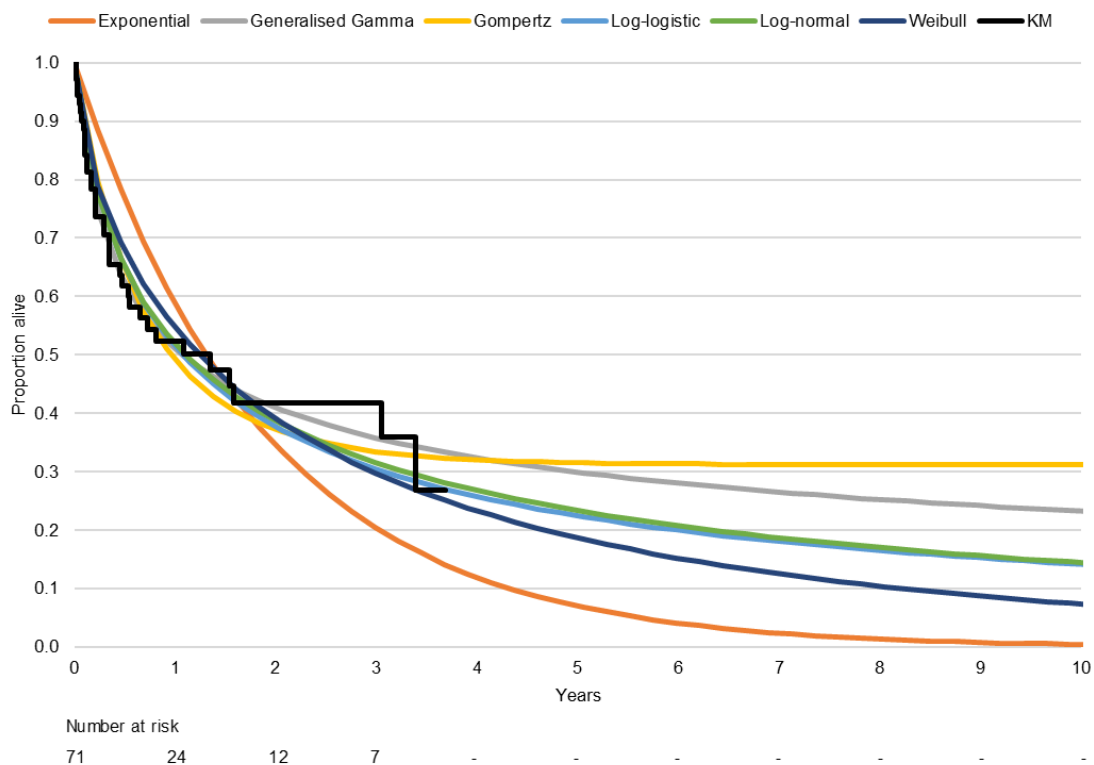


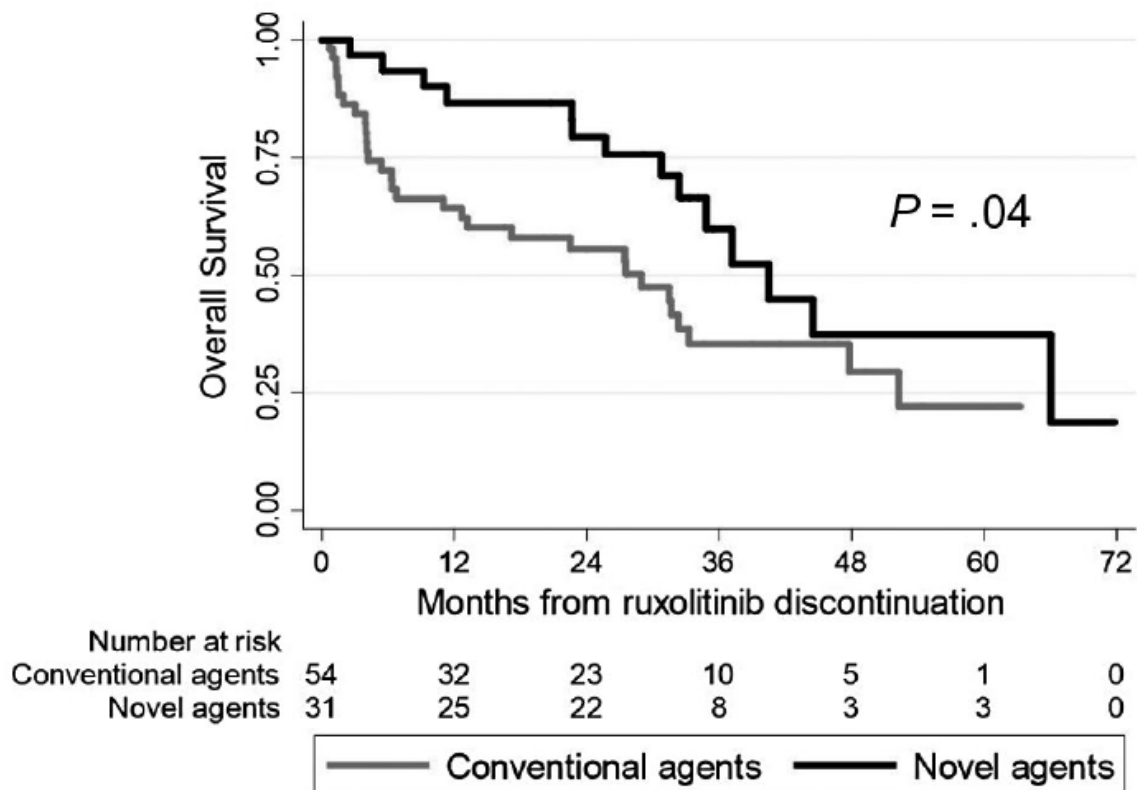
Tabela 10.
Miary dopasowania rozkładów prawdopodobieństwa do danych z publikacji Schain 2019 (OS w ramieniu BAT)

Rozkład prawdopodobieństwa	AIC	BIC
Wykładniczy	404,42	406,69
Uogólniony Gamma	387,36	394,15
Gompertza	391,56	396,09
Log-logistyczny	389,88	394,40
Log-normalny	387,51	392,03
Weibulla	393,07	397,59

Palandri 2019

W badaniu Palandri 2019 przedstawiono analizę retrospektywną danych dla 524 chorych z mielofibrozą leczonych ruksolitynibem w 20 europejskich ośrodkach hematologicznych. Po przerwaniu leczenia ruksolitynibem 111 chorych otrzymało co najmniej jedną dodatkową linię leczenia. Leczenie po przerwaniu ruksolitynibu uwzględniało danazol, kortykosteroidy, hydroksymocznik (jako terapię konwencjonalną) oraz nowe terapie takie jak inhibitory JAK lub powtórne podanie ruksolitynibu. Na wykresie poniżej przedstawiono OS w badaniu Palandri 2019.

Rysunek 8.
Palandri 2019 – OS po przerwaniu terapii RUX



Do danych odczytanych z wykresu dopasowano parametryczne krzywe przeżycia. Na rysunku poniżej przedstawiono dopasowanie oraz ekstrapolacje wykonaną na podstawie danych z publikacji Palandri 2019 do danych dla nowych terapii:

Rysunek 9.
Palandri 2019 – OS po przerwaniu terapii RUX – leczenie nowymi lekami

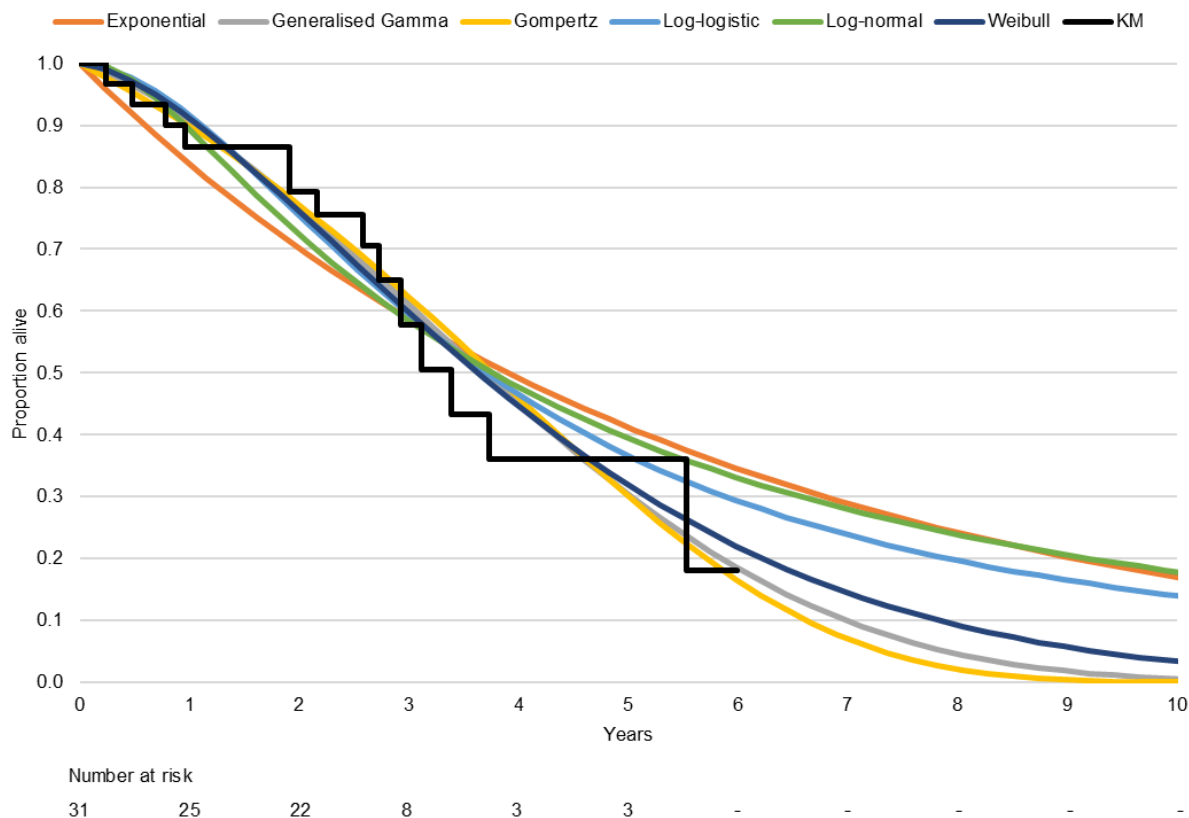


Tabela 11.
Miary dopasowania rozkładów prawdopodobieństwa do danych z publikacji PALANDRI (nowe leki)

Rozkład prawdopodobieństwa	AIC	BIC
Wykładniczy	189,17	190,61
Uogólniony Gamma	189,60	193,90
Gompertza	187,78	190,65
Log-logistyczny	188,98	191,85
Log-normalny	190,29	193,16
Weibulla	187,88	190,75

Mediana przeżycia całkowitego dla konwencjonalnych terapii wynosiła 28.9 miesięcy. Jest to wynik wyższy niż w innych opublikowanych źródłach dla tej publikacji. Jest to spowodowane prawdopodobnie wysokim udziałem chorych z grupy ryzyka pośredniego-1 (52,4%) w tej populacji.

Na rysunku poniżej przedstawiono dopasowanie oraz ekstrapolacje wykonaną na podstawie danych z publikacji Palandri 2019 do danych dla konwencjonalnych terapii terapii:

Rysunek 10.
Palandri 2019 – OS po przerwaniu terapii RUX – leczenie konwencjonalne

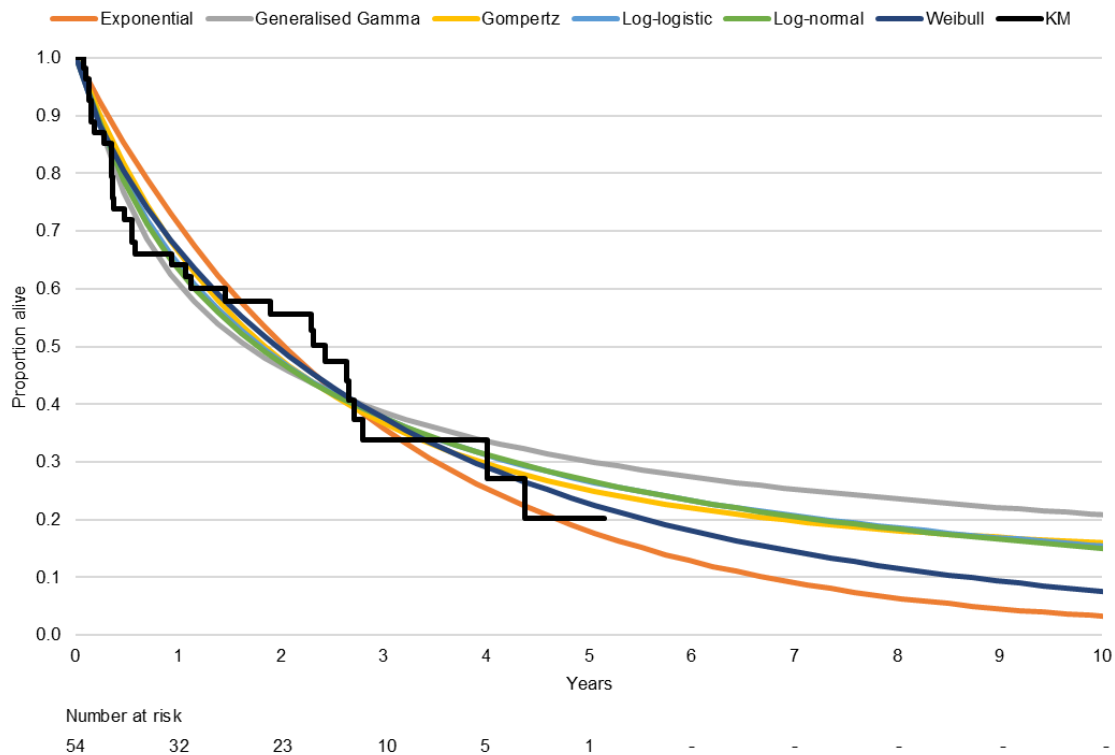


Tabela 12.
Miary dopasowania rozkładów prawdopodobieństwa do danych z publikacji Palandri 2019 (OS w ramieniu BAT – leczenie konwencjonalne)

Rozkład prawdopodobieństwa	AIC	BIC
Wykładniczy	387.75	389.74
Uogólniony Gamma	386.18	392.14
Gompertza	387.99	391.97
Log-logistyczny	386.98	390.96
Log-normalny	384.86	388.84
Weibulla	387.44	391.42

COMFORT-II

W ocenie ruksolitynibu przez NICE [TA386] zaprezentowano przeżycie całkowite w grupie 39 chorych, którzy odpowiedzieli lub przegrali wcześnie stosowanie ruksolitynibu w badaniu

COMFORT-II. Dane dla grupy pacjentów, którzy nie odpowiedzieli były niedostępne. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 16 miesięcy (Rysunek 11). Miary dopasowania rozkładów parametrycznych do danych zawiera Tabela 13. Dla tego wariantu analizy wybrano ekstrapolację przy pomocy rozkładu wykładniczego, zgodnie z rekomendacją NICE dla tych danych.

Rysunek 11.
Przeżycie całkowite w populacji chorych wcześniej leczonych ruksolitynibem z badania COMFORT-II

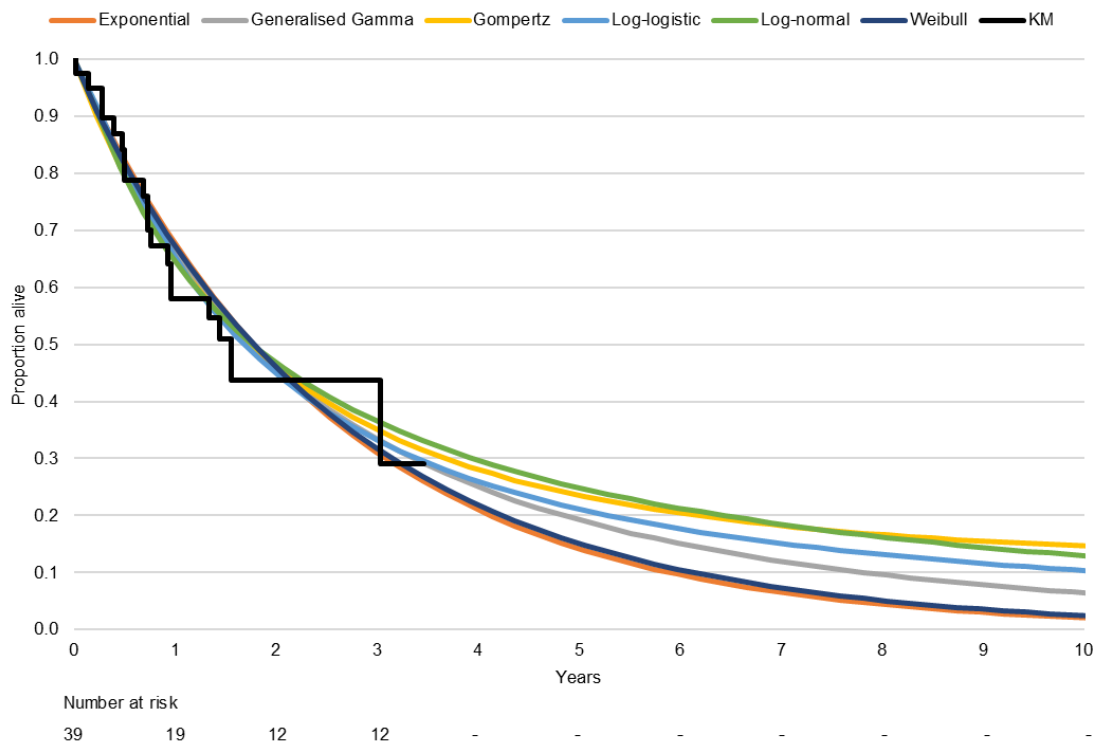


Tabela 13.
Miary dopasowania rozkładów prawdopodobieństwa do danych z badania COMFORT-II w modelu w populacji chorych wcześniej leczonych RUX

Rozkład prawdopodobieństwa	AIC	BIC
Wykładniczy	237,82	239,49
Uogólniony Gamma	241,29	246,28
Gompertza	239,28	242,61
Log-logistyczny	238,79	242,12
Log-normalny	239,99	243,32
Weibulla	239,80	243,12

Kuykendall 2017

W badaniu *Kuykendall 2017* oceniano leczenie ratunkowe chorych na mielofibrozę po przerwaniu leczenia ruksolitynibem. W retrospektywnym badaniu uwzględniono dane 42 chorcyj otrzymujących leczenie ratunkowe oraz 11 chorych otrzymujących drugą lub kolejną linię terapii. Leczenie ratunkowe obejmowało allogeniczny przeszczep komórek macierzystych (n=17), lenalidomid (n=7), talidomid (n=6), hydroksymocznik (n=6), interferon (n=5), danazol (n=6) i inne (n=7). Wyniki podzielono ze względu na otrzymanie przeszczepienia oraz brak leczenia. Na rysunku poniżej przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera oraz dopasowanie i ekstrapolacje przy użyciu rozkładów parametrycznych:

Rysunek 12.
Kuykendall 2017 – OS w ramieniu BAT

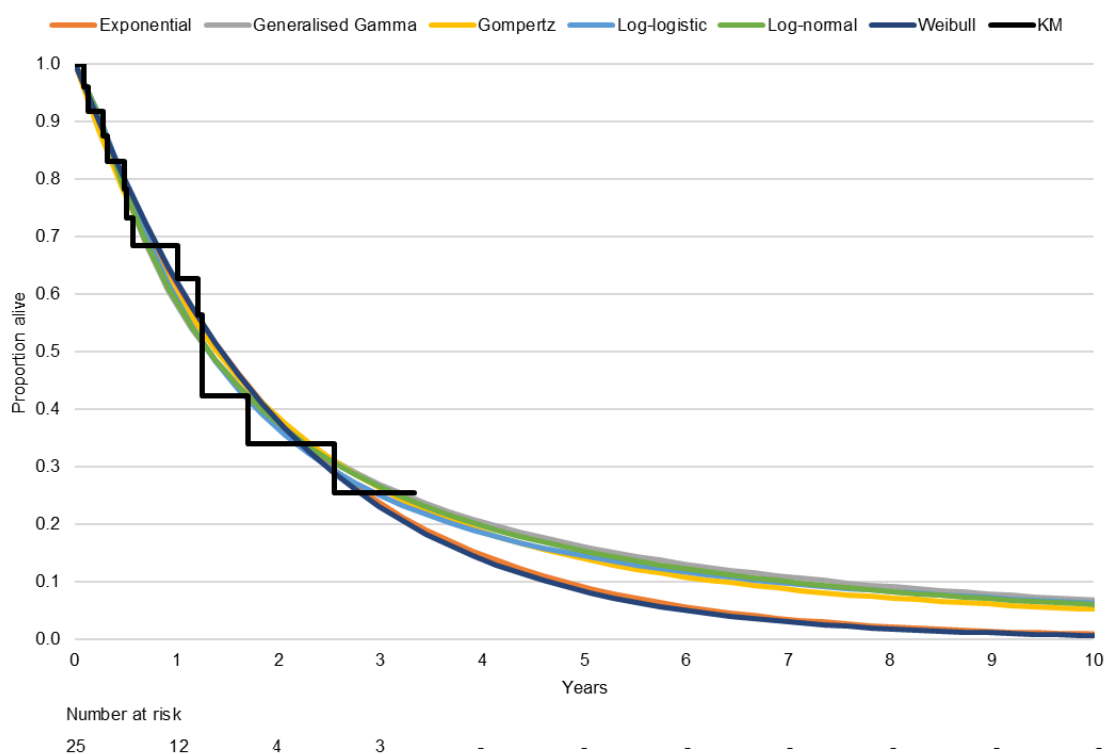


Tabela 14.
Miary dopasowania rozkładów prawdopodobieństwa do danych z badania COMFORT-II w modelu w populacji chorych wcześniej leczonych RUX

Rozkład prawdopodobieństwa	AIC	BIC
Wykładniczy	149.84	151.06
Uogólniony Gamma	152.72	156.38

Rozkład prawdopodobieństwa	AIC	BIC
Gompertza	151.68	154.12
Log-logistyczny	151.02	153.46
Log-normalny	150.73	153.17
Weibulla	151.82	154.26

7.5 Czas do dyskontynuacji leczenia

7.5.1 Chorzy wcześniej nieleczeni JAK

7.5.1.1 TTD dla FED wariant ze wspólną krzywą dyskontynuacji

Parametryczne krzywe przeżycia zostały dopasowane do czasu do dyskontynuacji leczenia (TTD – ang. *time to discontinuation*) z badania JAKARTA. Rozkład wykładniczy charakteryzował się najlepszym dopasowaniem w związku z czym wybrany został do analizy w wariancie podstawowym.

Rysunek 13.

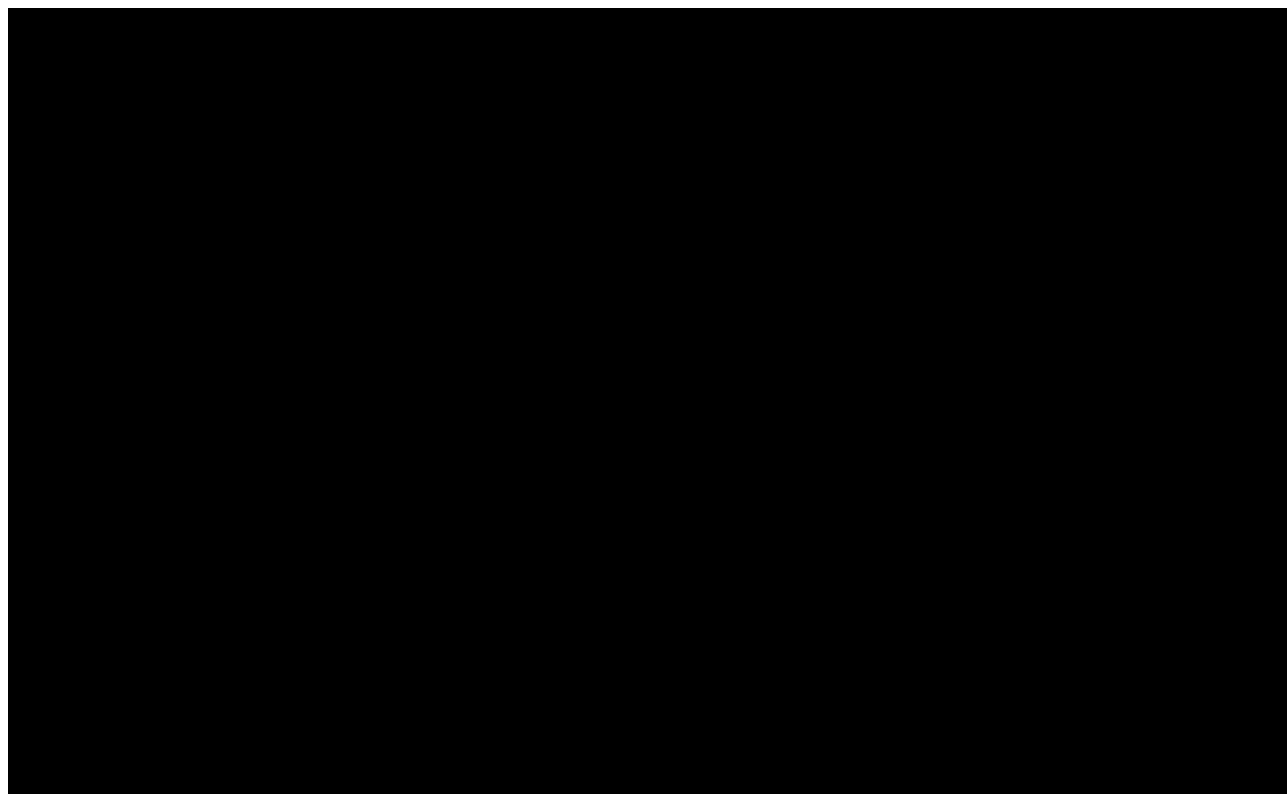


Tabela 15.

7.5.1.2 TTD dla FED wariant z krzywymi podzielonymi ze względu na odpowiedź na leczenie

Dla wariantu z krzywymi TTD podzielonymi ze względu na odpowiedź na leczenie wykonano analogiczne dopasowania rozkładów parametrycznych. Do analizy podstawowej przyjęto rozkład wykładniczy aby zachować spójność założeń z wariantem ze wspólną krzywą TTD. Na wykresach poniżej przedstawiono ekstrapolacje TTD dla omawianego wariantu.

Rysunek 14.



Rysunek 15.



7.5.1.3 TTD dla RUX

Modelowanie TTD dla RUX zostało oparte na danych z badania COMFORT-II, które zaczerpnięto z dokumentacji dla ruxolitynibu złożonej do NICE [TA386]. Dane dostępne w tym źródle były podzielone ze względu na status odpowiedzi na leczenie i czas obserwacji. Krzywe KM były dostępne tylko dla chorych którzy odpowiedzieli na leczenie od 24 tygodnia obserwacji. Należy przy tym zwrócić uwagę, że w badaniu COMFORT-II zastosowano definicję odpowiedzi na leczenie związaną ze zmniejszeniem objętości śledziony. W związku z powyższym aby uzyskać kompletny zestaw danych wejściowych do modelu wyróżniono 3 grupy chorych:

1. Chorzy u których wystąpiła wczesna dyskontynuacja. Wczesna dyskontynuacja jest wyrażona jako odsetek pacjentów w badaniu, którzy przerwali leczenie w okresie od rozpoczęcia leczenia do 24 tygodnia leczenia. W związku z tym w tej grupie pacjentów TTD w okresie pomiędzy 0 a 24 tygodniem jest modelowany przy wykorzystaniu rozkładu jednostajnego.
2. Chorzy którzy kontynuują leczenie po 24 tygodniu mogą być zaklasyfikowani jako odpowiadający na terapię. Modelowanie TTD w grupie chorych odpowiadających na

leczenie odbywa się przy pomocy parametrycznych rozkładów prawdopodobieństwa dopasowanych do danych od 24 tygodnia.

3. Chorzy, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 24 tygodniu operacji. Dla tej grupy chorych z badania COMFORT-II nie są dostępne żadne dane dlatego modelowanie oparto na danych dla fedratynibu.

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące odsetka pacjentów z wczesną dyskontynuacją w badaniu COMFORT-II na podstawie oceny ruksolitynibu przez NICE.

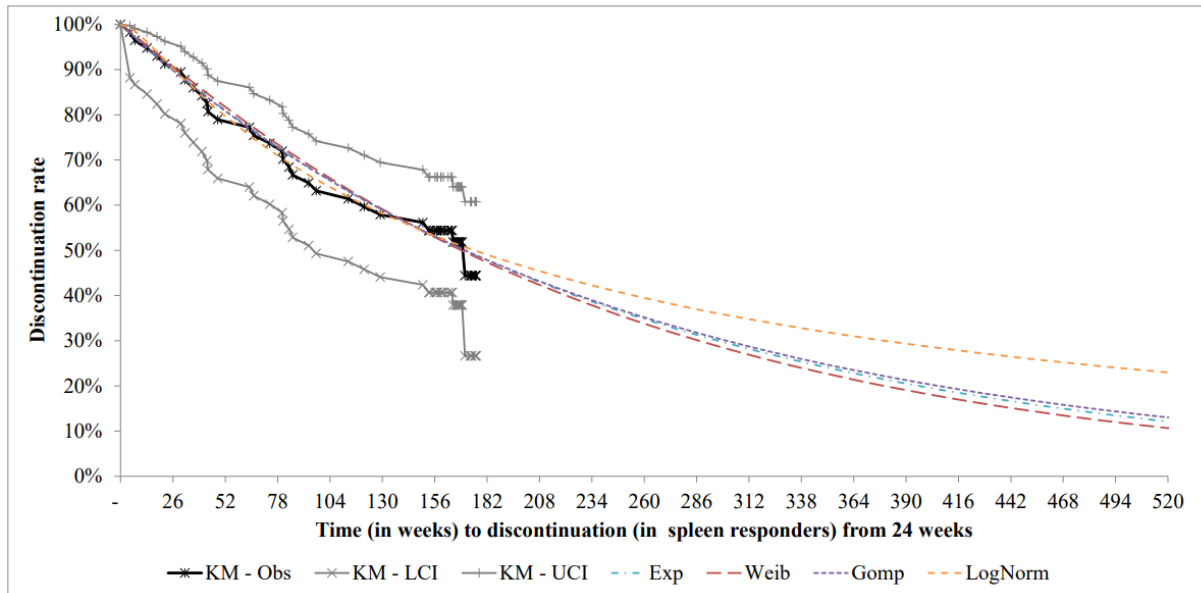
Tabela 16.
Odsetek chorych z wczesną dyskontynuacją terapii RUX w badaniu COMFORT-II

Terapia (populacja)	Liczba wczesnych dyskontynuacji	Całkowita liczba chorych	Odsetek chorych	Źródło
Ruxolitinib (chorzy wcześniej nieleczeni JAK)	11	146	7,53%	TA386, <i>committee papers (ACD)</i> , section 5.3.7

W grupie chorych odpowiadających na RUX TTD po 24 tygodniu oszacowano na podstawie danych z oceny NICE TA386. Krzywe KM zostały odczytane z wykresu a następnie dopasowano do nich parametryczne rozkłady prawdopodobieństwa otrzymując podobne wyniki do tych z publikacji źródłowej. Do modelowania w wariacie podstawowym wykorzystano rozkład wykładniczy zgodnie z oceną ruksolitynibu w NICE. Rozkład ten charakteryzował się nieco lepszym dopasowaniem do danych niż alternatywne rozkłady oraz prawdopodobnymi ekstrapolacjami w długim okresie.

Rysunek 16.

Krzywe KM i ekstrapolacje TTD dla chorych odpowiadających na RUX od 24 tygodnia (dane z COMFORT-II zaprezentowane w ocenie NICE TA386)



Rysunek 17.

Dopasowanie krzywych parametrycznych do TTD dla chorych odpowiadających na leczenie w ramieniu RUX od 24 tygodnia w populacji chorych wcześniej nieleczonych JAK (COMFORT-II)

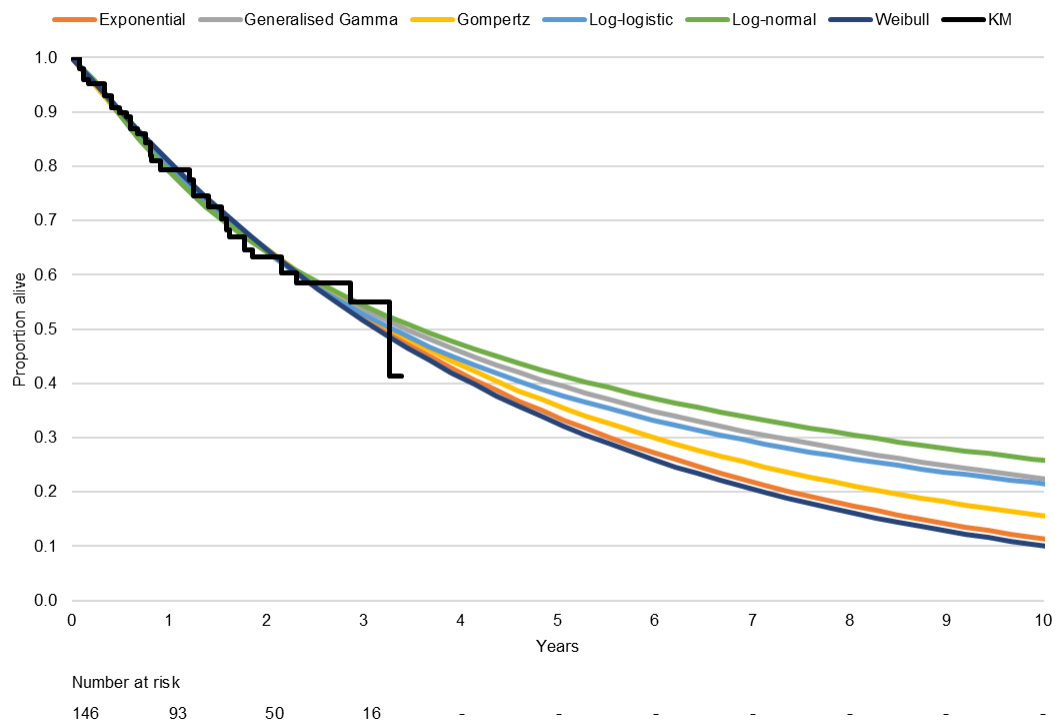


Tabela 17.

Miary dopasowania rozkładów prawdopodobieństwa do TTD w grupie chorych odpowiadających na leczenie w ramieniu RUX (COMFORT-II)

Rozkład prawdopodobieństwa	AIC	BIC
Wykładniczy	611,24	614,22
Uogólniony Gamma	614,07	623,02
Gompertza	613,19	619,16
Log-logistyczny	612,57	618,53
Log-normalny	612,19	618,15
Weibulla	613,18	619,15

W przypadku chorych nieodpowiadających na leczenie RUX modelowanie TTD po 24 tygodniu odbywa się za pomocą krzywych parametrycznych. Niestety dane dotyczące TTD dla tej podgrupy nie były dostępne. W związku z tym modelowanie przeprowadzono zakładając równorzędność wyników względem ramienia fedratynibu (co jest podejściem konserwatywnym). Krzywe parametryczne dopasowano do grupy pacjentów nie odpowiadających na fedratynib w badaniu JAKARTA. Jako definicję odpowiedzi na leczenie przyjęto zmniejszenie objętości śledziona, ponieważ tylko takie dane zaprezentowano w analizie ruksolitynibu w NICE. Ekstrapolacje TTD wykonano za pomocą rozkładu wykładniczego, aby odzwierciedlić to, że przerwanie leczenia w grupie chorych nie odpowiadających na leczenie będzie następować szybko. W analizie wrażliwości testowano wariant w którym chorzy nie odpowiadający na leczenie przerywają terapię natychmiast w 24 tygodniu.

Rysunek 18.

Dopasowanie krzywych parametrycznych do TTD dla chorych nieodpowiadających na leczenie od 24 tygodnia w populacji chorych wcześniej nieleczonych JAK (dane dla fedratynibu z badania JAKARTA)

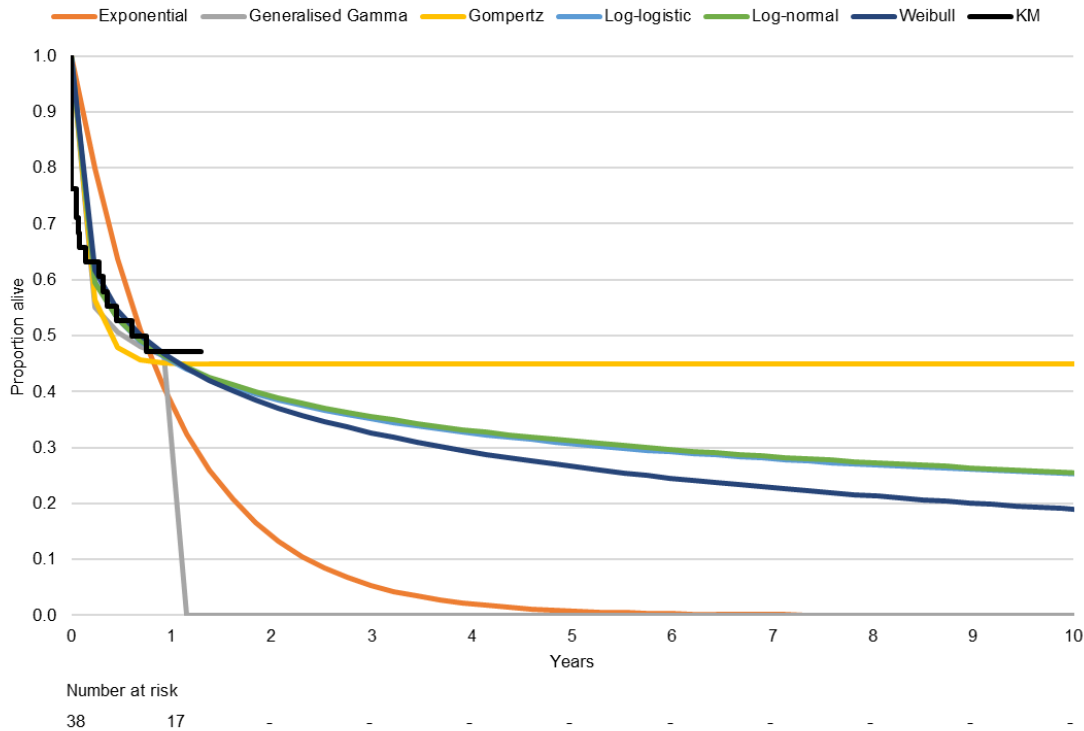


Tabela 18.

Miary dopasowania rozkładów prawdopodobieństwa do TTD w grupie chorych nie odpowiadających na leczenie (dane dla fedratynibu z badania JAKARTA)

Rozkład prawdopodobieństwa	AIC	BIC
Wykładniczy	201,09	202,73
Uogólniony Gamma	139,33	144,25
Gompertza	177,66	180,93
Log-logistyczny	155,39	158,66
Log-normalny	153,75	157,02
Weibulla	156,43	159,70

7.5.2 Chorzy wcześniej leczeni RUX

7.5.2.1 TTD dla FED wariant ze wspólną krzywą dyskontynuacji

W populacji chorych wcześniej leczonych RUX do oszacowania czasu do dyskontynuacji leczenia fedratynibem wykorzystano dane jednostkowe z badania JAKARTA-2, dla chorych z grupy ryzyka pośredniego-2 lub wysokiego. Do krzywych kaplana-meiera dopasowano rozkłady parametryczne: wykładniczy, uogólniony gamma, Gompertza, Weibulla, log-logistyczny i log-normalny.

Na wykresach poniżej przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera oraz dopasowania rozkładów parametrycznych.

Rysunek 19.

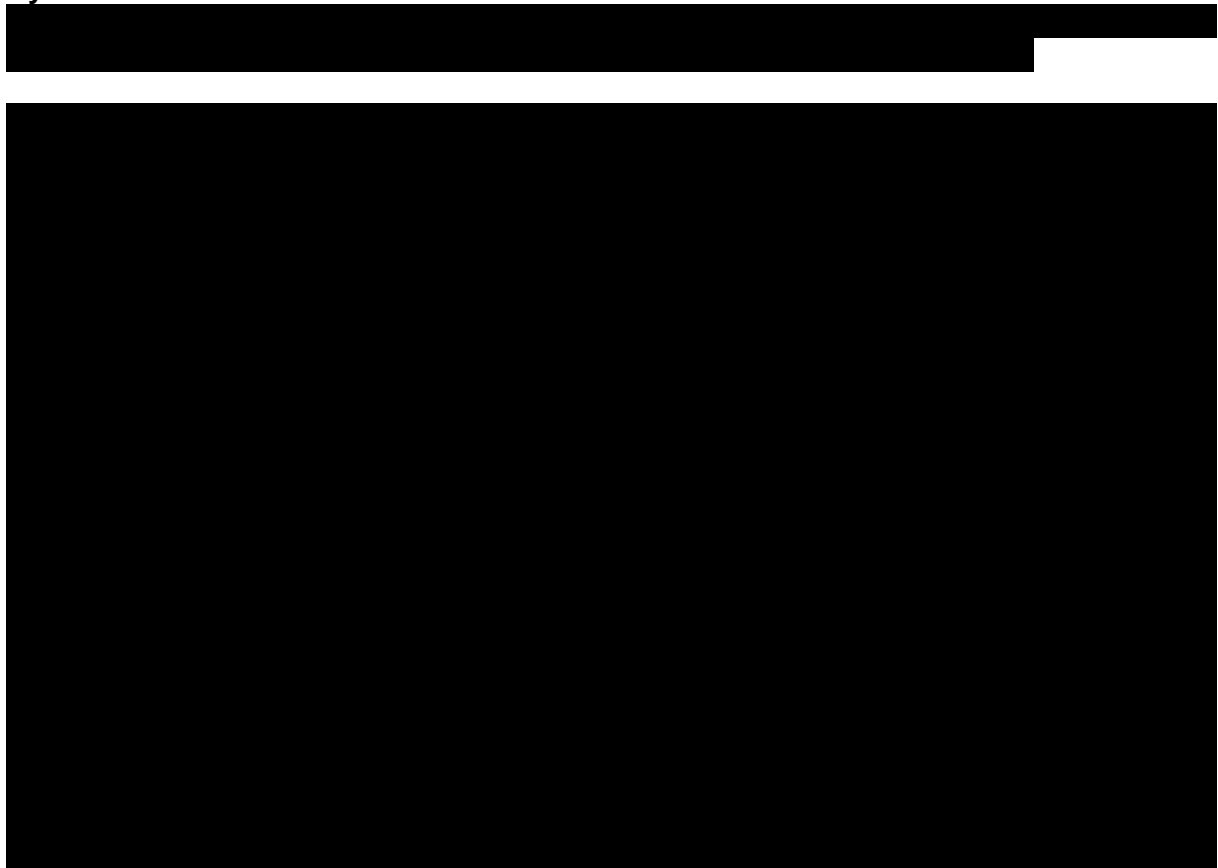


Tabela 19.

Miary dopasowania rozkładów prawdopodobieństwa do TTD dla chorych stosujących FED w grupie ryzyka pośredniego-2 lub wysokiego wcześniej leczonych RUX

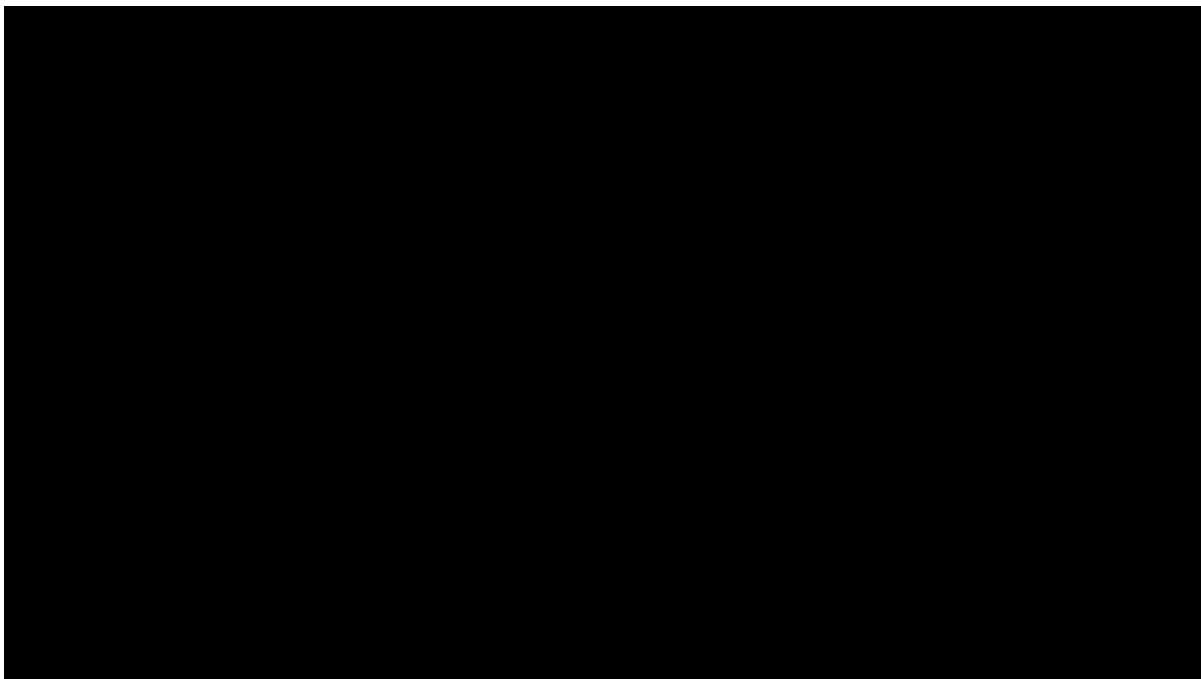
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Najlepszym dopasowaniem do danych charakteryzował się rozkład wykładniczy, dlatego też rozkład ten wykorzystano w analizie podstawowej.

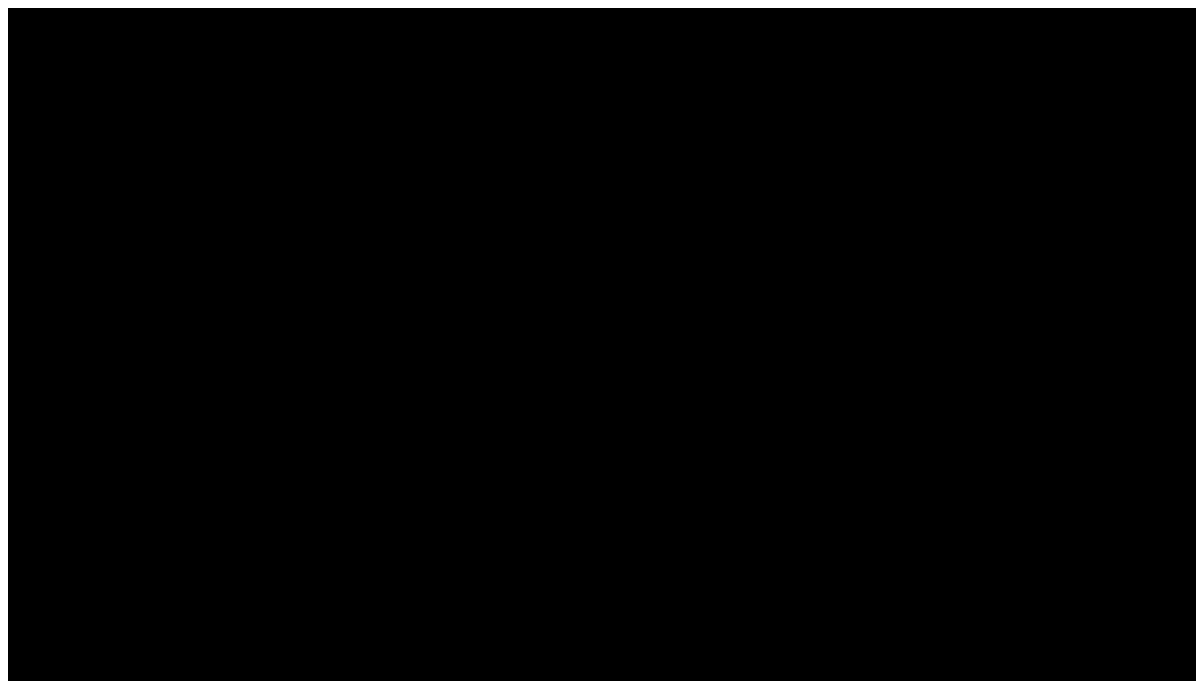
7.5.2.2 TTD dla FED wariant z krzywymi podzielonymi ze względu na odpowiedź na leczenie

Dla wariantu z krzywymi TTD podzielonymi ze względu na odpowiedź na leczenie wykonano analogiczne dopasowania rozkładów parametrycznych. Do analizy podstawowej przyjęto rozkład wykładniczy aby zachować spójność założeń z wariantem ze wspólną krzywą TTD. Na wykresach poniżej przedstawiono ekstrapolacje TTD dla omawianego wariantu.

Rysunek 20.



Rysunek 21.



7.5.2.3 TTD dla BAT



Rysunek 22.

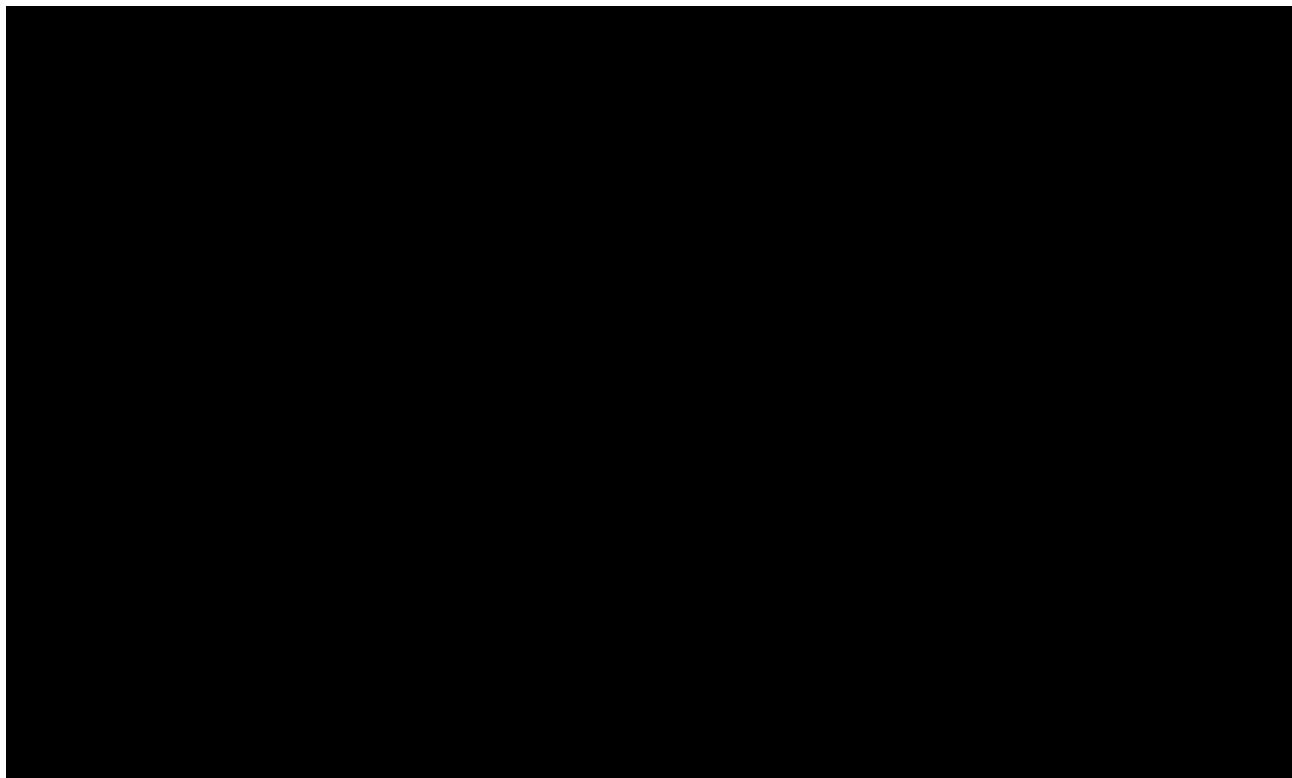


Tabela 20.

Miary dopasowania rozkładów prawdopodobieństwa do TTD dla chorych stosujących BAT w HMRN 2020

[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]

7.6 Odsetek chorych przechodzących na BSC po JAK

W celu określenia liczby chorych stosujących BAT lub BSC po przerwaniu leczenia JAK konieczne było przyjęcie założeń dotyczących odsetków terapii stosowanych po JAK. W modelu przyjęto, że odsetek chorych otrzymujących BAT po JAK będzie zależał od statusu odpowiedzi na leczenie (patrz rozdział 7.3). Chorzy, którzy nie otrzymają BAT po JAK przechodzą do stanu BSC. W tabeli poniżej przedstawiono wartości uwzględnione w analizie (jednakowe w obydwu populacjach):

Tabela 21.
Odsetek chorych przechodzący na BAT po BSC

Grupa	BAT	BSC
Odpowiedź na leczenie	67%	33%
Brak odpowiedzi na leczenie	33%	67%

Uzasadnieniem wartości przyjętych w powyższej tabeli jest fakt, że stan chorych, którzy jednak odpowiedzieli na leczenie powinien być lepszy stąd, większy odsetek chorych dostanie BAT po przerwaniu terapii niż BSC. Proporcję 2:1 zasugerowali eksperci, których konsultowano podczas tworzenia modelu. W ramach analizy wrażliwości testowano skrajne wartości powyższych parametrów.

7.7 Jakość życia w modelu

Stany uwzględnione w wykorzystanym w analizie modelu 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 uwzględniono jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D. Należy zwrócić uwagę, że w badaniu

JAKARTA-2 nie używano instrumentu EQ-5D. W związku z tym dla populacji chorych z badania wcześniej leczonych RUX nie było możliwości zastosowania użyteczności oszacowanych w oparciu o EQ-5D.

Jakość życia w modelu zależy od odpowiedzi na leczenie oraz stanu zdrowia chorego. Użyteczności przypisano do następujących stanów:

- w trakcie leczenia:
 - odpowiedź na leczenie,
 - brak odpowiedzi na leczenie,
- Po leczeniu (faza terminalna):
 - podczas leczenia paliatywnego.

W trakcie leczenia użyteczność zależy od odpowiedzi na leczenie i jest modelowana za pomocą zmiany w stosunku do początku leczenia tzw. baseline. Założono, że zmiana użyteczności rozpoczyna się w 4 tygodniu leczenia (czyli po pierwszym cyklu modelu) co jest analogiczne do rozwiązania przyjętego w analizie ruksolitynibu złożonej NICE [TA386].

Użyteczność początkową oraz użyteczności, które zależą od odpowiedzi na leczenie zaczerpnięto z analiz opracowanych na podstawie danych z badań JAKARTA i JAKARTA-2 [Dane od Wnioskodawcy]. Poniżej przedstawiono szczegółowo założenia dotyczące użyteczności. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne użyteczności zaczerpnięte z analizy ruksolitynibu opublikowanej w Szkocji [SMC 2018].

Użyteczność w trakcie leczenia paliatywnego wyrażoną w EQ-5D zaczerpnięto z badania obejmującego chorych w fazie terminalnej z nowotworem piersi, gruczołu krokowego oraz jelita grubego [Färkkilä 2014]. Nie było możliwe odnalezienie użyteczności dla chorych z mielofibrozą ponieważ dane dla chorych u schyłku życia w tym wskazaniu są bardzo rzadkie.

Użyteczności oszacowano na podstawie danych z badań JAKARTA i JAKARTA-2 za pomocą modelu opisanego szczegółowo w rozdziale 7.7.1. Ze względu na fakt, że przyjęta definicja odpowiedzi na leczenie (patrz rozdział 7.2) ma wpływ na liczbę chorych z odpowiedzią na leczenie dla każdej alternatywnej definicji oszacowano odpowiadające jej użyteczności. W tabelach poniżej przedstawiono użyteczności uwzględnione w analizie.

Tabela 22.
Użyteczności w grupie chorych wcześniej nieleczonych JAK

Tabela 23.
Użyteczności w grupie chorych wcześniej leczonych RUX

W tabeli poniżej przedstawiono użyteczności uwzględnione w analizie wrażliwości.

Tabela 24.
Alternatywne użyteczności na podstawie oceny ruksolitynibu

Stan	Implementacja w modelu	Wartość	Źródło
Baseline	Wartość początkowa	0,732	SMC 2018
Odpowiedź na leczenie JAK	Zmiana użyteczności, od 4 tygodnia	0,153	SMC 2018
Brak odpowiedzi na leczenie JAK	Zmiana użyteczności, od 4 tygodnia	0,037	SMC 2018
Odpowiedź na leczenie BAT	Odpowiedź na BAT nie jest możliwa	0,000	SMC 2018
Brak odpowiedzi na leczenie BAT	Odpowiedź na BAT nie jest możliwa	0,000	SMC 2018
Leczenie paliatywne	Obniżka użyteczności naliczane co 24 tygodnie	0,025	SMC 2018

7.7.1 Analiza użyteczności z badania JAKARTA i JAKARTA-2

W badaniu JAKARTA dane dotyczące jakości życia zostały zbierane przy pomocy kwestionariuszy:

- MF-SAF - ang. *Myelofibrosis Symptom Assessment Form*,
- MPN-SAF – ang. *Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form*,
- EQ-5D-3L – ang. *EuroQol 5 dimensions 3 level questionnaire*.

Kwestionariusz EQ-5D-3L w wersji papierowej został wypełniony przez chorych na początku okresu obserwacji (tzw. *baseline*), na końcu 24 tygodnia, na końcu terapii oraz podczas wizyty 30 dni po zakończeniu leczenia. Wartość indeksu wyznaczono przy pomocy preferencji z populacji brytyjskiej [Dolan 1997]. Następnie przeprowadzono analizę regresji liniowej w celu oszacowania przeciętnej zmiany użyteczności związanej z odpowiedzią na leczenie w 24 tygodniu. Przeprowadzono niezależne obliczenia dla każdej z trzech alternatywnych definicji odpowiedzi na leczenie (patrz rozdział 7.2). Wyniki analizy regresji przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 25.
Analiza regresji na danych do jakości życia (EQ-5D) z badania JAKARTA

[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]

Na podstawie wyników analizy zaprezentowanych powyżej wyznaczono wartość zmiany użyteczności związanej z odpowiedzią na leczenie. W tym celu podstawiając odpowiednie wartości zmiennych do parametrów modelu oszacowano użyteczność w 24 tygodniu. Następnie obliczono różnicę pomiędzy wartością użyteczności w 24 tygodniu a wartością użyteczności w baseline. Przykładowo aby obliczyć zmianę użyteczności związanej z odpowiedzią na leczenie zdefiniowaną jako redukcja objętości śledziona przeprowadzono następujące obliczenia:

$$(0,368 + 0,480 * 0,707 + 0,069) - 0,707 = 0,069$$

Gdzie 0,707 jest to wartość użyteczności w baseline. Analogicznie wyznaczono pozostałe zmiany użyteczności, które przedstawiono w rozdziale 7.6 (patrz Tabela 22).

W badaniu JAKARTA-2 dane dotyczące jakości życia zostały zbierane przy pomocy kwestionariuszy:

- MF-SAF - ang. *Myelofibrosis Symptom Assessment Form*,
- MPN-SAF – ang. *Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form*,
- EORTC QLQ-C30 – ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30)*,
- PGIC – ang. *Patient Global Impression of Change*.

W badaniu tym nie zebrano danych przy pomocy metod opartych na preferencjach. Jest jednak możliwe oszacowanie użyteczności na podstawie EORTC QLQ-C30 jeżeli dane podzielone

zostaną na 8 wymiarów (tzw. EORTC-8D). Ponadto, łącząc dane z kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz MF-SAF możliwe jest stworzenie opartego na preferencjach indeksu znanego jako MF-8D. W związku z powyższym użyteczności na podstawie danych z badania JAKARTA-2 oszacowano w dwóch wariantach: za pomocą EORTC-8D oraz MF-8D. Analogicznie do populacji chorych wcześniej nieleczonych JAK przeprowadzono analizę regresji liniowej w celu oszacowania zmian jakości życia związanych z odpowiedzią na leczenie. W tabelach poniżej przedstawiono wyniki w regresji liniowej:

Tabela 26.
Analiza regresji na danych do jakości życia (MF-8D) z badania JAKARTA-2

Tabela 27.
Analiza regresji na danych do jakości życia (EORTC-8D) z badania JAKARTA-2

Oszacowanie zmian jakości życia związanych z odpowiedzią na leczenie przeprowadzono analogicznie jak w przypadku badania JAKARTA.

7.7.2 Korekta użyteczności związana z wiekiem

Aby uwzględnić naturalny spadek jakości życia związany z wiekiem użyteczności w modelu mogą być skorygowane za pomocą formuły zaczerpniętej z publikacji Ara 2010:

$$\begin{aligned}
 \text{EQ5D index score} &= 0.9508566 + (0.0212126 * \text{mężczyzna}) - (0.0002587 * \text{wiek}) \\
 &\quad - (0.0000332 * \text{wiek}^2)
 \end{aligned}$$

Dla każdego cyklu w modelu wyznaczono wartość korekty użyteczności a następnie przemnożono wszystkie użyteczności w stanach zdrowia przed odpowiadającą im korekty.

7.7.3 Obniżka użyteczności związana ze zdarzeniami niepożądanymi

Obniżki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi zostały zaczerpnięte z dostępnej literatury obejmujące szerokie spektrum chorób nowotworowych. Obniżka użyteczności dla AML została obliczona na podstawie danych z oceny ruksolitynibu w NICE [TA386]. Na podstawie tego źródła przyjęto również, że AML trwa 3,9 miesiący. Dla wszystkich pozostałych zdarzeń niepożądanych przyjęto, że trwają one przez jeden cykl modelowania.

Tabela 28.
Obniżki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi

Zdarzenie niepożądane	Obniżka użyteczności	Źródło
Ból brzucha	0,11	Tielemans 2013, obniżka użyteczności dla objawów żołądkowo jelitowych
Ból stawów	0,22	Hollingworth 2003, obniżka użyteczności związana z bólem lub bólem kości
Astenia	0,09	Beusterien 2010, obniżka użyteczności dla anemii 3-4 stopnia
Ból pleców	0,22	Założono takie same jak ból stawów
Zapalenie oskrzeli	0,046	Założono takie same jak kaszel
Kaszel	0,046	Doyle 2008, obniżka użyteczności dla kaszlu w populacji z niedrobnokomórkowym rakiem płuca
Biegunka	0,047	Schremser 2015
Duszność	0,219	Lachaine 2015
Zmęczenie	0,073	Nafees 2008,
Ból głowy	0	Brak danych
Nudności	0,048	Nafees 2008
Obrzęk obwodowy	0	Brak danych
Ból kończyn	0,105	Lachaine 2015, obniżka użyteczności dla bólu
Gorączka	0,11	Beusterien 2010,
Zwiększenie masy ciała	0	Brak danych
Transformacja do AML	0,461	Obliczenia na podstawie TA386

7.8 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 uwzględnieniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (zwłaszcza *Programu lekowego*) w analizie 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 leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty leczenia wspomagającego;
- koszty leczenia paliatywnego;
- koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy [*dane dostarczone przez Wnioskodawcę*]. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *danych refundacyjnych NFZ* oraz *Wykazu leków refundowanych*. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju leczenie szpitalne i chemioterapia przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [*Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenie leczenie szpitalne, Zarządzenie chemioterapia*].

8.1 Koszt leków

8.1.1 Fedratynib

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 programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 17.3

Fedratynib dostępny będzie w jednej prezentacji: Inrebic® 100 mg kapsułki twarde, 120 kaps.

Cenę zbytu netto fedratynibu otrzymano od Wnioskodawcy [Dane dostarczone przez Wnioskodawcę]. Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu, cenę hurtową oraz cenę detaliczną leku. ██████████

██████████

██████████

██████████ Podstawę limitu w grupie będzie wyznaczał lek Inrebic® 100 mg kapsułki twarde.

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela.

Tabela 29.
Charakterystyka cenowa leku Inrebic® 100 mg, 120 kaps

██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

[Redacted text block]

Tabela 30.
Przeciętna dawka fedratynibu przy założeniu 14-dniowego okresu przerwania/redukcji dawkowania

[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]		[Redacted]			[Redacted]		

Powyższa tabela pokazuje, że obliczenia przeciętnej dawki dobowej zbliżyły się do mediany z publikacji.

[Redacted text block]

Tabela 31.
Koszt fedratynibu w przeliczeniu na cykl modelowania w zależności od dawki dobowej oraz ceny leku

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

8.1.2 Ruksolitynib

Ruksolitynib jest refundowany na podstawie *Wykazu leków refundowanych* w ramach programu lekowego B.81 leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej i dostępny w trzech prezentacjach 5 mg, 15 mg i 20 mg. Lek podawany jest dwa razy na dobę a każde opakowanie zawiera 56 tabletek, dlatego też jedno opakowanie wystarcza na 28 dni terapii (wyjątek stanowi sytuacja, gdy u chorego stosowana jest dawka 10 mg lub 25 mg, wówczas w terapii zużywane są 2 opakowania leku w okresie 28 dni). W tabeli poniżej przedstawiono oficjalne ceny opakowań ruksolitynibu zgodnie z wykazem leków refundowanych:

Tabela 32.
Cena ruksolitynibu na Wykazie leków refundowanych

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
Ruxolitinibum	Jakavi, tabl., 15 mg	56 szt.	5909991053789	17 361,00	18 229,05	18 229,05
Ruxolitinibum	Jakavi, tabl., 20 mg	56 szt.	5909991053833	17 361,00	18 229,05	18 229,05
Ruxolitinibum	Jakavi, tabl., 5 mg	56 szt.	5909991053758	8 680,50	9 114,53	9 114,53

Z tabeli powyżej wynika, że cena leków Jakavi®, tabl., 15 mg i Jakavi®, tabl., 20 mg jest jednakowa, natomiast cena leku Jakavi®, tabl., 5 mg jest równa dokładnie połowie ceny tamtych leków. Należy zwrócić uwagę, że zgodnie z *Chpl Jakavi®* ruksolitynib może być stosowany w dawkach 5, 10, 15, 20 i 25 mg. Na tej podstawie można wnioskować, że koszt miesięczny refundacji leków dla chorego stosującego dawkę od 10 do 20 mg w perspektywie płatnika publicznego będzie stały niezależnie od dawki. Taki model polityki cenowej bywa określany ang. *flat price* – płaską ceną.

Aby zweryfikować wniosek o zastosowaniu *flat price* oraz oszacować bardziej realistyczną cenę ruxolitynibu przeprowadzono przegląd przetargów publicznych, w wyniku którego odnaleziono 4 przetargi z okresu od lipca 2020 do stycznia 2021 r. Należy zwrócić uwagę, że w jednym przetargu podano dokładne ceny poszczególnych prezentacji leku Jakavi® natomiast w pozostałych trzech łączny koszt opakowań. Dane z trzech przetargów, dla których dostępny był tylko łączny koszt są jednak wystarczające, aby wyznaczyć ceny poszczególnych zbywanych produktów. Przeprowadzone obliczenia wykazały, że we wszystkich przetargach sprzedawano lek Jakavi® w tych samych cenach. Przetargowe ceny poszczególnych opakowań ruxolitynibu zaprezentowano w tabeli poniżej:

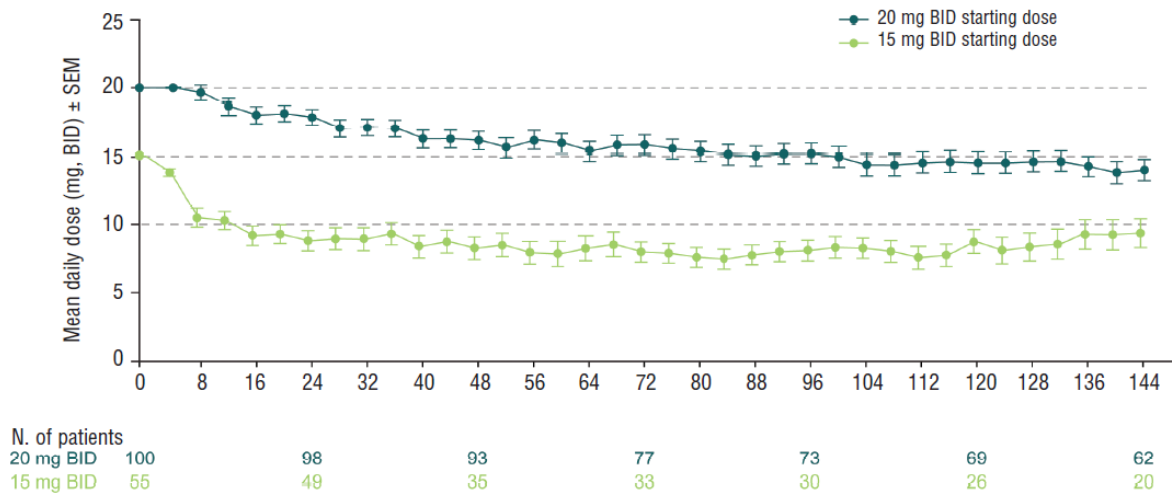
Tabela 33.
Cena hurtowa ruxolitynibu na podstawie przetargów

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena hurtowa brutto
Ruxolitinibum	Jakavi, tabl., 15 mg	56 szt.	5909991053789	18 229,05
Ruxolitinibum	Jakavi, tabl., 20 mg	56 szt.	5909991053833	18 229,05
Ruxolitinibum	Jakavi, tabl., 5 mg	56 szt.	5909991053758	9 114,53

Jak wynika z powyższej tabeli lek finansowany jest po cenie o ok. 48% niższej niż wynika to z ceny hurtowej z *Wykazu leków refundowanych*. Co więcej, z tabeli wynika, że mechanizm *flat price* jest stosowany również w przetargach i miesięczny koszt leczenia chorego stosującego dawkę od 10 do 20 mg jest jednakowy i wynosi ok. 18,2 tys. PLN. Co prawda w polskiej praktyce klinicznej bardzo rzadko stosuje się dawkę 5 mg [ankiety klinicystów], a zużycie paczek 5mg odpowiada za prowadzenie terapii 10 mg (2x5 mg), jednakże zgodnie z *ChPL Jakavi®* dopuszczalne jest zastosowanie dawek 5 mg oraz 25 mg. Należy zwrócić uwagę, że dawkę 25 mg można uzyskać poprzez dodanie opakowania 5 mg do opakowania 20 mg. Tym samym koszt leczenia chorego stosującego dawkę 5 mg będzie równy połowie *flat price* a koszt leczenia chorego stosującego dawkę 25 mg będzie równy dokładnie półtora *flat price*. Innymi słowy koszt leczenia dwóch chorych stosujących dawki 5 i 25 mg będzie równy kosztowi leczenia dwóch chorych stosujących dawkę z przedziału 10 – 20 mg. Można zatem przyjąć, że chociaż dla poszczególnych chorych koszt ruxolitynibu może się różnić, to w pełnej populacji będzie on stały. W związku z powyższym w analizie podstawowej przyjęto, że miesięczny koszt terapii ruxolitynibem wynosi ok. 18,2 tys. PLN niezależnie od dawkowania. Na potwierdzenie powyższego założenia przeprowadzono analizę dawkowania z badania COMFORT-I na podstawie wykresów opublikowanych w *Verstovsek 2015* (patrz poniżej).

Rysunek 23.

Dawkowanie ruksolitynibu w badaniu COMFORT-I (Verstovsek 2015)



Z rysunków wynika, że pacjenci zaczynający leczenie od jednej z dwóch zalecanych dawek początkowych (15 lub 20 mg) stopniowo obniżają zużycie leków o ok. 5 mg. Przeciętna dawka ruksolitynibu stosowana w 144 tygodniu leczenia wynosiła ok. 13 mg, co należy do przedziału od 10 do 20 mg, dla którego ma zastosowanie *flat price*.

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości zastosowano podejście, w którym przyjęto, że koszt ruksolitynibu jest zmienny i zależy od liczby zużywanych miligramów. W tym celu wyznaczono średni koszt za miligram ruksolitynibu z danych refundacyjnych NFZ za rok 2020 jako iloraz łącznej kwoty refundacji przypadającej na ruksolitynib i liczby zrefundowanych miligramów leku. Dawkowanie określono na podstawie badania COMFORT-I (Verstovsek 2015). W tabeli poniżej przedstawiono koszt ruksolitynibu uwzględniony w analizie wrażliwości:

Tabela 34.

Koszt ruksolitynibu w analizie wrażliwości w wariancie zmiennych kosztów leku

Cykl modelu	Dawka jednorazowa	Koszt w cyklu
Pierwszy cykl	18,00	16 315,43
Drugi cykl	15,00	13 596,19
Kolejne cykle	13,00	11 783,36

8.2 Koszt BAT

Dla każdego leku wyznaczono koszt za jednostkę na podstawie *Wykazu leków refundowanych*. Dawkowanie poszczególnych chemioterapeutyków określono na podstawie charakterystyk produktów leczniczych: *Myleran®*, *Anagrelide Mylan®*, *Hydroxycarbamid Teva®*, *Alkeran®* oraz *Pegasys®*.

Koszt za jednostkę KKCz określono na podstawie *Zarządzenia leczenie szpitalne*. W tabeli poniżej przedstawiono koszty związane z BAT w rozbiciu na koszt leków, koszt podania i koszt monitorowania:

Tabela 35.
Koszt BAT

Koszt hydroksymocznika oraz anagrelidu przyjęto na podstawie komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii, ponieważ są to leki dla których dostępne są odpowiedniki w ramach *Wykazu leków refundowanych*. Koszt peginterferonu, melfalanu oraz busulfanu oszacowano na podstawie oficjalnych cen z *Obwieszczenia MZ w sprawie Wykazu leków refundowanych*, ponieważ nie są dostępne dane w zasobach NFZ umożliwiające określenie ich kosztów.

Założenia dotyczące podania i monitorowania BAT opisano w rozdziałach odpowiednio 8.3 i 8.8.

8.3 Koszty przepisania i podania leków

Leki uwzględnione w niniejszej analizie mogą być stosowane w ramach chemioterapii lub programów lekowych. W związku z tym koszty podania i przepisania leków wyznaczono na podstawie Zarządzenia Chemioterapia i Zarządzenia Programy lekowe. W tabeli poniżej przedstawiono koszt jednostkowy świadczeń w ramach, których może być rozliczane podanie leków w analizowanym problemie zdrowotnym:

Tabela 36.
Koszty jednostkowe podania leków

kod świadczenia	nazwa świadczenia	wartość punktowa
5.08.05.0000173	podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	181,00
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16
5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	270,00

Ruksolitynib i fedratynib są lekami przyjmowanymi doustnie. W związku z tym przyjęto, że koszt podania tych leków będzie zerowy. Jednocześnie założono, że wydanie opakowań leków chorym będzie odbywać się w ramach wizyt związanych z monitorowaniem i nie naliczono dodatkowego kosztu przepisania leków.

W przypadku leków wchodzących w skład BAT hydroksymocznik, melfalan, busulfan i anagrelid są lekami przyjmowanymi doustnie. W związku z powyższym, analogicznie jak w przypadku ruksolitynibu i fedratynibu przyjęto zerowy koszt podania. Jedynie peginterferon jest podawany we wstrzyknięciach dlatego założono, że podanie peginterferonu będzie odbywać się w ramach podstawowej porady ambulatoryjnej raz w tygodniu.

W przypadku przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych założono, że raz na cykl będzie stosowana hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin.

8.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Chorzy w analizowanym problemie zdrowotnym będą otrzymywać leki refundowane w ramach programów lekowych lub chemioterapii. W związku z tym przyjęto, że leczenie zdarzeń niepożądanych będzie odbywać się w ramach odpowiednich świadczeń rozliczanych przez NFZ zgodnie z *Zarządzeniem programy lekowe* oraz *Zarządzeniem chemioterapia*. Jedynie w przypadku wystąpienia ostrej białaczki szpikowej uwzględniono koszt leczenia w ramach JGP S01 *Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż.* W tabeli poniżej przedstawiono koszt świadczeń uwzględnionych w ramach leczenia zdarzeń niepożądanych:

Tabela 37.
Koszty jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych

kod świadczenia	nazwa świadczenia	wartość punktowa
5.08.05.0000013	leczenie działań niepożądanych 3. stopnia	54,08
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	Tabela 36
S01	Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż.	36 153

Częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych w ramieniu FED oraz w trakcie stosowania BAT przyjęto na podstawie badań JAKARTA i JAKARTA-2 dla populacji chorych odpowiednio wcześniej nieleczonych JAK oraz wcześniej leczonych RUX. Częstość zdarzeń niepożądanych w ramieniu RUX oszacowano na podstawie danych z badania COMFORT-II [Cervantes 2013]. Częstość zdarzeń niepożądanych z poszczególnych badań przeliczono przy zastosowaniu transformacji wykładniczej (tzn. zakładając stałe prawdopodobieństwo ich wystąpienia) W tabeli poniżej przedstawiono częstość zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na cykl modelu.

Tabela 38.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na cykl

Zdarzenia niepożądane	Wcześniej nieleczeni JAK		Wcześniej leczeni RUX	
	FED	RUX	FED	BAT
Ból brzucha	0,00%	0,13%	0,18%	0,98%
Ból stawów	0,00%	0,05%	0,18%	0,00%
Astenia	0,16%	0,13%	0,18%	0,32%
Ból pleców	0,08%	0,10%	0,00%	0,00%
Zapalenie oskrzeli	0,00%	0,10%	0,18%	0,00%

Zdarzenia niepożądane	Wcześniej nieleczeni JAK		Wcześniej leczeni RUX	
	FED	RUX	FED	BAT
Kaszel	0,08%	0,00%	0,00%	0,00%
Biegunka	0,41%	0,05%	0,72%	0,32%
Duszność	0,00%	0,10%	0,00%	0,32%
Zmęczenie	0,58%	0,05%	0,35%	0,32%
Ból głowy	0,08%	0,05%	0,18%	0,32%
Nudności	0,00%	0,03%	0,00%	0,32%
Obrzęk obwodowy	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Ból kończyn	0,00%	0,03%	0,00%	0,00%
Gorączka	0,00%	0,10%	0,00%	0,00%
Zwiększenie masy ciała	0,00%	0,08%	0,00%	0,00%
Transformacja do AML	0,08%	0,11%	0,00%	0,22%

W przypadku stosowania BAT przyjęto, że wszystkie zdarzenia z wyjątkiem transformacji do AML generują koszty równe wycenie świadczenia leczenia działań niepożądanych 3. stopnia (leczenie działań niepożądanych 4. Stopnia jest wycenione jednakowo). W przypadku FED i RUX przyjęto, że wszystkie zdarzenia z wyjątkiem transformacji do AML generują koszty równe wycenie świadczenia przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu. W przypadku wystąpienia ostrej białaczki szpikowej uwzględniono koszt leczenia w ramach JGP S01 Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż. Mnożąc koszty przez częstość występowania odpowiednich zdarzeń oszacowano łączny koszt zdarzeń niepożądanych w zależności od stosowanego leczenia. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki obliczeń:

Tabela 39.
Łączny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Zdarzenia niepożądane	Wcześniej nieleczeni JAK		Wcześniej leczeni RUX	
	FED	BAT	FED	BAT
Koszt leczenia	30,62	81,19	2,11	82,14

8.5 Koszty leczenia wspomagającego

Po zakończeniu leczenia inhibitorami JAK chorzy przechodzą do stanu *po leczeniu* w którym początkowo stosują BAT. Leczenie BAT trwa przez określoną liczbę cykli po czym chory stosuje aż do zgonu leczenie wspomagające (dalej BSC - ang. *Best Supportive Care*). Zgodnie

z wytycznymi *NCCN 2020* w ramach BSC mogą być stosowane różne rodzaje leczenia, m.in.: przetoczenia krwi, jej składników i produktów krwiopochodnych, chelatacja żelaza, antybiotyki, szczepionki, leczenie czynnikami stymulującymi tworzenie kolonii granulocytów i inne. Ze względu na brak szczegółowych danych dotyczących stosowania poszczególnych technologii medycznych zaistniała konieczność przyjęcia uproszczających założeń. Należy zwrócić uwagę, że jedną z głównych cech mielofibrozy jest niedokrwistość. Niemal 40% chorych na MF ma poziom hemoglobiny (Hb) < 10 g/dl w momencie diagnozy i prawie 25% jest zależna od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) [Naymagon 2017]. W związku z powyższym przyjęto, że w ramach leczenia wspomagającego stosowane jest przetoczenie KKCz. Koszt przetoczenia KKCz wyznaczono w ramach kosztu BAT (patrz rozdział 8.2). W tabeli poniżej przedstawiono koszt leczenia wspomagającego:

Tabela 40.
Koszt leczenia wspomagającego

Kategoria	Wartość
Koszt KKCz	558,00
Koszt hospitalizacji	270,00
Koszt przetoczenia	828,00

8.6 Koszt leczenia paliatywnego

Koszt leczenia paliatywnego, stosowanego w terminalnej fazie choroby nowotworowej jest naliczany jednorazowo, w całości w momencie zgonu chorego. Koszt terminalnej fazy choroby nowotworowej zaczerpnięto z opublikowanej analizy dla leku Afinitor® opracowanej w 2015 i ocenianej przez AOTMiT w 2016 roku [HTA Afinitor]. Koszt miesięczny terminalnej fazy choroby nowotworowej w cenach z roku 2015 wyniósł 4 120,99 PLN w perspektywie płatnika publicznego oraz 4 883,64 PLN w perspektywie wspólnej. Koszty zostały skorygowane o współczynnik inflacji w kategorii zdrowie za lata 2015-2020, który obliczono na podstawie danych z Głównego urzędu statystycznego, wynoszący 1,12. Na podstawie danych z publikacji *Andrzejuk 2015* oszacowano, że przeciętny czas trwania leczenia paliatywnego w chorobach nowotworowych w Polsce wynosi ok. 41,4 dni. Koszt całkowity wyznaczono proporcjonalnie do czasu leczenia paliatywnego oraz kosztu miesięcznego wyrażonego w cenach za 2020 rok. W tabeli poniżej przedstawiono wyznaczenie kosztu całkowitego (uwzględniając współczynnik inflacji i czas trwania) leczenia paliatywnego:

Tabela 41.
Koszty leczenia paliatywnego

Perspektywa	Koszt miesięczny (ceny za 2015)	Koszt miesięczny (ceny za 2020)	Koszt całkowity
Perspektywa płatnika publicznego	4 120,99	4 607,25	6 265,62
Perspektywa wspólna	4 883,64	5 459,90	7 425,16

8.7 Koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego

W przypadku populacji chorych wcześniej nieleczonych JAK jednakowy koszt kwalifikacji do programu lekowego będzie ponoszony na początku terapii w przypadku technologii wnioskowanej jak i komparatora, dlatego w celu uproszczenia analizy uznano go za nieróżniący. W przypadku populacji chorych wcześniej leczonych RUX założono konserwatywnie, że wszyscy chorzy będą wymagać ponownej kwalifikacji. W związku z tym w ramieniu FED w populacji chorych wcześniej leczonych RUX uwzględniono jednorazowy koszt kwalifikacji ponoszony na początku terapii wyceniony zgodnie z *Zarządzeniem programy lekowe*. W tabeli poniżej przedstawiono koszt kwalifikacji do programu lekowego.

Tabela 42.
Koszt kwalifikacji do programu lekowego

kod świadczenia	nazwa świadczenia	wartość punktowa
5.08.07.0000023	kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	338,00

8.8 Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia

Koszt monitorowania chorych w programie lekowym B.81 oszacowano na podstawie *Zarządzenia programy lekowe*. Koszt monitorowania chemioterapii oszacowano na podstawie *Zarządzenia chemioterapia*. W przypadku programu lekowego B.81 koszty monitorowania są różne w pierwszym i drugim roku terapii. W przypadku chemioterapii założono, że częstość monitorowania odbywać się będzie raz na dwa miesiące.

W tabeli poniżej przedstawiono koszt monitorowania:

Tabela 43.
Koszt monitorowania w przeliczeniu na cykl

kod świadczenia	nazwa świadczenia	wartość punktowa	Koszt w przeliczeniu na cykl
5.08.08.0000121	Diagnostyka w programie leczenia mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej – 1 rok terapii	790,00	60,56
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	195,00	14,95
5.08.05.0000008	okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	124,37

8.9 Koszt suplementacji tiaminy

Zgodnie z Chpl Inrebic® w trakcie leczenia fedratynibem niezbędne jest monitorowanie poziomu witaminy B1 (tiaminy) i kontrolowanie jego poziomu. Zgodnie z danymi z CSR³ badania JAKARTA-2 odsetek chorych wymagających suplementacji tiaminy wynosi 11%. Witamina B1 nie jest refundowana i jest dostępna w aptece bez recepty. W związku z powyższym w analizie uwzględniono koszt suplementacji tiaminy tylko w perspektywie wspólnej. Koszt tiaminy zaczerpnięto ze strony internetowej *medverita.com*. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie kosztu suplementacji tiaminy w przeliczeniu na chorego wymagającego suplementacji:

Tabela 44.
Koszt suplementacji tiaminy

Parametr	Wartość
Koszt opakowania	21,90
Liczba tabletek w opakowaniu	120

³ Ang. clinical study report – raport z badania klinicznego

Parametr	Wartość
Koszt za tabletkę	0,18
Koszt w cyklu	5,11

8.10 Koszt leków przeciwwymiotnych









Zgodnie z Chpl Inrebic® zaleca się profilaktyczne stosowanie leków przeciwwymiotnych zgodnie z lokalną praktyką przez pierwsze 8 tygodni leczenia i kontynuowanie ich stosowania zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Do analizy wybrano leki które są refundowane i zawierają substancję czynną ondansetronum. Wyznaczono średnią cenę za mg w perspektywie płatnika publicznego, która wynosi 0,47 zł/mg natomiast w perspektywie wspólnej cena wynosi 0,66 zł/mg. Lek należy stosować doustnie dwa razy dziennie w łącznej dobowej dawce 16 mg. Koszt terapii 8 tygodniowej w perspektywie płatnika publicznego wynosi 420,72 zł natomiast w perspektywie wspólnej 590,17 zł.









8.11 Całkowity koszt różniący

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie kosztów w przeliczeniu na cykl modelowania uwzględniony w analizie (28 dni).

Tabela 45.

Koszty uwzględnione w analizie w przeliczeniu na cykl modelowania.

Kategoria	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Źródło
Chorzy wcześniej nieleczeni JAK			
			
			
Koszt RUX* (1 cykl)	9 525,67	9 525,67	Przetargi, Dane refundacyjne NFZ
Koszt RUX* (2 cykl)	9 525,67	9 525,67	Przetargi, Dane refundacyjne NFZ
Koszt RUX* (3 cykl)	9 525,67	9 525,67	Przetargi, Dane refundacyjne NFZ
Koszt BAT (leki)	857,00	857,00	Dane refundacyjne NFZ
Koszt podania FED	0,00	0,00	Lek podawany doustnie
Koszt podania RUX	0,00	0,00	Lek podawany doustnie

Kategoria	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Źródło
Koszt podania BAT	327,16	327,16	Zarządzenie Chemioterapia
Koszt monitorowania JAK (1 rok)	60,56	60,56	Zarządzenie programy lekowe
Koszt monitorowania JAK (2 rok)	14,95	14,95	Zarządzenie programy lekowe
Koszt monitorowania BAT	124,37	124,37	Zarządzenie Chemioterapia
Koszt AE FED	30,62	30,62	Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenie leczenie szpitalne
Koszt AE BAT	81,19	81,19	Zarządzenie Chemioterapia, Zarządzenie leczenie szpitalne
Koszt AE RUX	28,54	28,54	Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenie leczenie szpitalne
Koszt BSC	828,00	828,00	Zarządzenie leczenie szpitalne
Koszt opieki paliatywnej	6 265,62	7 425,16	AWA Afinitor, GUS
Koszt suplementacji tiaminy	0,00	5,11	Medverita.com
Koszt leków przeciwwymiotnych	420,72	590,17	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r.
Chorzy leczeni wcześniej ruksolitynibem			
			
			
Koszt BAT (leki)	857,00	857,00	Dane refundacyjne NFZ
Koszt podania FED	0	0	Założenie
Koszt podania BAT	327,16	327,16	Zarządzenie Chemioterapia
Koszt monitorowania JAK (1 rok)	60,56	60,56	Zarządzenie programy lekowe
Koszt monitorowania JAK (2 rok)	14,95	14,95	Zarządzenie programy lekowe
Koszt monitorowania BAT	124,37	124,37	Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenie leczenie szpitalne

Kategoria	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Źródło
Koszt AE FED	2,11	2,11	Zarządzenie Chemioterapia, Zarządzenie leczenie szpitalne
Koszt AE BAT	82,14	82,14	Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenie leczenie szpitalne
Koszt BSC	828,00	828,00	Zarządzenie leczenie szpitalne
Koszt kwalifikacji do FED	338,00	338,00	Zarządzenie programy lekowe
Koszt opieki paliatywnej	6 265,62	7 425,16	AWA Afinitor, GUS
Koszt suplementacji tiaminy	0,00	5,11	Medverita.com
Koszt leków przeciwwymiotnych	420,72	590,17	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r.

* W analizie wrażliwości uwzględniono, że koszt poszczególnych opakowań RUX może być zmienny, w związku z czym koszty kolejnych cykli mogą być różne.

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 46.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█

[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]

10. Wyniki analizy

10.1 Analiza podstawowa

10.1.1 Chorzy wcześniej nieleczeni JAK

Podstawowymi wynikami analizy minimalizacji kosztów są inkrementalny koszt oraz cena wnioskowanej technologii medycznej przy której koszt inkrementalny jest równy zero. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne, które uwzględniono w kalkulacjach tych wartości wynikowych przedstawiono w tabeli poniżej. Koszty przedstawiono osobno w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej w wariancie z RSS i bez RSS.

Tabela 47.
Zestawienie wyników analizy podstawowej dla porównania FED vs RUX w perspektywie płatnika publicznego

[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]

Tabela 48.
Zestawienie wyników analizy podstawowej dla porównania FED vs RUX w perspektywie wspólnej

[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]

10.1.2 Chorzy wcześniej leczeni RUX

Podstawowymi wynikami analizy kosztów-użyteczności są inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne, które uwzględniono w kalkulacjach tych wartości wynikowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Koszty przedstawiono osobno w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej w wariancie z RSS i bez RSS.

Tabela 49.

Zestawienie wyników analizy podstawowej dla porównania FED vs BAT w perspektywie płatnika publicznego

[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]					

Tabela 50.

Zestawienie wyników analizy podstawowej dla porównania FED vs BAT w perspektywie wspólnej

[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]					

10.2 Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności dla wyniku zdrowotnego: lata życia (LY), QALY został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów klinicznych oraz poprzez testowanie

alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta⁴. 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.

⁴ przyjęto, że te 2 parametry mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników

Tabela 51.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania FED vs RUX w perspektywie płatnika publicznego

Tabela 52.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania FED vs BAT w perspektywie płatnika publicznego

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

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-konsekwencji, w przypadku wersji bez RSS i z uwzględnieniem RSS, zebrano w tabelach dołączonych w załącznikach. Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że z perspektywy płatnika publicznego największy wpływ na wyniki analizy dla FED vs RUX mają następujące parametry:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

Jednocześnie, największy wpływ na wyniki analizy dla FED vs BAT mają następujące parametry:

- [REDACTED]
- [REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, wnioskować należy, że ich zmiana wpływa na zmianę ceny progowej lub wartości współczynnika ICUR o mniej niż 10%. Wyniki i wnioski dla perspektywy wspólnej pokrywają się z tymi przedstawionymi dla perspektywy płatnika publicznego. Wyniki analizy wrażliwości w formie tabelarycznej przedstawiono w rozdziale 17.5.

12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości. Ze względu na zastosowanie w populacji chorych wcześniej nieleczonych JAK techniki analitycznej minimalizacji kosztów w tej populacji odstąpiono od wykonania wielokierunkowej analizy wrażliwości. Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono dla populacji chorych wcześniej leczonych RUX dla wariantu z uwzględnieniem RSS. Odstąpiono od przedstawienia wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości dla wariantu bez RSS ze względu na przekroczenie progu opłacalności i znaczną różnicę w wysokości kosztu fedratynibu wynikającego z oficjalnej ceny leku Inrebic® oraz kosztu leków stosowanych w ramach BAT.

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości testowano parametry odnoszące się do kosztów leków, skuteczności badanych technologii oraz użyteczności. Zmienne użyte w wielokierunkowej analizie wrażliwości wraz z parametrami uwzględnionych rozkładów do modelowania zmienności, wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 55.
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości

[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]

Wartości przyjmowane przez wymienione powyżej parametry modelowano przy wykorzystaniu rozkładu uogólnionego gamma za pomocą formuły „=ROZKŁ.GAMMA.ODWR()”. Uzasadnieniem wyboru parametrów jest fakt, że rozkład gamma nie przyjmuje wartości ujemnych, które nie mają sensu dla zmiennych uwzględnionych w analizie.

W analizie wrażliwości testowano dawkę dobową FED (patrz rozdział 8.1.1), która stanowi parametr o dużym wpływie na koszty inkrementalne w modelu. Odchylenie standardowe dla dawki dobowej oszacowano przy założeniu, że wartość minimalna i maksymalna z jednowymiarowej analizy wrażliwości stanowią odpowiednio dolną i górną granicę 95% przedziału ufności dla parametru. Należy zwrócić uwagę, że takie założenie uwzględnia niewielkie, wynoszące 2,5% prawdopodobieństwo przyjęcia przez chorego dawki powyżej 400 mg, które można zinterpretować np. jako wynikające z możliwości pomyłki chorego i przyjęcia jednorazowo podwójnej dawki leku.

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

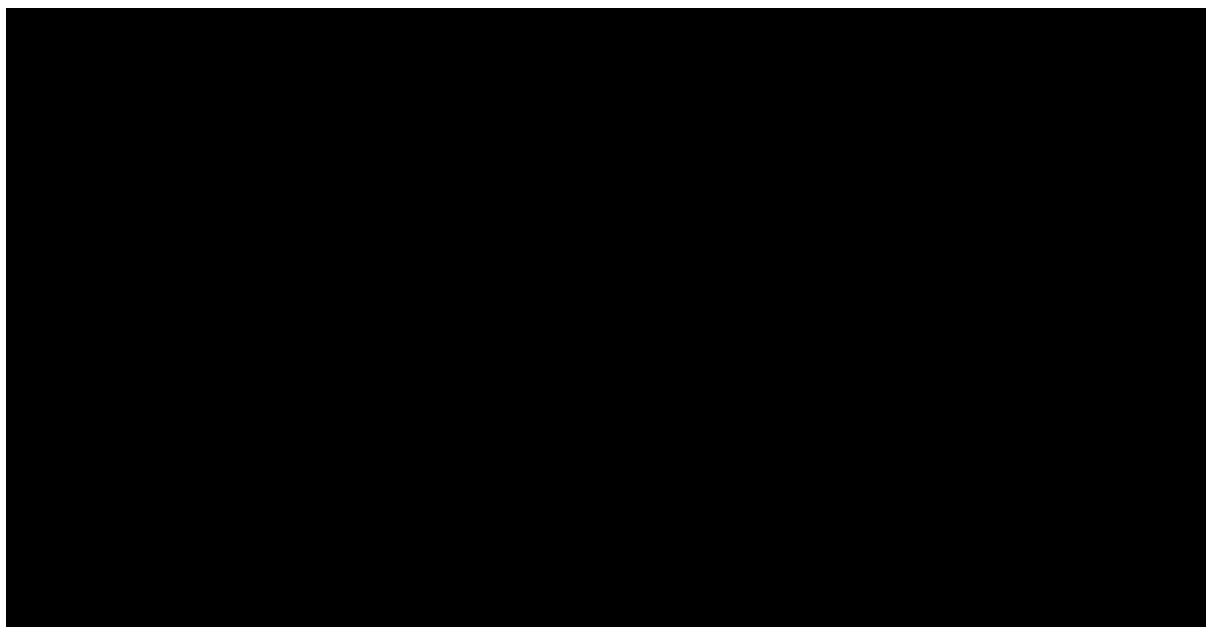
Średnie wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości (AWW) wykazały możliwość wystąpienia takich samych efektów zdrowotnych, przy niższych kosztach, w porównaniu z analizą podstawową. Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatora przedstawiono w poniższej tabeli.


Tabela 56.
Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości

12.2 Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

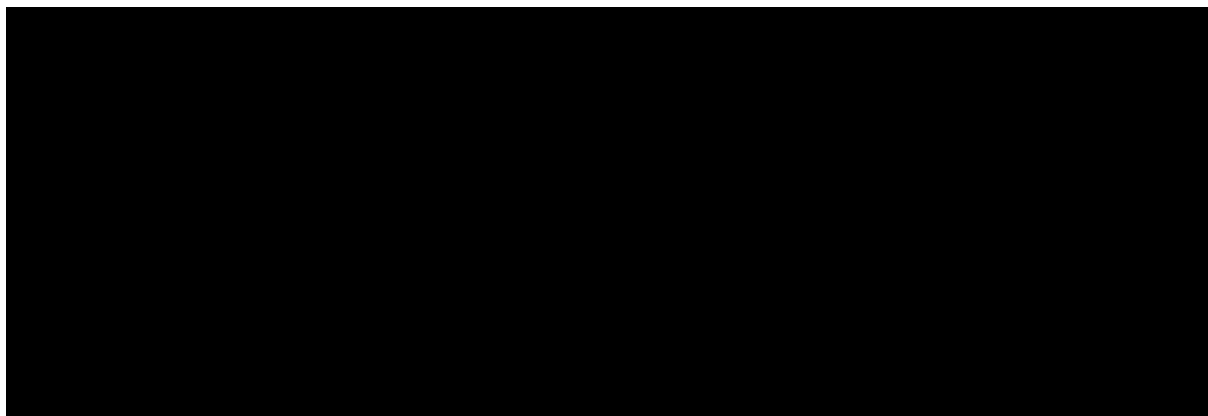
Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatora.

Rysunek 24.
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości



Na poniższych rysunkach przedstawiono krzywe opłacalności (CEAC), określające z jakim prawdopodobieństwem technologia będzie technologią efektywną kosztowo w perspektywie płatnika publicznego w wariacie z RSS. 

Rysunek 25.
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora



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.

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 równania:

- odsetek chorych w stanie On JAK inhibitor leczonych FED + odsetek chorych w stanie On BAT nieleczonych FED + odsetek chorych w stanie Supportive care + skumulowany odsetek zgonów = 1;
- odsetek chorych w stanie On JAK inhibitor leczonych RUX + odsetek chorych w stanie On BAT nieleczonych RUX + odsetek chorych w stanie Supportive care + skumulowany odsetek zgonów = 1;
- odsetek chorych w stanie On JAK inhibitor leczonych FED w cyklu $t-1$ = odsetek chorych w stanie On JAK inhibitor leczonych FED w cyklu t + odsetek chorych w stanie On JAK inhibitor zaprzestających leczenie FED pomiędzy cyklami t oraz $t-1$;
- odsetek chorych w stanie On JAK inhibitor leczonych RUX w cyklu $t-1$ = odsetek chorych w stanie On JAK inhibitor leczonych RUX w cyklu t + odsetek chorych w stanie On JAK inhibitor zaprzestających leczenie RUX pomiędzy cyklami t oraz $t-1$;

W ramach walidacji wszystkie powyższe równania zostały spełnione.

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, masa ciała, wzrost) dla chorych na podstawie danych z badań JAKARTA i JAKARTA-2 wiązane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce. Analiza wrażliwości wskazała jednak na niewielki wpływ tych zmiennych na wyniki wykonanych porównań.

W przypadku populacji chorych wcześniej nieleczonych JAK modelowanie oparto o wyniki porównania pośredniego skuteczności FED vs RUX w zakresie odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie. Należy przy tym zwrócić uwagę, że ze względu na brak wskaźników umożliwiających porównanie przeżycia całkowitego i czasu do progresji choroby w modelu wykorzystano krzywe dopasowane do danych z poszczególnych badań dla FED i

RUX. Nie wykorzystywano natomiast współczynników hazardu jako miary różnic w OS i TTD pomiędzy obiema technologiami.

W przypadku populacji chorych wcześniej leczonych RUX nie są dostępne dane umożliwiające porównanie skuteczności FED i BAT w związku z czym modelowanie oparto na danych z porównania naiwnego, polegającego na zestawieniu danych z pojedynczych ramion różnych badań.

W celu wyboru rozkładów parametrycznych do modelowania OS ze względu na krótki horyzont badań klinicznych dla FED kierowano się oceną wizualną ekstrapolacji krzywych. Odrzucono krzywe dające skrajne oraz nieprawdopodobne wyniki w długim horyzoncie czasowym i wybrano krzywe, które znajdowały się po środku zakresu otrzymanych prognoz przeżycia:

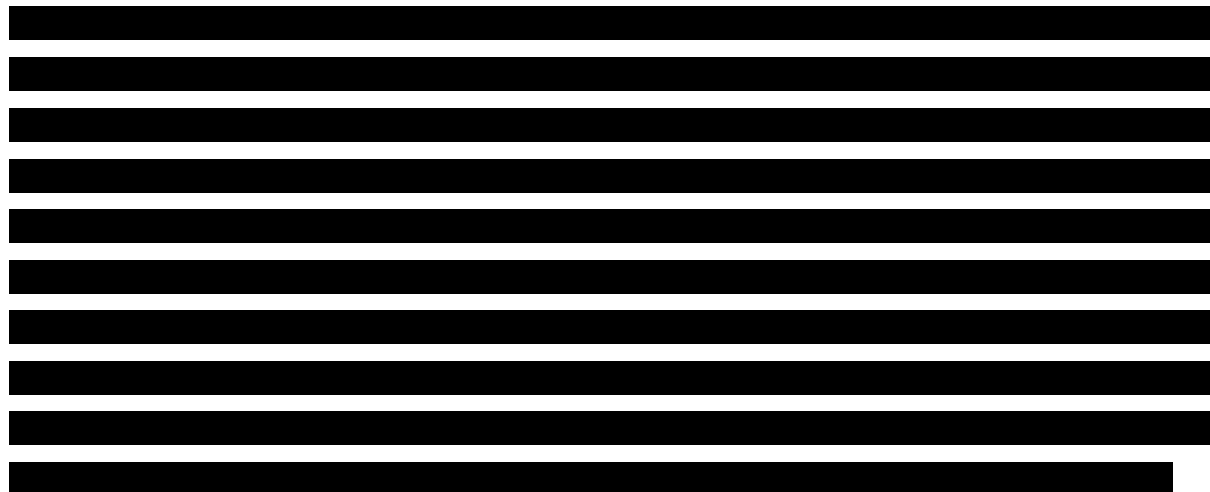
- W populacji chorych wcześniej nieleczonych JAK:
 - Rozkład Weibulla
- W populacji chorych wcześniej leczonych RUX:
 - Rozkład Weibulla

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

W celu wyboru rozkładów parametrycznych do modelowania TTD dla FED kierowano się oceną jakością dopasowania. Odrzucono krzywe dające skrajne oraz nieprawdopodobne wyniki w długim horyzoncie czasowym i wybrano krzywe, które znajdowały się pośrodku zakresu otrzymanych prognoz przeżycia:

- W populacji chorych wcześniej nieleczonych JAK:
 - W wersji z jedną krzywą:
 - Rozkład wykładniczy
 - W wersji z krzywymi podzielonymi ze względu na odpowiedź na leczenie:
 - Rozkład wykładniczy (aby zachować spójność z wariantem poprzednim)
- W populacji chorych wcześniej leczonych RUX:
 - Rozkład wykładniczy





Przyjęto, że część chorych przechodzi bezpośrednio na BSC po zakończeniu leczenia JAK, oraz że odsetek chorych przechodzących na BSC zależy od statusu odpowiedzi na leczenie. Odsetek chorych przechodzących na BSC testowano w ramach analizy wrażliwości.

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania FED względem RUX wśród chorych na mielofibrozę wcześniej nieleczonych oraz FED względem BAT wśród chorych wcześniej leczonych RUX. Do porównania opłacalności stosowania FED vs RUX wykorzystano technikę minimalizacji kosztów, której wynikiem jest inkrementalny koszt. Do porównania FED vs BAT wykorzystano technikę kosztów-użyteczności, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

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 *danych refundacyjnych NFZ, Wykazu leków refundowanych* oraz odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy. Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez wnioskodawcę 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 dożywotnim horyzoncie czasowym.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Finansowanie fedratynibu u chorych we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu mielofibrozy. Ponadto, finansowanie leku wpłynie na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia pacjentów.

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 odnaleziono innych analiz ekonomicznych, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania fedratynibu u dorosłych z powiększoną śledzioną związaną z chorobą lub objawami włóknienia szpiku .

W analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, 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).



17. Załączniki

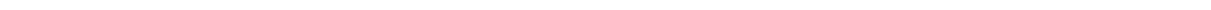
17.1 Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

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 z mielofibrozą pierwotną oraz mielofibrozą wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej;
- **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 59.

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

■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

Data ostatniego wyszukiwania: 05.05.2021

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

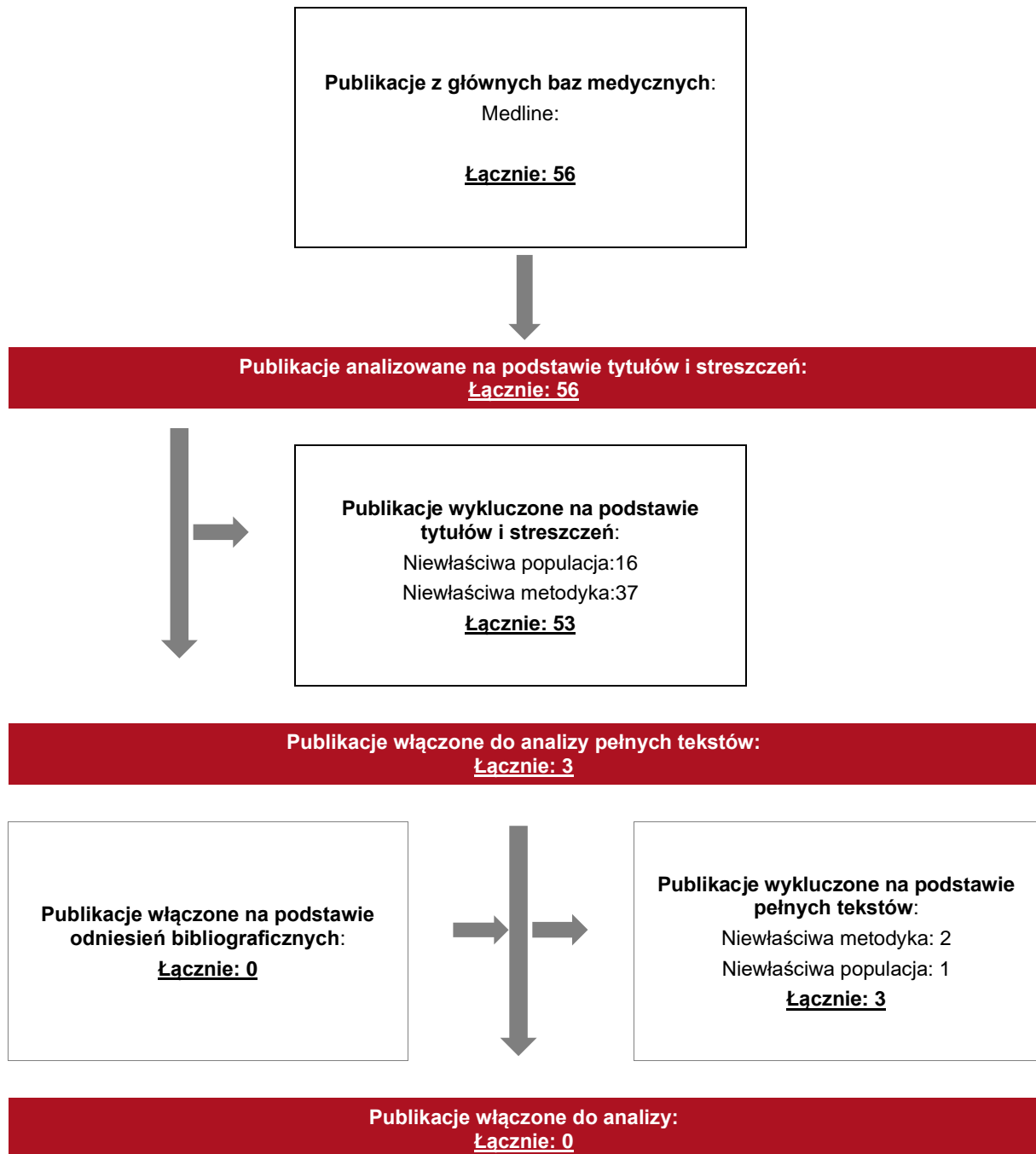
17.1.3 **Selekcja badań**

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 26.

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 baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 56 publikacji w formie tytułów i abstraktów w bazie Medline.

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 3 publikacje. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 0 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 z mielofibrozą pierwotną oraz mielofibrozą wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej
 - **interwencja:** fedratynib
 - **komparator:** najlepsza dostępna terapia (BAT)
-

- **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **komparator:** inny niż wyżej wymieniona;
- **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 60.

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

■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Data ostatniego wyszukiwania: 29.06.2021

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 zdefiniowanego komparatora: BAT.

17.2.3 Selekcja badań

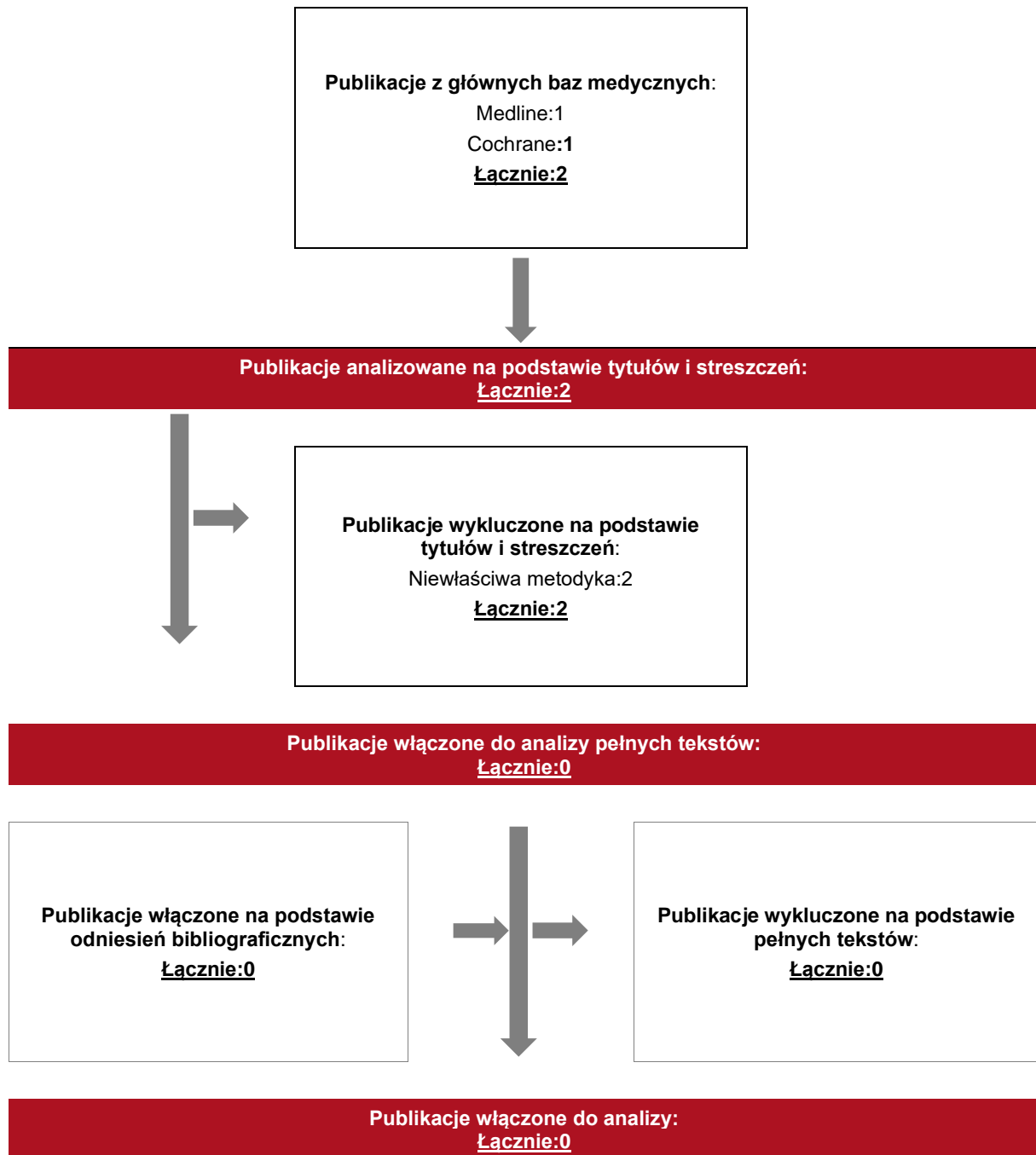
Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku

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 27.

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 2 publikacje w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 1 publikację;
- w bazie Cochrane odnaleziono 1 publikację;

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów 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 fedratynibu u dorosłych z powiększoną śledzioną związaną z chorobą lub objawami włóknienia szpiku.

17.3 Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że leku Inrebic® 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, zgodności wskazań i przeznaczeń oraz tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Fedratynib blokuje enzym kinazy z aktywnością przeciwko odmianie dzikiej oraz odmianie z mutacją aktywującą JAK2 oraz kinazie tyrozynowej podobnej do FLT3. Fedratynib zmniejsza zależną od JAK-2 fosforylację przekaźnika sygnału i STAT3/5 białek, hamuje rozmnażanie się złośliwych komórek *in vitro* oraz *in vivo*.

Mechanizm działania ruksolitynibu obecnie objętego refundacją w ramach programu lekowego B.81 polega na hamowaniu ścieżki sygnałowej JAK-STAT oraz rozmnażania się komórek w komórkowych modelach złośliwych nowotworów krwi zależnych od cytoklin, a także komórek Ba/F3 niezależnych od cytokin dzięki ekspresji zmutowanego białka JAK2V61, przy wartościach IC_{50} wahających się od 80 do 320 nM.

Objęcie refundacją fedratynibu może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Inrebic® 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 61.

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- 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
5.1.	dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 10.1
5.2.	dotaddkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progno 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)	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
7.1.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
8.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.1.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d.
8.2.	oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii;	TAK, rozdział 8.
8.3.	oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych 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, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych	TAK, rozdział 8.
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
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	TAK, rozdział 17.1.
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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <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

Tabela 63.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FED vs RUX w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego

Parametr	Wartość bazowa	Zmiana	Zmiana wartości		Zmiana kosztów		Zmiana korzyści		Zmiana całkowitego kosztu
			Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	
Wiek	65	±10	+	-	+	-	+	-	+
Wzrost	175	±5	+	-	+	-	+	-	+
Waga	75	±10	+	-	+	-	+	-	+
Stwierdzenie choroby	1	±0.1	+	-	+	-	+	-	+
Wzrost choroby	1	±0.1	+	-	+	-	+	-	+
Waga choroby	1	±0.1	+	-	+	-	+	-	+
Wzrost choroby	1	±0.1	+	-	+	-	+	-	+
Waga choroby	1	±0.1	+	-	+	-	+	-	+
Wzrost choroby	1	±0.1	+	-	+	-	+	-	+
Waga choroby	1	±0.1	+	-	+	-	+	-	+
Wzrost choroby	1	±0.1	+	-	+	-	+	-	+
Waga choroby	1	±0.1	+	-	+	-	+	-	+
Wzrost choroby	1	±0.1	+	-	+	-	+	-	+
Waga choroby	1	±0.1	+	-	+	-	+	-	+
Wzrost choroby	1	±0.1	+	-	+	-	+	-	+
Waga choroby	1	±0.1	+	-	+	-	+	-	+

Tabela 64.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FED vs RUX w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej

Parametr	Zmiana (%)	Wartość bazowa	Zmiana (+)		Zmiana (-)		Wartość bazowa	
			Wartość	Zmiana (%)	Wartość	Zmiana (%)	Wartość	Zmiana (%)
Wzrost	10%	100	100	0%	100	100	0%	
Wzrost	-10%	100	100	0%	100	100	0%	
Wzrost	5%	100	100	0%	100	100	0%	
Wzrost	-5%	100	100	0%	100	100	0%	
Wzrost	2%	100	100	0%	100	100	0%	
Wzrost	-2%	100	100	0%	100	100	0%	
Wzrost	1%	100	100	0%	100	100	0%	
Wzrost	-1%	100	100	0%	100	100	0%	
Wzrost	0.5%	100	100	0%	100	100	0%	
Wzrost	-0.5%	100	100	0%	100	100	0%	
Wzrost	0.1%	100	100	0%	100	100	0%	
Wzrost	-0.1%	100	100	0%	100	100	0%	
Wzrost	0.05%	100	100	0%	100	100	0%	
Wzrost	-0.05%	100	100	0%	100	100	0%	

Tabela 66.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FED vs BAT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego

Wariant	Wzrost	Ciężar ciała	Koszt		Skuteczność		Wartość		
			Wzrost	Ciężar ciała	Skuteczność	Wzrost	Ciężar ciała	Wartość	
Wariant bazowy	175	75	100	100	100	100	100	100	100
Wzrost +10%	192,5	75	100	100	100	100	100	100	100
Wzrost -10%	157,5	75	100	100	100	100	100	100	100
Ciężar ciała +10%	175	82,5	100	100	100	100	100	100	100
Ciężar ciała -10%	175	67,5	100	100	100	100	100	100	100
Skuteczność +10%	175	75	100	100	110	100	100	100	100
Skuteczność -10%	175	75	100	100	90	100	100	100	100
Wzrost +10%, Ciężar ciała +10%	192,5	82,5	100	100	100	100	100	100	100
Wzrost +10%, Ciężar ciała -10%	192,5	67,5	100	100	100	100	100	100	100
Wzrost -10%, Ciężar ciała +10%	157,5	82,5	100	100	100	100	100	100	100
Wzrost -10%, Ciężar ciała -10%	157,5	67,5	100	100	100	100	100	100	100
Skuteczność +10%, Ciężar ciała +10%	175	82,5	100	100	110	100	100	100	100
Skuteczność +10%, Ciężar ciała -10%	175	67,5	100	100	110	100	100	100	100
Skuteczność -10%, Ciężar ciała +10%	175	82,5	100	100	90	100	100	100	100
Skuteczność -10%, Ciężar ciała -10%	175	67,5	100	100	90	100	100	100	100

Lp.	Nazwa leku	Dawkowanie	Cena		Wartość		Wskazania			
			Netto	Brutto	Netto	Brutto	1	2	3	4
1	Inrebic 400 mg tabletki	400 mg, 1 tabletkę 1 raz dziennie	1000	1100	1000	1100	1	2	3	4
2	Inrebic 400 mg tabletki	400 mg, 1 tabletkę 1 raz dziennie	1000	1100	1000	1100	1	2	3	4
3	Inrebic 400 mg tabletki	400 mg, 1 tabletkę 1 raz dziennie	1000	1100	1000	1100	1	2	3	4
4	Inrebic 400 mg tabletki	400 mg, 1 tabletkę 1 raz dziennie	1000	1100	1000	1100	1	2	3	4
5	Inrebic 400 mg tabletki	400 mg, 1 tabletkę 1 raz dziennie	1000	1100	1000	1100	1	2	3	4
6	Inrebic 400 mg tabletki	400 mg, 1 tabletkę 1 raz dziennie	1000	1100	1000	1100	1	2	3	4
7	Inrebic 400 mg tabletki	400 mg, 1 tabletkę 1 raz dziennie	1000	1100	1000	1100	1	2	3	4
8	Inrebic 400 mg tabletki	400 mg, 1 tabletkę 1 raz dziennie	1000	1100	1000	1100	1	2	3	4
9	Inrebic 400 mg tabletki	400 mg, 1 tabletkę 1 raz dziennie	1000	1100	1000	1100	1	2	3	4
10	Inrebic 400 mg tabletki	400 mg, 1 tabletkę 1 raz dziennie	1000	1100	1000	1100	1	2	3	4
11	Inrebic 400 mg tabletki	400 mg, 1 tabletkę 1 raz dziennie	1000	1100	1000	1100	1	2	3	4
12	Inrebic 400 mg tabletki	400 mg, 1 tabletkę 1 raz dziennie	1000	1100	1000	1100	1	2	3	4
13	Inrebic 400 mg tabletki	400 mg, 1 tabletkę 1 raz dziennie	1000	1100	1000	1100	1	2	3	4
14	Inrebic 400 mg tabletki	400 mg, 1 tabletkę 1 raz dziennie	1000	1100	1000	1100	1	2	3	4
15	Inrebic 400 mg tabletki	400 mg, 1 tabletkę 1 raz dziennie	1000	1100	1000	1100	1	2	3	4
16	Inrebic 400 mg tabletki	400 mg, 1 tabletkę 1 raz dziennie	1000	1100	1000	1100	1	2	3	4
17	Inrebic 400 mg tabletki	400 mg, 1 tabletkę 1 raz dziennie	1000	1100	1000	1100	1	2	3	4
18	Inrebic 400 mg tabletki	400 mg, 1 tabletkę 1 raz dziennie	1000	1100	1000	1100	1	2	3	4
19	Inrebic 400 mg tabletki	400 mg, 1 tabletkę 1 raz dziennie	1000	1100	1000	1100	1	2	3	4
20	Inrebic 400 mg tabletki	400 mg, 1 tabletkę 1 raz dziennie	1000	1100	1000	1100	1	2	3	4

Tabela 67.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FED vs BAT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego

Wariant	Wzrost	Ciężar ciała	Koszt		Skuteczność		Wartość		
			Wzrost	Ciężar ciała	Skuteczność	Wzrost	Ciężar ciała	Wartość	
Wariant bazowy	175	75	100	100	100	100	100	100	100
Wzrost +10%	192,5	75	100	100	100	100	100	100	100
Wzrost -10%	157,5	75	100	100	100	100	100	100	100
Ciężar ciała +10%	175	82,5	100	100	100	100	100	100	100
Ciężar ciała -10%	175	67,5	100	100	100	100	100	100	100
Skuteczność +10%	175	75	100	100	110	100	100	100	100
Skuteczność -10%	175	75	100	100	90	100	100	100	100
Wzrost +10%, Ciężar ciała +10%	192,5	82,5	100	100	100	100	100	100	100
Wzrost +10%, Ciężar ciała -10%	192,5	67,5	100	100	100	100	100	100	100
Wzrost -10%, Ciężar ciała +10%	157,5	82,5	100	100	100	100	100	100	100
Wzrost -10%, Ciężar ciała -10%	157,5	67,5	100	100	100	100	100	100	100
Skuteczność +10%, Ciężar ciała +10%	175	82,5	100	100	110	100	100	100	100
Skuteczność +10%, Ciężar ciała -10%	175	67,5	100	100	110	100	100	100	100
Skuteczność -10%, Ciężar ciała +10%	175	82,5	100	100	90	100	100	100	100
Skuteczność -10%, Ciężar ciała -10%	175	67,5	100	100	90	100	100	100	100

Lp.	Nazwa leku	Dawkowanie	Cena		Wartość		Wzrost		
			Netto	Brutto	Netto	Brutto	Netto	Brutto	Netto
1	Inrebic 400 mg tabletki	400 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1200
2	Inrebic 400 mg tabletki	400 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1200
3	Inrebic 400 mg tabletki	400 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1200
4	Inrebic 400 mg tabletki	400 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1200
5	Inrebic 400 mg tabletki	400 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1200
6	Inrebic 400 mg tabletki	400 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1200
7	Inrebic 400 mg tabletki	400 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1200
8	Inrebic 400 mg tabletki	400 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1200
9	Inrebic 400 mg tabletki	400 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1200

Kod	Nazwa	Opis	Kategoria		Kategoria		Kategoria			
			1	2	3	4	5	6	7	8

Lp.	Nazwa leku	Dawkowanie	Cena		Wartość		Wskazania			
			Netto	Brutto	Netto	Brutto	1	2	3	4
1	Inrebic 400 mg tabletki	400 mg, 1 tabletkę 1 raz dziennie	1000	1100	1000	1100	1	2	3	4
2	Inrebic 400 mg tabletki	400 mg, 1 tabletkę 1 raz dziennie	1000	1100	1000	1100	1	2	3	4
3	Inrebic 400 mg tabletki	400 mg, 1 tabletkę 1 raz dziennie	1000	1100	1000	1100	1	2	3	4
4	Inrebic 400 mg tabletki	400 mg, 1 tabletkę 1 raz dziennie	1000	1100	1000	1100	1	2	3	4
5	Inrebic 400 mg tabletki	400 mg, 1 tabletkę 1 raz dziennie	1000	1100	1000	1100	1	2	3	4
6	Inrebic 400 mg tabletki	400 mg, 1 tabletkę 1 raz dziennie	1000	1100	1000	1100	1	2	3	4
7	Inrebic 400 mg tabletki	400 mg, 1 tabletkę 1 raz dziennie	1000	1100	1000	1100	1	2	3	4
8	Inrebic 400 mg tabletki	400 mg, 1 tabletkę 1 raz dziennie	1000	1100	1000	1100	1	2	3	4
9	Inrebic 400 mg tabletki	400 mg, 1 tabletkę 1 raz dziennie	1000	1100	1000	1100	1	2	3	4
10	Inrebic 400 mg tabletki	400 mg, 1 tabletkę 1 raz dziennie	1000	1100	1000	1100	1	2	3	4

18. Spis tabel

Tabela 1. Wiek początkowy oraz horyzont czasowy modelu	22
Tabela 2. Iloraz szans dla odsetka odpowiedzi.....	25
Tabela 3. Odpowiedź na leczenie w populacji chorych wcześniej nie leczonych JAK.....	26
Tabela 4. Odpowiedź na leczenie w ramieniu FED w badaniu JAKARTA-2.....	27
Tabela 5. Odpowiedź na leczenie w ramieniu BAT w badaniu SIMPLIFY-2.....	28
Tabela 6. Odpowiedź na leczenie w ramieniu BAT w badaniu PERSIST-2.....	28
Tabela 7. Miary dopasowania rozkładów prawdopodobieństwa do danych w ramieniu FED	30
Tabela 8. Miary dopasowania rozkładów prawdopodobieństwa do danych w ramieniu RUX	32
Tabela 9. Miary dopasowania rozkładów prawdopodobieństwa do danych chorych leczonych FED w modelu w populacji chorych wcześniej leczonych RUX (ryzyko pośrednie-2 lub wysokie).....	33
Tabela 10. Miary dopasowania rozkładów prawdopodobieństwa do danych z publikacji Schain 2019 (OS w ramieniu BAT)	35
Tabela 11. Miary dopasowania rozkładów prawdopodobieństwa do danych z publikacji PALANDRI (nowe leki)	37
Tabela 12. Miary dopasowania rozkładów prawdopodobieństwa do danych z publikacji Palandri 2019 (OS w ramieniu BAT – leczenie konwencjonalne).....	38
Tabela 13. Miary dopasowania rozkładów prawdopodobieństwa do danych z badania COMFORT-II w modelu w populacji chorych wcześniej leczonych RUX.....	39
Tabela 14. Miary dopasowania rozkładów prawdopodobieństwa do danych z badania COMFORT-II w modelu w populacji chorych wcześniej leczonych RUX.....	40

Tabela 15. [REDACTED] [REDACTED]	42
Tabela 16. Odsetek chorych z wczesną dyskontynuacją terapii RUX w badaniu COMFORT-II	44
Tabela 17. Miary dopasowania rozkładów prawdopodobieństwa do TTD w grupie chorych odpowiadających na leczenie w ramieniu RUX (COMFORT-II)	46
Tabela 18. Miary dopasowania rozkładów prawdopodobieństwa do TTD w grupie chorych nie odpowiadających na leczenie (dane dla fedratynibu z badania JAKARTA)	47
Tabela 19. Miary dopasowania rozkładów prawdopodobieństwa do TTD dla chorych stosujących FED w grupie ryzyka pośredniego-2 lub wysokiego wcześniej leczonych RUX	48
Tabela 20. Miary dopasowania rozkładów prawdopodobieństwa do TTD dla chorych stosujących BAT w HMRN 2020	51
Tabela 21. Odsetek chorych przechodzący na BAT po BSC	52
Tabela 22. Użyteczności w grupie chorych wcześniej nieleczonych JAK	54
Tabela 23. Użyteczności w grupie chorych wcześniej leczonych RUX	54
Tabela 24. Alternatywne użyteczności na podstawie oceny ruksolitynibu	55
Tabela 25. Analiza regresji na danych do jakości życia (EQ-5D) z badania JAKARTA	55
Tabela 26. Analiza regresji na danych do jakości życia (MF-8D) z badania JAKARTA-2	57
Tabela 27. Analiza regresji na danych do jakości życia (EORTC-8D) z badania JAKARTA-2	57
Tabela 28. Obniżki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi	59
Tabela 29. Charakterystyka cenowa leku Inrebic® 100 mg, 120 kaps	61

Tabela 30. Przeciętna dawka fedratynibu przy założeniu 14-dniowego okresu przerwania/redukcji dawkowania	62
Tabela 31. Koszt fedratynibu w przeliczeniu na cykl modelowania w zależności od dawki dobowej oraz ceny leku	62
Tabela 32. Cena ruksolitynibu na Wykazie leków refundowanych	63
Tabela 33. Cena hurtowa ruksolitynibu na podstawie przetargów	64
Tabela 34. Koszt ruksolitynibu w analizie wrażliwości w wariancie zmiennych kosztów leku	65
Tabela 35. Koszt BAT	66
Tabela 36. Koszty jednostkowe podania leków	67
Tabela 37. Koszty jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych.....	68
Tabela 38. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na cykl	68
Tabela 39. Łączny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.....	69
Tabela 40. Koszt leczenia wspomagającego	70
Tabela 41. Koszty leczenia paliatywnego	71
Tabela 42. Koszt kwalifikacji do programu lekowego	71
Tabela 43. Koszt monitorowania w przeliczeniu na cykl	72
Tabela 44. Koszt suplementacji tiaminy.....	72
Tabela 45. Koszty uwzględnione w analizie w przeliczeniu na cykl modelowania.....	73
Tabela 46. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	76
Tabela 47. Zestawienie wyników analizy podstawowej dla porównania FED vs RUX w perspektywie płatnika publicznego.....	81


Tabela 48. Zestawienie wyników analizy podstawowej dla porównania FED vs RUX w perspektywie wspólnej.....	82
Tabela 49. Zestawienie wyników analizy podstawowej dla porównania FED vs BAT w perspektywie płatnika publicznego.....	83
Tabela 50. Zestawienie wyników analizy podstawowej dla porównania FED vs BAT w perspektywie wspólnej.....	83
Tabela 51. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania FED vs RUX w perspektywie płatnika publicznego.....	85
Tabela 52. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania FED vs BAT w perspektywie płatnika publicznego.....	85
Tabela 53. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania FED vs RUX wnioskowaną w perspektywie wspólnej.....	86
Tabela 54. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania FED vs BAT wnioskowaną w perspektywie wspólnej.....	86
Tabela 55. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości.....	89
Tabela 56. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości.....	91
Tabela 57. Wyniki walidacji wewnętrznej z perspektywy płatnika publicznego w populacji chorych wcześniej nieleczonych JAK z uwzględnieniem RSS.....	93
Tabela 58. Wyniki walidacji wewnętrznej z perspektywy płatnika publicznego w populacji chorych wcześniej leczonych RUX z uwzględnieniem RSS.....	94
Tabela 59. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	100

Tabela 60. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	104
Tabela 61. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	109
Tabela 62. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FED vs RUX w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	112
Tabela 63. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FED vs RUX w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	119
Tabela 64. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FED vs RUX w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej.....	126
Tabela 65. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FED vs RUX w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej.....	133
Tabela 66. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FED vs BAT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	140
Tabela 67. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FED vs BAT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	144
Tabela 68. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FED vs BAT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej.....	148

Tabela 69. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FED vs BAT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej.....	153
--	-----

Spis rysunków

Rysunek 1. Model podzielonego przeżycia: zastosowanie OS i TTD w celu określenia przynależności do stanów.....	21
Rysunek 2. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	22
Rysunek 3. [REDACTED] [REDACTED].....	30
Rysunek 4. Analiza zbiorcza danych z badań COMFORT-I i COMFORT-II (<i>Verstovsek 2016</i>).....	31
Rysunek 5. Przeżycie całkowite chorych leczonych RUX w modelu w populacji chorych wcześniej nieleczonych JAK.....	32
Rysunek 6. [REDACTED] [REDACTED].....	33
Rysunek 7. Schain 2019 – OS po przerwaniu terapii RUX	35
Rysunek 8. Palandri 2019 – OS po przerwaniu terapii RUX	36
Rysunek 9. Palandri 2019 – OS po przerwaniu terapii RUX – leczenie nowymi lekami	37
Rysunek 10. Palandri 2019 – OS po przerwaniu terapii RUX – leczenie konwencjonalne	38
Rysunek 11. Przeżycie całkowite w populacji chorych wcześniej leczonych ruksolitynibem z badania COMFORT-II.....	39
Rysunek 12. Kuykendall 2017 – OS w ramieniu BAT	40
Rysunek 13. [REDACTED] [REDACTED].....	41
Rysunek 14. [REDACTED] [REDACTED].....	42

Rysunek 15.		43
Rysunek 16.	Krzywe KM i ekstrapolacje TTD dla chorych odpowiadających na RUX od 24 tygodnia (dane z COMFORT-II zaprezentowane w ocenie NICE TA386)	45
Rysunek 17.	Dopasowanie krzywych parametrycznych do TTD dla chorych odpowiadających na leczenie w ramieniu RUX od 24 tygodnia w populacji chorych wcześniej nieleczonych JAK (COMFORT-II)	45
Rysunek 18.	Dopasowanie krzywych parametrycznych do TTD dla chorych nieodpowiadających na leczenie od 24 tygodnia w populacji chorych wcześniej nieleczonych JAK (dane dla fedratynibu z badania JAKARTA)	47
Rysunek 19.		48
Rysunek 20.		49
Rysunek 21.		50
Rysunek 22.		51
Rysunek 23.	Dawkowanie ruksolitynibu w badaniu COMFORT-I (<i>Verstovsek 2015</i>)	65
Rysunek 24.	Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości	91
Rysunek 25.	Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora	92
Rysunek 26.	Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	102

Rysunek 27. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą106

19. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza kliniczna	██████████ i in., Inrebic® (fedratynib) w leczeniu dorosłych chorych z mielofibrozą pierwotną oraz mielofibrozą wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej – analiza kliniczna. <i>Analiza kliniczna</i> , MAHTA 2021
Analiza problemu decyzyjnego	██████████ Inrebic® (fedratynib) w leczeniu dorosłych chorych z mielofibrozą pierwotną oraz mielofibrozą wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej – analiza kliniczna. <i>Analiza problemu decyzyjnego</i> , MAHTA 2021
Ara 2010	Ara R and Brazier JE. <i>Populating an Economic Model with Health State Utility Values: Moving toward Better Practice</i> . <i>Value in Health</i> . 2010; 13(5):509-18.
Beusterien 2010	Beusterien KM, Davies J, Leach M, et al. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. <i>Health and quality of life outcomes</i> . 2010; 8:50-.
Cervantes 2013	Cervantes F., Vannucchi A.M., Kiladjian J.J., i in., Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis., <i>Blood</i> . 2013 Dec 12;122(25):4047-53
ChPL Inrebic®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Inrebic®
Dane dostarczone przez Wnioskodawcy	Dane otrzymane przez Wnioskodawcy w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej.
Dane refundacyjne NFZ	NFZ, Komunikaty DGL, Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (01.2020-12.2020 r.), Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do marca 2021 r., Sprawozdanie NFZ za IV kwartał 2020 roku.
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> , <i>PLoS Med</i> 2009, 6 (7)
Dolan 1997	Dolan P. Modeling Valuations for EuroQol Health States. <i>Medical Care</i> . 1997; 35(11):1095-108.
Doyle 2008	Doyle S, Lloyd A and Walker M. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. <i>Lung Cancer</i> . 2008; 62(3):374-80.
Färkkilä 2014	Färkkilä N, Torvinen S, Roine RP, et al. Health-related quality of life among breast, prostate, and colorectal cancer patients with end-stage disease. <i>Quality of Life Research</i> . 2014; 23(4):1387-94.
Harrison 2018	Harrison C.N., Vannucchi AM(2), Platzbecker U(3), Cervantes F(4), Gupta V(5), Mometinib versus best available therapy in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (SIMPLIFY 2): a randomised, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet Haematol</i> . 2018 Feb;5(2):e73-e81
HMRN	Haematological Malignancy Research Network, dane dla czasu do przerwania terapii
Hollingworth 2003	Hollingworth W, Gray DT, Martin BI, et al. Rapid magnetic resonance imaging for diagnosing cancer-related low back pain. <i>Journal of general internal medicine</i> . 2003; 18(4):303-12.
Kuykendall 2017	Kuykendall AT, Shah S, Talati C, et al. Between a rux and a hard place: evaluating salvage treatment and outcomes in myelofibrosis after ruxolitinib discontinuation. <i>Annals of Hematology</i> . 2018; 97(3):435-41.

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Lachaine 2015	Lachaine J, Mathurin K, Barakat S and Couban S. Economic evaluation of arsenic trioxide compared to all-trans retinoic acid + conventional chemotherapy for treatment of relapsed acute promyelocytic leukemia in Canada. <i>European Journal of Haematology</i> . 2015; 95(3):218-29.
Mascarenhas 2018	Mascarenhas J., Hoffman R., Talpaz M., i in., <i>Pacritinib vs Best Available Therapy, Including Ruxolitinib, in Patients With Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial</i> , <i>JAMA Oncol</i> . 2018 May 1;4(5):652-659
Medverita.com	Strona internetowa: https://medverita.com.pl/pl/p/Tiamina-100-mg-Witamina-B1-120-kapsulek/185?gclid=Cj0KCQjw2tCGBhCLARIsABJGmZ7IFZndGgdC5rFbZUreaFIAUq4lwoNTnlfC0h5j3PJdRn02XzusUpAaAiHREALw_wcB (dostęp online: 24.06.2021)
Mehta 2016	Mehra M, Potluri R, He J, et al. Characterization of Disease, Treatment Patterns, and Outcomes of Patients with Myelofibrosis: Analysis of 2 United States Commercial Claims Databases. <i>Blood</i> . 2016; 128(22):4769.
Miller 2018	Miller K, Hobbs G, Ho VT, et al. The effect of pre-transplant JAK 1/2 inhibitors on outcomes of myelofibrosis patients who receive allogeneic stem cell transplant. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2018; 36(15_suppl):7072-.
Nafees 2008	Nafees B, Stafford M, Gavriel S, et al. Health state utilities for non small cell lung cancer. <i>Health and quality of life outcomes</i> . 2008; 6:84-.
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. <i>Guide to the Methods of Technology Appraisals</i> . 2008
Nyamagon 2017	Nyamagon, Leonard; Mascarenhas, John <i>Myelofibrosis-Related Anemia, HemaSphere</i> : December 2017 - Volume 1 - Issue 1 - p e1 doi: 10.1097/HS9.0000000000000001
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2021 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2017–2019
Palandri 2017	Palandri F, Palumbo G, Bonifacio M, et al. Baseline factors associated with response to ruxolitinib: an independent study on 408 patients with myelofibrosis. <i>Oncotarget</i> . 2017; 8(45):79073-86.
Palandri 2019	Palandri F, Breccia M, Bonifacio M, et al. OUTCOME OF PATIENTS WITH MYELOFIBROSIS AFTER RUXOLITINIB DISCONTINUATION: ROLE OF DISEASE STATUS AND TREATMENT STRATEGIES IN 218 PATIENTS. <i>European Hematology Association</i> . Amsterdam 2019.
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 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 technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
Schremser 2015	Schremser K, Rogowski WH, Adler-Reichel S, et al. Cost-Effectiveness of an Individualized First-Line Treatment Strategy Offering Erlotinib Based on EGFR Mutation Testing in Advanced Lung Adenocarcinoma Patients in Germany. <i>PharmacoEconomics</i> . 2015; 33(11):1215-28.

Publikacja/Źródło danych	Referencje
SMC 2018	Scottish Medicines Consortium (SMC). ruxolitinib detailed advice document. 2015. Available at: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2277/ruxolitinib_jakavi_final_february_2015_for_website.pdf . Accessed: 12 November 2018.
TA386	National Institute for Health and Clinical Excellence, Ruxolitinib for treating disease-related splenomegaly or symptoms in adults with myelofibrosis, Technology appraisal guidance [TA386] Published: 23 March 2016, https://www.nice.org.uk/guidance/ta386/evidence
Tielemans 2013	Tielemans MM, Jaspers Focks J, van Rossum LGM, et al. Gastrointestinal Symptoms are Still Prevalent and Negatively Impact Health-Related Quality of Life: A Large Cross-Sectional Population Based Study in The Netherlands. PLOS ONE. 2013; 8(7):e69876.
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
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
Vanucchi 2015.	Vannucchi A, Kantarjian H, JJ. K, et al. A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase III trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. <i>Haematologica</i> . 2015; 100(9):1139-45.
Verstovsek 2012	Verstovsek S, Kantarjian HM, Estrov Z, et al. Long-term outcomes of 107 patients with myelofibrosis receiving JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib: survival advantage in comparison to matched historical controls. <i>Blood</i> . 2012; 120(6):1202-9.
Verstovsek 2016	Verstovsek S, Gupta V, Gotlib JR, et al. A Pooled Overall Survival (OS) Analysis of 5-Year Data from the COMFORT-I and COMFORT-II Trials of Ruxolitinib for the Treatment of Myelofibrosis (MF). <i>Blood</i> . 2016; 128(22):3110-.
Verstovsek 2017	Verstovsek S, Gotlib J, Mesa RA, et al. Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses. <i>Journal of hematology & oncology</i> . 2017; 10(1):156.
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 r.
Wytuczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytuczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie chemioterapia	Zarządzenie Nr 72/2021/DGL Prezesa NFZ z dnia 02 grudnia 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie nr 131/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 09 lipca 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne