



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Inrebic (fedratynib)
w ramach programu lekowego:**

„Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz
mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej
i nadpłytkowości samoistnej (ICD 10: D47.1)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.56.2021

Data ukończenia: 5 stycznia 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o..

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o..

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców: nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHS	Alberta Health Services
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AKL	analiza kliniczna
Allo-HSCT	allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych
ALT	aminotransferaza alaninowa
AML	ostra białaczka szpikowa (acute myeloid leukemia)
AR	analiza racjonalizacyjna
ASA	kwasy acetylosalicylowego (acetylsalicylic acid).
AST	aminotransferaza asparaginianowa
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BAT	najlepsza dostępna terapia (best available technology)
bd	brak danych
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DIPSS	dynamiczny międzynarodowy prognostyczny system punktacji (Dynamic International Prognostic Scoring System)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ELN	European LeukemiaNet
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FED	fedratynib
GBA	Der Gemeinsame Bundesausschuss
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)

ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IPSS	International Prognostic Scoring System
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IWG-MRT	międzynarodowa grupa robocza ds. badań i leczenia nowotworów mieloproliferacyjnych
JAK	kinazy janusowe (janus activated kinases)
LDH	dehydrogenazy mleczanowej (lactate dehydrogenase)
MFSAF	kwestionariusz oceny nasilenia objawów mielofibrozy (Myelofibrosis Symptom Assessment Form)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMPN	Nordic MPN Study Grup
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
OS	czas całkowitego przeżycia (overall survival)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PMF	pierwotna mielofibroza
PO	poziom odpłatności
Post-ET MF	mielofibroza w przebiegu nadpłytkowości samoistnej
Post-PV MF	mielofibroza w przebiegu czerwienicy prawdziwej
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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, o objęcie refundacją i ustalenie 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 (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)

RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RUX	ruksolitynib
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SVR	zmniejszenie objętości śledziony
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TSS	całkowita ocena nasilenia objawów (Total Symptom Score)
TTd	czas do zgonu pacjenta w stanie przed progresją
TTP	czas do wystąpienia progresji choroby
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści.....	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie.....	9
2.2. Kompletność dokumentacji.....	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe.....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii.....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	19
3.5. Refundowane technologie medyczne	20
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	20
4. Ocena analizy klinicznej	22
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	22
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	22
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	23
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	28
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	29
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	29
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	29
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	36
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	41
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	41

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	44
4.3.	Komentarz Agencji.....	44
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	47
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	47
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	47
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	48
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	54
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	54
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	55
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	55
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	57
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	58
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	59
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	60
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji.....	60
5.4.	Komentarz Agencji.....	62
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	63
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	63
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	63
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	64
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	65
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	66
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	67
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	69
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji.....	71
6.4.	Komentarz Agencji.....	71
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę.....	72
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	73
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	74
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	77
11.	Kluczowe informacje i wnioski.....	78
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych.....	81
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	83
14.	Źródła	84
15.	Załączniki	86

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 2.11.2021 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2783.2021.17.PRU

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Inrebic, fedratynib, kapsułki twarde, 100 mg, 120 kaps., kod GTIN 07640133688596
- Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD 10: D47.1)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na system ochrony zdrowia
- analiza racjonalizacyjna

Podmiot odpowiedzialny

Celgene Europe B.V.

Winthontlaan 6 N

3526 KV Utrecht

Holandia

Wnioskodawca

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

Al. Armii Ludowej 26

00-609 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 2.11.2021 r., znak PLR.4500.2783.2021.17.PRU (data wpływu do AOTMiT 2.11.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Inrebic, fedratynib, kapsułki twarde, 100 mg, 120 kaps., kod GTIN 07640133688596

w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD 10: D47.1)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 2.12.2021 r., znak OT.4231.56.2021.NS.4. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 24.12.2021 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Inrebic (fedratynib) w leczeniu dorosłych chorych z mielofibrozą pierwotną oraz mielofibrozą wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej – analiza problemu decyzyjnego. [REDACTED]. Wersja 1.1. MAHTA, Warszawa 2021
- Inrebic (fedratynib) w leczeniu dorosłych chorych z mielofibrozą pierwotną oraz mielofibrozą wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej – analiza kliniczna. [REDACTED]. Wersja 1.1. MAHTA, Warszawa 2021
- Inrebic (fedratynib) w leczeniu dorosłych chorych z mielofibrozą pierwotną oraz mielofibrozą wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej – analiza ekonomiczna. [REDACTED]. Wersja 1.1. MAHTA, Warszawa 2021
- Inrebic (fedratynib) w leczeniu dorosłych chorych z mielofibrozą pierwotną oraz mielofibrozą wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej – analiza wpływu na system ochrony zdrowia. [REDACTED]. Wersja 1.1. MAHTA, Warszawa 2021
- Inrebic (fedratynib) w leczeniu dorosłych chorych z mielofibrozą pierwotną oraz mielofibrozą wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej – analiza racjonalizacyjna. [REDACTED]. Wersja 1.1. MAHTA, Warszawa 2021
- Odpowiedź na wezwanie do uzupełnienia minimalnych wymagań zawartych w piśmie OT.4231.56.2021.NS.4 z dnia 02.12.2021 r.

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Inrebic, kapsułki twarde, 100 mg, 120 kaps., kod GTIN 07640133688596
Kod ATC	L01EJ02, leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej
Substancja czynna	Fedratynib
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD 10: D47.1)”
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu Inrebic wynosi 400 mg raz na dobę. Leczenie może być kontynuowane tak długo, jak długo pacjenci odnoszą korzyści kliniczne. W przypadku wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej lub niehematologicznej należy rozważyć zmianę dawkowania. Leczenie produktem Inrebic należy zakończyć, jeśli pacjent nie toleruje dawki 200 mg na dobę.
Droga podania	Podanie doustne. Nie należy otwierać, łamać ani żuć kapsułek. Kapsułki należy połykać w całości, najlepiej z wodą. Można je przyjmować z posiłkiem lub bez. Przyjmowanie z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu może zmniejszyć częstość występowania nudności i wymiotów, dlatego zaleca się przyjmowanie z posiłkiem.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Fedratynib jest inhibitorem kinazy z aktywnością przeciwko odmianie dzikiej oraz odmianie z mutacją aktywującą kinazy janusowej 2 (JAK2) oraz kinazie tyrozynowej podobnej do FMS-3 (FLT3). Fedratynib jest inhibitorem selektywnym wobec JAK2 z większą aktywnością hamującą wobec JAK2 niż wobec pochodzących z tej samej rodziny JAK1, JAK3 i TYK2. Fedratynib zmniejsza zależną od JAK-2 fosforylację przekaźnika sygnału i aktywatora transkrypcji (STAT3/5) białek, hamował proliferację złośliwych komórek in vitro oraz in vivo.

Źródło: ChPL Inrebic

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	9 lutego 2021, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Inrebic jest wskazany w leczeniu powiększenia śledziona związanego z chorobą lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku (znanym także jako przewlekłe idiopatyczne włóknienie szpiku), włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorem kinazy janusowej (ang. Janus Associated Kinase), JAK lub byli leczeni ruksolitynibem.
Status leku sierocego	Tak (obowiązuje wyłączność rynkowa do 9.02.2031)
Warunki dopuszczenia do obrotu	Niniejszy produkt leczniczy jest dodatkowo monitorowany (oznaczono go znakiem odwróconego trójkąta).

Źródło: ChPL Inrebic

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Inrebic nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

W aktualnie wnioskowanym wskazaniu (leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej) oceniano natomiast dwukrotnie wnioski refundacyjny

dla leku Jakavi (ruksolitynib) – raporty nr AOTM-RK-4351-2/2014 i OT.4351.22.2016. W obu przypadkach, zarówno rekomendacje Prezesa jak i stanowiska Rady Przejrzystości były pozytywne pod warunkiem takiego dostosowania kosztów leczenia, aby osiągnąć próg efektywności kosztowej. Ruksolitynib jest refundowany od 1 stycznia 2017 roku.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10: D47.1)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>1.1 Rozpoznanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) pierwotnej mielofibrozy (PMF), albo b) mielofibrozy w przebiegu czerwienicy prawdziwej (Post-PV MF), albo c) mielofibrozy w przebiegu nadpłytkowości samoistnej (Post-ET MF), <p>– zgodnie z kryteriami Światowej Organizacji Zdrowia z roku 2016 oraz IWGMRT (do rozpoznania wymagany jest wynik badania morfologii krwi obwodowej z rozmazem ocenionym mikroskopowo oraz wynik trepanobiopsji szpiku);</p> <p>1.2 Pacjenci z grupy ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) pośredniego – 2, a bo b) wysokiego <p>– wg IPSS (ang. International Prognostic Scoring System) dla pacjentów z noworozpoznaną PMF lub wg DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System);</p> <p>1.3 Splenomegalia (powiększenie śledziony ≥ 5 cm poniżej lewego łuku żebrowego) w badaniu palpacyjnym oraz w badaniu ultrasonograficznym;</p> <p>1.4 Wystąpienie co najmniej 2 z 6 poniżej wymienionych objawów ogólnych ocenianych w skali MPN-SAF TSS:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) poty nocne (≥ 4 pkt), b) utrata masy ciała ($>10\%$ w okresie ostatnich 6 miesięcy) (≥ 4 pkt), c) gorączka o nieznannej etiologii ($>37,5^{\circ}\text{C}$) (≥ 4 pkt), d) bóle kostne (≥ 4 pkt), e) świąd (≥ 4 pkt), f) zmęczenie (≥ 4 pkt); <p>1.5 Liczba płytek krwi > 50 tysięcy/μl;</p> <p>1.6 Wiek: 18 lat i więcej;</p> <p>1.7 Stan sprawności w momencie włączenia do programu:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) 0-2, oceniany wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), lub b) 1- 2 wg WHO

	<p>1.8 Brak wcześniejszej splenektomii;</p> <p>1.9 Pacjenci bez współistniejących ciężkich chorób systemowych w zakresie układu sercowo-naczyniowego, nerek, wątroby, upośledzających istotnie stan ogólny pacjenta oraz ciężkich zakażeń bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych;</p> <p>1.10 Adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi:</p> <p>a) wyniki badania czynności wątroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> - AST lub ALT nie przekraczające 2,5 krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta), - bilirubina całkowita nie przekraczająca 3-krotnie górnej granicy normy. <p>Kryteria kwalifikacji 1.1-1.10 muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Do leczenia fedratynibem mogą być włączani zarówno pacjenci, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorem kinazy janusowej (ang. Janus Associated Kinase, JAK) lub byli leczeni ruksolitynem.</p>
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu (+ dodatkowo 28 dni na odstawienie leku), zgodnie z kryteriami wyłączenia.
Kryteria wyłączenia z programu	<p>Brak lub utrata odpowiedzi po leczeniu rozumiane jako:</p> <p>3.1.1 w przypadku zastosowania fedratynibu w pierwszej linii leczenia:</p> <p>a) brak jakiegokolwiek zmniejszenia w badaniu przedmiotowym powiększonej w momencie kwalifikacji śledziona – po 3 miesiącach leczenia,</p> <p>b) brak zmniejszenia w badaniu USG powiększonej w momencie kwalifikacji śledziona, o co najmniej 25 % długości jej wyjściowego powiększenia (powyżej normy w danym ośrodku) – po 6 miesiącach leczenia lub</p> <p>c) pojawienie się nowych lub nasilenie wyjściowych objawów ogólnych związanych z chorobą, wymienionych w kryteriach kwalifikacji do programu, ocenianych w skali MPN-SAF TSS – po:</p> <ul style="list-style-type: none"> — 3 miesiącach leczenia lub — 6 miesiącach leczenia, lub — każdych kolejnych 6 miesiącach leczenia; <p>3.1.2 w przypadku zastosowania fedratynibu w drugiej linii leczenia:</p> <p>a) brak zmniejszenia w badaniu USG powiększonej w momencie kwalifikacji do leczenia fedratynibem śledziona, o co najmniej 25 % długości (powyżej normy w danym ośrodku) – po 6 miesiącach leczenia lub</p> <p>b) pojawienie się nowych lub nasilenie wyjściowych objawów ogólnych związanych z chorobą, wymienionych w kryteriach kwalifikacji do programu, ocenianych w skali MPN-SAF TSS – po:</p> <ul style="list-style-type: none"> — 3 miesiącach leczenia albo — 6 miesiącach leczenia, albo — każdych kolejnych 6 miesiącach leczenia; <p>3.2 Nieakceptowalna toksyczność, nieustępująca pomimo redukcji dawki leku i przerw w leczeniu według zasad określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>3.3 Transformacja w ostrą białaczkę;</p> <p>a) 3.4 Utrata uzyskanej odpowiedzi na terapię po każdych 6 miesiącach leczenia.</p>
Dawkowanie	Dawkowanie leku odbywa się zgodnie z zasadami określonymi w aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyce Produktu Leczniczego.
Badania przy kwalifikacji	<p>1.1 badanie podmiotowe i przedmiotowe ze szczególnym uwzględnieniem:</p> <p>a) oceny wielkości śledziona,</p> <p>b) masy ciała,</p> <p>c) objawów ogólnych ocenianych przy użyciu formularza MPN-SAF TSS:</p> <ul style="list-style-type: none"> — poty nocne (≥ 4 pkt), — utrata masy ciała ($>10\%$ w okresie ostatnich 6 miesięcy) (≥ 4 pkt), — gorączka o nieznannej etiologii ($>37,5^{\circ}\text{C}$) (≥ 4 pkt), — bóle kostne (≥ 4 pkt), — świąd (≥ 4 pkt), — zmęczenie (≥ 4 pkt); <p>1.2 morfologia krwi z rozmazem ocenionym m kroskopowo;</p> <p>1.3 aktywność AST, ALT, stężenie bilirubiny;</p> <p>1.4 stężenie mocznika i kreatyniny w surowicy;</p> <p>1.5 stężenie amylazy i lipazy;</p> <p>1.6 stężenie tiaminy;</p> <p>1.7 trepanobiopsja szpiku, jeżeli nie była wykonana w okresie 6 miesięcy przed kwalifikacją do programu;</p> <p>1.8 USG jamy brzusznej wraz z oceną wymiarów śledziona.</p>

<p>Monitorowanie leczenia</p>	<p>1.1 badanie podmiotowe i przedmiotowe ze szczególnym uwzględnieniem:</p> <p>a) oceny wielkości śledziony,</p> <p>b) masy ciała,</p> <p>c) objawów ogólnych ocenianych przy użyciu formularza MPN-SAF TSS:</p> <ul style="list-style-type: none"> — poty nocne (≥4 pkt), — utrata masy ciała (>10% w okresie ostatnich 6 miesięcy) (≥4 pkt), — gorączka o nieznannej etiologii (>37,5°C) (≥4 pkt), — bóle kostne (≥4 pkt), — świąd (≥4 pkt), — zmęczenie (≥4 pkt); <p>1.2 morfologia krwi;</p> <p>1.3 aktywność AST, ALT, stężenie bilirubiny;</p> <p>1.4 stężenie mocznika i kreatyniny w surowicy;</p> <p>1.5 stężenie amylazy i lipazy;</p> <p>1.6 USG jamy brzusznej wraz z oceną wymiarów śledziony.</p> <p>W trakcie monitorowania leczenia zaleca się badanie stężenia tiaminy (do decyzji lekarza zarówno częstotliwość, jak i konieczność wykonania badania).</p> <p>Częstość wykonywania badań:</p> <p>1) morfologia krwi i parametry biochemiczne – co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące, następnie po zakończeniu 3 miesięcy leczenia, a w kolejnych miesiącach w zależności od wskazań klinicznych;</p> <p>2) USG jamy brzusznej wraz z oceną wymiarów śledziony:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) po 6 miesiącach leczenia, b) a następnie nie rzadziej niż po każdym kolejnych 6 miesiącach leczenia.
<p>Monitorowanie programu</p>	<p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawienie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze SMPT (elektroniczny system monitorowania programów lekowych), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Inrebic jest wskazany w leczeniu powiększenia śledziony związanego z chorobą lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku, włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorem kinazy janusowej (ang. Janus Associated Kinase) JAK lub byli leczeni ruksolitynibem.

Treść proponowanego programu lekowego zawęża wskazanie leku Inrebic do pacjentów z grupy ryzyka pośredniego – 2, albo wysokiego wg IPSS (ang. International Prognostic Scoring System) dla pacjentów z noworozpoznaną mielofibrozą w przebiegu czerwienicy prawdziwej (PMF) lub wg DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System). Dodatkowe kryteria zawężające wskazanie rejestracyjne dotyczą konieczności wystąpienia splenomegalii w badaniu palpacyjnym i USG, braku wcześniejszej splenektomii, wystąpienia określonych objawów klinicznych, liczby płytek krwi > 50 tysięcy/ μ l, braku ciężkich chorób systemowych w zakresie układu sercowo-naczyniowego, nerek, wątroby oraz ciężkich zakażeń, a także adekwatnej wydolności narządowej.

Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Inrebic zakładają utworzenie nowej grupy limitowej. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętych założeń, które są zgodne z art. 15 Ustawy o refundacji.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Produkt leczniczy Inrebic ma być refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10: D47.1)” i być dostępny dla pacjentów bezpłatnie. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag w zakresie wnioskowanych warunków objęcia refundacją.

Instrument dzielenia ryzyka

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Pierwotna mielofibroza (PMF, primary myelofibrosis) należy do nowotworów mieloproliferacyjnych BCR-ABL1(-). W jej przebiegu dochodzi do klonalnego rozrostu wywodzącego się z nowotworowo zmienionej komórki macierzystej. Atypowe megakariocyty wydzielają cytokiny powodujące włóknienie szpiku, objawy ogólne i kacheksję. Wtórnie do niewydolności prawidłowej hematopoezy rozwija się hematopoeza pozaszpikowa, zlokalizowana przede wszystkim w śledzionie i wątrobie, prowadząca do znacznego powiększenia tych narządów. Mielofibroza (MF, myelofibrosis) może rozwijać się również na podłożu czerwienicy prawdziwej (PV, polycythemia vera) i nadpłytkowości samoistnej (ET, essential thrombocythemia) jako post-PV MF i post-ET MF.

Epidemiologia

Zapadalność na mielofibrozę szacuje się w zależności od źródła na 0,1-1,0/100 000/rok. W przypadku czerwienicy prawdziwej szacunkowa zapadalność wynosi 0,4-2,8/100 000/rok, natomiast zapadalność w przypadku nadpłytkowości samoistnej szacuje się na 0,68-2,6/100 000/rok.

Wg wytycznych PTOK 2020 zapadalność na PMF wynosi 0,5–1/100 tys. Mediana wieku zachorowania to 65 lat, a u około 10% pacjentów choroba jest rozpoznawana poniżej 45. roku życia.

Etiologia i patogenez

Etiologia PMF jest nieznana. Za czynnik bezpośrednio odpowiedzialny za rozwój choroby uważa się występowanie pewnych mutacji somatycznych. U 50–60% pacjentów stwierdza się obecność mutacji genu kinazy tyrozynowej JAK2 V617F (ekson 14.). Około 10% chorych charakteryzuje się mutacją genu MPL W515L/K w receptorze dla trombopoetyny (TPO).

W 2013 roku zidentyfikowano mutacje genu kodującego białko — kalretikulinę (CALR, calreticulin), które występują u około 80% pacjentów z PMF bez stwierdzonej mutacji JAK2 i MPL. Wszystkie trzy mutacje powodują konstytutywną aktywację szlaku JAK–STAT. Spośród klasycznych MPN BCR-ABL1(–) PMF charakteryzuje szczególnie złożony obraz molekularny. Poza omówionymi zmianami genetycznymi w patogenezie tego nowotworu istotną rolę odgrywają mutacje genów zaangażowanych w mechanizmy epigenetyczne. Należą do nich mutacje genów biorących udział w procesach potranslacyjnej modyfikacji histonów (ASXL1, częstość 10–35%; EZH2, częstość 7–10%), metylacji DNA (TET2, DNMT3A, IDH1/2), splicingu mRNA (SRFS2, SRF3B1) oraz procesach naprawy DNA (TP53).

Diagnostyka

U ponad połowy chorych na PMF w momencie rozpoznania występują objawy. Najczęściej są to stymulowane przez cytokiny objawy ogólne, takie jak zmniejszenie masy ciała, poty nocne, gorączka, zmęczenie, świąd skóry. U 85–100% chorych stwierdza się powiększoną śledzionę; u części z nich ma ona bardzo duże rozmiary, sięgając nierzadko do lewego dołu biodrowego. Do objawów związanych ze splenomegalią należą: ból brzucha, uczucie pełności, nudności, biegunka, obrzęki kończyn dolnych. Nagłe nasilenie i ostry charakter bólu w lewym podżebrzu z towarzyszącą gorączką mogą wskazywać na zawał śledziony.

U 40–70% chorych obserwuje się powiększenie wątroby. Około 25% pacjentów z PMF ma objawy niedokrwistości, u 10% występują objawy skazy krwotocznej związane z małopłytkowością. Powikłania zakrzepowe występują z podobną częstością jak w ET; dotyczą one około 13% chorych w momencie rozpoznania. U kilku procent chorych rozwija się nadciśnienie wrotne z wodobrzuszem i żylakami przełyku. U niewielkiego odsetka pacjentów ogniska hematopoezy lokalizują się w kręgach, płucach, opłucnej, oku, nerkach, pęcherzu, skórze, przestrzeni zaotrzewnowej, powodując objawy zależne od lokalizacji

W morfologii krwi obwodowej stwierdza się: niedokrwistość; prawidłową, zwiększoną lub zmniejszoną liczbę leukocytów; nadpłytkowość na początku choroby, a w późniejszych fazach często małopłytkowość; obraz leukoerytroblastyczny w rozmazie, obecność erytrocytów w kształcie „kropki łez”, tak zwanych lakrimocytów i olbrzymich płytek. Chorzy na MF mogą mieć podwyższone stężenie kwasu moczowego, dehydrogenazy mleczanowej (LDH, lactate dehydrogenase) i witaminy B12 w surowicy. Obserwuje się również zwiększony odsetek komórek CD34+ we krwi obwodowej.

Różnicowanie

W uaktualnionych w 2016 roku kryteriach rozpoznania PMF według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization) zdefiniowano pojęcie wczesnej/przedwłóknieniowej fazy PMF (pre-PMF). Bardzo istotne, przede wszystkim ze względów rokowniczych, jest odróżnienie pre-PMF od ET. Stwierdzono, że, w porównaniu z chorymi na ET, chorzy na pre-PMF mają krótszy czas całkowitego przeżycia (OS, overall survival), większe ryzyko transformacji białaczkowej i częstsze powikłania krwotoczne, szczególnie w przypadku stosowania kwasu acetylosalicylowego (ASA, acetylsalicylic acid).

Rokowanie

Pierwotną mielofibrozę należy odróżnić od włóknienia szpiku w przebiegu innych chorób. W przebiegu PV i ET u kilku procent chorych dochodzi do transformacji w MF. Rokowanie i postępowanie u pacjentów z post-PV MF i post-ET MF nie różni się od dotyczącego chorych na PMF i zależy od stopnia zaawansowania określonego w odpowiedniej skali prognostycznej.

Źródła: PTOK 2020, AWA nr OT.4351.22.2016 Jakavi

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Wg danych udostępnionych przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach programu lekowego B.81 leczono ruksolitynibem 669 pacjentów. Należy pamiętać, że zgodnie z zapisami PL B.81 są to pacjenci leczeni w I linii leczenia mielofibrozy. Analitycy Agencji nie występowali o dane populacyjne dotyczące II linii leczenia ze względu na problematyczność uzyskania takowych z dostępnych baz danych.

Dane NFZ w poszczególnych latach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Liczba pacjentów leczonych ruksolitynibem w ramach PL B.81.

Rok realizacji	Liczba pacjentów leczonych ruksolitynibem w ramach PL B.81
2017	387
2018	565
2019	648
2020	669
I połowa 2021	588

Źródło: Dane NFZ

W ramach prac nad analizą zwrócono się z prośbą do ekspertów klinicznych o przedstawienie danych dotyczących liczebności populacji docelowej. Wg prof. Mirosława Markiewicza, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii, obecnie notuje się ok. 150 nowych zachorowań rocznie na jednostkę chorobową zgodną z wnioskowanym wskazaniem. W poniższej tabeli przedstawiono oszacowania populacji docelowej przeprowadzone przez ankietowanego eksperta.

Tabela 6. Opinia eksperta klinicznego dotycząca liczebności populacji docelowej

Wskazanie		Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odeśtek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10: D47.1)”	pacjenci <u>nieleczeni</u> wcześniej inhibitorem kinazy janusowej	10	150	10
	pacjenci <u>po terapii</u> ruksolitynibem	120	150	60

Wg prof. Markiewicza w ramach I linii leczenia najczęściej stosowany był ruksolitynib (ok. 90% chorych), natomiast po leczeniu ruksolitynibem najczęściej stosowany był hydroksymocznik (ok. 40% chorych).

W opinii prof. Markiewicza udział fedratynibu w I linii leczenia wnioskowanym programem lekowym będzie zależał od końcowych zapisów PL leczenia mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, w szczególności od możliwości zastosowania ruksolitynibu po leczeniu fedratynibem. Jeżeli RUX nie będzie można zastosować po FED (w II linii) to FED w I linii przejmie docelowo 10% pacjentów, natomiast jeśli RUX będzie można zastosować po FED to fedratynib w 1-szej linii przejmie docelowo 50% pacjentów.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk/>;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>;
- Polska Unia Onkologii (PUO) <http://www.puo.pl/>
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) <http://www.pthit.pl/>
- European Society for Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) <https://www.nccn.org/>
- British Society for Haematology (BSH) <https://b-s-h.org.uk/>
- European LeukemiaNet (ELN) <https://www.leukemia-net.org/>;
- Alberta Health Services (AHS) <https://www.albertahealthservices.ca/>
- Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) <https://ptok.pl/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 22 grudnia 2021 r. przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: „myelofibrosis”, „myeloproliferative neoplasms”. Do analizy włączono opracowania wytycznych opublikowane w latach 2015-2021.

Odnaleziono 6 wytycznych dotyczących rekomendowanego postępowania klinicznego u pacjentów z pierwotną mielofibrozą, mielofibrozą poprzedzoną czerwienicą prawdziwą lub nadpłytkowością samoistną: polskie PTOK 2020, amerykańskie NCCN 2021, kanadyjskie AHS 2021, europejskie ELN 2018 i ESMO 2015 oraz nordyckiej grupy badawczej nad nowotworami mieloproliferacyjnymi NMPN 2017.

Wszystkie odnalezione wytyczne zgodnie wskazują, że w przypadku chorych z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego należy wykonać allo-HSCT, jeśli tylko chory kwalifikuje się do wykonania tej procedury. U chorych niekwalifikujących się do allo-HSCT rekomenduje się rozpoczęcie leczenia farmakologicznego.

Terapia fedratynibem rekomendowana jest w I linii przez wytyczne NCCN 2021 oraz przez wytyczne AHS 2021 jeżeli u pacjentów występuje splenomegalia/objawy ogólne mielofibrozy. W ramach II linii leczenia, fedratynib wymieniany jest przez wytyczne NCCN 2021 i AHS 2021 jako rekomendowana opcja w przypadku braku odpowiedzi, jej utraty lub nietolerancji na leczenie ruksolitynibem.

Wśród innych rekomendowanych opcji terapii I linii wytyczne wymieniają: ruksolitynib – wszystkie odnalezione rekomendacje (NCCN 2021, AHS 2021, PTOK 2020, NCI 2020, ELN 2018, NMPN 2017, ESMO 2015), hydroksymocznik, w terapii cytoredukcyjnej w przypadku starszych pacjentów z pierwotną mielofibrozą, nieklasyfikujących się do transplantacji szpiku, chyba że pacjent kwalifikuje się do terapii ruksolitynibem oraz interferon alfa, u pacjentów poniżej 60 r.ż., niekwalifikujących się do transplantacji szpiku (NMPN 2017).

W ramach II linii terapii wytyczne wymieniają również hydroksymocznik, u chorych niekwalifikujących się do terapii ruksolitynibem lub opornych na tę terapię (PTOK 2020, AHS 2021), a także ruksolitynib w przypadku pacjentów ze splenomegalią, którzy nie odpowiadają lub nie tolerują leczenia hydroksymocznikiem (ELN 2018). Ponadto wytyczne PTOK 2020 wśród terapii, które można rozważyć wymieniają: kladrybinę lub talidomid.

U chorych, którzy nie reagują na leczenie farmakologiczne wytyczne wskazują splenektomię jako metodę terapeutyczną (AHS 2021, PTOK 2020, ELN 2018, Nordic MPN Study Grup 2017, ESMO 2015). Natomiast radioterapia śledziony jest zalecana dla chorych niereagujących na leczenie farmakologiczne i niebędących kandydatami do wykonania zabiegu splenektomii (AHS 2021, PTOK 2020, CMNG 2020, Nordic MPN Study Grup 2017 2017, ESMO 2015).

Większość odnalezionych wytycznych nie wymienia fedratynibu jako opcji rekomendowanej we wnioskowanym wskazaniu. Warto jednak zwrócić uwagę na fakt, że wytyczne te zostały opracowane przed datą kiedy fedratynib został zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu (data rejestracji EMA: 8.02.2021 r.).

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2020 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Strategia leczenia PMF, także MF powstałej w wyniku transformacji PV lub ET, zależy od stopnia zaawansowania choroby.</p> <p>Jedyną terapią, która daje szansę wyleczenia, jest przeszczepienie allogenicznym komórkom macierzystym. Jednak ze względu na duże ryzyko tej procedury jest ona zarezerwowana tylko dla chorych o przewidywanym krótkim czasie przeżycia.</p> <p>Ze względu na przewidywany krótki czas przeżycia (<5 lat), chorych z grup ryzyka pośredniego-2 i wysokiego według IPSS/DIPSS należy kwalifikować do allo-HSCT, pod warunkiem braku przeciwwskazań do tej procedury.</p> <p><u>W przypadku chorych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • z objawową splenomegalią lekiem pierwszego wyboru był do niedawna hydroksymocznik, natomiast w 2012 roku EMA zarejestrowała ruksolitynib, inhibitor białka JAK1/JAK2, do leczenia MF z towarzyszącą splenomegalią i/lub objawami ogólnymi; • z objawową splenomegalią niekwalifikujących się do terapii ruksolitynibem lub opornych na tę terapię, można zastosować hydroksymocznik, kladrybinę lub talidomid; • u pacjentów we wcześniejszych fazach choroby można zastosować interferon alfa (IFNa); • w leczeniu niedokrwistości u pacjentów z MF stosuje się danazol, steroidy, talidomid oraz lenalidomid (zwłaszcza w przypadku obecności delecji 5q). <p>Stosowanie erytropoetyny jest nieskuteczne u chorych zależnych od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych, ponadto — stymulując pozaszpikową hematopoezę — może powodować powiększenie śledziony.</p> <p>Wykonanie splenektomii można rozważyć u chorych na MF ze splenomegalią oporną na farmakoterapię, a także u pacjentów z ciężką małopłytkowością, dużym zapotrzebowaniem na przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, objawowym nadciśnieniem wrotnym. U chorych niekwalifikujących się do splenektomii można zastosować radioterapię śledziony. U części z nich po radioterapii może wystąpić przedłużająca się pancytopenia.</p> <p><u>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</u> nie podano</p>
<p>NCCN 2021 Version 2.2021 (USA)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego źródła finansowania</p>	<p><u>Leczenie mielofibrozy przy stwierdzonym wysokim ryzyku</u></p> <p>Jeżeli pacjent spełnia kryteria kwalifikacji zalecany jest allogeniczny przeszczep komórek macierzystych szpiku [2A]. W innym przypadku, należy zaproponować pacjentowi udział w badaniu klinicznym, podanie ruksolitynibu [2A] lub fedratynibu [2B]. W przypadku odpowiedzi na leczenie należy je kontynuować. Przy braku odpowiedzi, jej utracie lub nietolerancji należy zmienić tryb leczenia podając fedratynib (dla pacjentów wcześniej leczonych ruksolitynibem) [2A].</p> <p>W sytuacji, gdy choroba postępuje należy rozpatrzyć zalecenia dotyczące leczenia mielofibrozy zaawansowanej lub ostrej białaczki szpikowej.</p> <p><u>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</u></p> <p><i>Kategoria 1 - w oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.</i></p> <p><i>Kategoria 2A - w oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Kategoria 2B - w oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.</i></p> <p><i>Kategoria 3 - w oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</i></p>
<p>AHS 2021 (Kanada)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego źródła finansowania</p>	<p>Allo-HSCT jest jedyną opcją pozwalającą na wyleczenie MF i powinna być rozważona u chorych kwalifikujących się do przeszczepienia, z grupy pośredniego-2/wysokiego ryzyka wg DIPSS. Przeprowadzenie allo-HSCT sugeruje się u chorych <75 r.ż. z oczekiwaną długością życia poniżej 5 lat. Dodatkowe czynniki predysponujące do wcześniejszego rozważenia allo-HSCT to: brak możliwości zastosowania inhibitora JAK lub brak odpowiedzi na terapię inhibitorem JAK, zależność od przetoczeń krwi przed rozpoczęciem leczenia, obecność mutacji wysokiego ryzyka molekularnego.</p> <p><u>Zalecane opcje terapii u pacjentów z pośredniego-2 i wysokiego ryzyka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • hydroksymocznik można rozważyć jako leczenie II linii, u chorych którzy nie tolerują lub są oporni na ruksolitynib; • inhibitory JAK (ruksolitynib, fedratynib) powinny być stosowane jako leczenie I linii u chorych z grupy ryzyka pośredniego i wysokiego ze splenomegalią/objawami ogólnymi; • u chorych z nietolerancją lub opornością na leczenie ruksolitynibem, można zastosować fedratynib lub hydroksymocznik, preferowaną opcją leczenia II linii jest fedratynib; • u chorych z grupy ryzyka pośredniego/wysokiego z niedokrwistością powinno rozważyć się terapię skojarzoną ruksolitynibem i erytropoetyną w przypadku niedokrwistości o ciężkim nasileniu, z lub bez przetoczeń krwi; • zabieg splenektomii jest zarezerwowany w leczeniu splenomegalii odpornej na leczenie farmakologiczne, nie jest wykonywany rutynowo. Przed zabiegiem wymagane jest wykonanie odpowiednich szczepień. • radioterapia śledziony jest rodzajem leczenia paliatywnego, u chorych ze splenomegalią oporną na leczenie farmakologiczne, przy występowaniu prawidłowej liczby płytek krwi (>50 x 10⁹/l), które może zapewnić tymczasową poprawę objawów <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>
<p>ELN 2018 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> granty z Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro, AIRC-Gruppo Italiano Malattie Mieloproliferative</p>	<p><u>Zalecane opcje terapii u pacjentów z pośredniego-2 i wysokiego ryzyka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • allo-HSCT u wszystkich chorych kwalifikujących się do przeszczepienia z grupy ryzyka wysokiego lub pośredniego-2 wg IPSS/DIPSS/DIPSS plus; • ruksolitynib - jako leczenie I linii u chorych na mielofibrozę z powiększeniem śledziony. Terapia ruksolitynibem jest również rekomendowana w celu zmniejszenia rozmiaru śledziony u chorych ze splenomegalią, którzy nie odpowiadają lub nie tolerują leczenia hydroksymocznikiem; • splenektomia stanowi opcję leczenia medycyny paliatywnej chorych z objawową i postępującą splenomegalią, oporną na leczenie (w szczególności na hydroksymocznik, ruksolitynib lub terapię eksperymentalne).
<p>NMPN 2017</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Przedmiotem wytycznych jest postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w przewlekłych nowotworach mieloproliferacyjnych.</p> <p>Pacjenci z post-PV MF czy post-ET MF powinni być leczeni zgodnie z poniższymi zaleceniami dla pierwotnej mielofibrozy (PMF).</p> <p>Jedyną terapią umożliwiającą wyleczenie mielofibrozy jest przeszczep allogeniczny szpiku kostnego, którego przeprowadzenie powinno zostać rozważone u wszystkich pacjentów podczas diagnozy.</p> <p><u>W przypadku objawowej splenomegalii i objawów ogólnoustrojowych zalecane jest:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • hydroksymocznik – jako lek I wyboru w terapii cytoredukcyjnej w przypadku starszych pacjentów z PMF, nieklasyfikujących się do transplantacji szpiku chyba że pacjent kwalifikuje się do terapii ruksolitynibem [stopień rekomendacji: B, poziom dowodów IIB]; • interferon alfa – w ramach I linii terapii u pacjentów poniżej 60 r.ż., niekwalifikujących się do transplantacji szpiku. Pacjenci powinni być w hiperproliferacyjnej fazie choroby, a zwłóknienie szpiku nie powinno być rozległe. [stopień rekomendacji: B, poziom dowodów IIB]. • ruksolitynib – powinien być rozważony u pacjentów z grupy pośredniego-2 lub wysokiego ryzyka z objawową splenomegalią i/lub ogólnoustrojowymi objawami [stopień rekomendacji: A, poziom dowodów IB]; • splenektomia powinna być rozważona u pacjentów z objawową splenomegalią związaną z powtarzającymi się krwawieniami z górnego odcinka przewodu pokarmowego w wyniku nadciśnienia wrotnego i/albo cytopenii wtórnej do hemodylucji, mobilizacją śledziony czy sekwestracją komórek krwi, nieodpowiadającą na farmakoterapię hydroksymocznikiem, interferonem czy ruksolitynibem [stopień rekomendacji: B, poziom dowodów IIIB]; • radioterapia śledziony powinna być zarezerwowana tylko dla chorych, którzy nie odpowiadają na konwencjonalną terapię oraz nie są kandydatami do zabiegu splenektomii [stopień rekomendacji C, poziom dowodów IIIB].

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Poziom dowodów naukowych</u></p> <p><i>IB - dowody pochodzące z badania RCT</i></p> <p><i>IIB - dowody pochodzące z pojedynczych badań kohortowych (włączając badania RCT niskiej jakości)</i></p> <p><i>IIIB - dowody pochodzące z pojedynczych badań kliniczno-kontrolnych</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>A - Silna rekomendacja. Dowody na poziomie I lub spójne wyniki z wielu badań poziomu II, III lub IV. Lekarze powinni postępować zgodnie z zaleceniami, chyba że istnieje jasne i przekonujące uzasadnienie alternatywnego podejścia</i></p> <p><i>B - Zalecenie poziomu II, III lub IV i ustalenia są generalnie spójne. Lekarze powinni postępować zgodnie z zaleceniami, ale powinni być czujni na nowe informacje i wrażliwi na preferencje pacjenta</i></p> <p><i>C - Zalecenie poziomu II, III lub IV ale ustalenia są niespójne. Klinicyści powinni być elastyczni w podejmowaniu decyzji dotyczących odpowiedniej praktyki, preferencje pacjenta powinny mieć zasadniczy wpływ</i></p>
<p>ESMO 2015 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><u>Przedmiotem wytycznych ESMO 2015 jest postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w przewlekłych nowotworach mieloproliferacyjnych (MPN) Philadelphia-ujemnych.</u></p> <p>Ponieważ nie ma innej - poza allo-HCT - terapii, która może prowadzić do wyleczenia pierwotnej mielofibrozy oraz wtórnej mielofibrozy powstałej wskutek transformacji czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej, leczenie jest przede wszystkim paliatywne i dobierane w zależności od dominujących objawów, występowania niedokrwistości, czy powiększenia śledziony.</p> <p>Zgodnie z przedstawionym algorytmem postępowania w przypadku PMF, post-PV MF i post-ET MF:</p> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku niekwalifikujących się do allo-HCT pacjentów pośredniego-2 i wysokiego ryzyka, z objawową splenomegalią i/lub objawami ogólnoustrojowymi choroby, ruksolitynib zalecany jest jako I linia leczenia; <p>W przypadku splenomegalii i hematopoezy pozaszpikowej, opcje terapeutyczne obejmują: ruksolitynib [I, A], hydroksymocznik [IV, B], splenektomia [IV, D], radioterapia śledziony [IV, D], radioterapia pozaszpikowej hematopoezy w miejscach innych niż wątroba i śledziona.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p><i>I – dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności;</i></p> <p><i>II – małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem stronniczości (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza badań wykazujących heterogeniczność;</i></p> <p><i>III – prospektywne badania kohortowe;</i></p> <p><i>IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne;</i></p> <p><i>V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p><u>Stopnie rekomendacji:</u></p> <p><i>A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane;</i></p> <p><i>B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane;</i></p> <p><i>C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad, opcjonalne;</i></p> <p><i>D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie nie zalecane;</i></p> <p><i>E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy nie zalecane.</i></p>

Skróty: ESMO - European Society for Medical Oncology, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, NCCN - National Comprehensive Cancer Network, PTOK - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PMF - Pierwotna mielofibroza (ang. primary myelofibrosis); MF - mielofibroza (ang. myelofibrosis); PV - czerwienica prawdziwa (ang. polycythemia vera); ET - nadpłytkowość samoistna (ang. essential thrombocythemia); allo-HSCT - allogenicznym krwiotwórczym komórek macierzystych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu otrzymano jedną opinię eksperta klinicznego dotyczącą ocenianej interwencji. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 8. Odpowiedzi ekspertów klinicznych dot. technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Mirosław Markiewicz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<ul style="list-style-type: none"> Brak skutecznego leczenia po niepowodzeniu terapii ruksolitynibem;

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Mirosław Markiewicz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii
	<ul style="list-style-type: none"> • Konieczność odstawienia ruksolitynibu w przypadku braku wystarczającej odpowiedzi ze strony śledziony przy dobrej odpowiedzi w zakresie innych objawów (w tym ogólnych); • Brak możliwości stosowania ruksolitynibu u pacjentów po splenektomii; • Brak możliwości stosowania ruksolitynibu u pacjentów objawowych z zaawansowaną MF z powiększeniem śledziony <5cm.
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Usunięcie ograniczeń jak w pkt. powyżej; • Refundacja fedratynibu.
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	<p>Nie widzę istotnych trudności. Ośrodki hematologiczne w Polsce mają duże doświadczenie w terapii ruksolitynibem – załączony program lekowy z fedratynibem jest bardzo podobny i łatwy w implementacji.</p> <p>Jedyną potencjalną trudność może stanowić realizacja zalecenia oznaczania stężenia tiaminy – jest to badanie trudno dostępne.</p>
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	Nie widzę możliwości nadużyć. Program jest skonstruowany precyzyjnie i jasno.
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	Pacjenci z małopłytkowością tj. stężeniem PLT 50-100 G/l u których można zastosować fedratynib w pełnej dawce, zaś ruksolitynib w niskiej (2x5mg), która to jest zwykle nieskuteczna.
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które <u>nie</u> skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	Nie.

3.5. Refundowane technologie medyczne


Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrowia z 2021 r. poz. 100), w leczeniu mielofibrozy (klasyfikowanej jako ICD-10: D47.1) refundowane są:

- W ramach programów lekowych:
 - Ruksolitynib (Załącznik B.81. Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10 D47.1)) – podobnie jak we wnioskowanym PL, populacja zawężona jest do pacjentów z grupy ryzyka pośredniego – 2 lub wysokiego wg IPSS, z występującą splenomegalią i bez wcześniejszej splenektomii;
- W ramach katalogu chemioterapii: busulfan, dakarbazyna, etopozyd, hydroksykarbamid, anagrelid i peginterferon alfa-2a (w przypadku: pacjentów chorych na pierwotne i wtórne zwłóknienie szpiku, którzy nie odpowiadają na leczenie hydroksymocznikiem lub mają objawy niepożądane, chorych na mielofibrozę niskiego ryzyka, młodych chorych wysokiego ryzyka, u których nie można zastosować ruksolitynibu lub ruksolitynib jest niedostępny w ośrodku, kobiet w ciąży z mielofibrozą wymagających leczenia cytotoredukcyjnego).


3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Uzasadnienie dotyczące wyboru technologii alternatywnej zaprezentowano w analizie problemu decyzyjnego wnioskodawcy (rozdział 5. APD wnioskodawcy). W tabeli poniżej zestawiono główne argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatorów oraz komentarz analityków Agencji.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Populacja pacjentów wcześniej nieleczonych iJAK (I linia)		
Ruksolitynib	<i>Leczenie dorosłych chorych na pierwotną i wtórną mielofibrozę w Polsce z grupy ryzyka pośredniego-2 lub wysokiego prowadzone jest w oparciu o Program lekowy B.81, w ramach którego chorzy stosują ruksolitynib do momentu utraty odpowiedzi lub pojawienia się objawów toksyczności. Wytyczne kliniczne wskazują, że fedratynib może stanowić alternatywę dla ruksolitynibu w leczeniu chorych na MF w warunkach leczenia pierwszej linii. Z tych powodów komparatorem dla fedratynibu w populacji chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami JAK będzie ruksolitynib.</i>	Wybór komparatora uznano za zasadny.
Populacja pacjentów wcześniej leczonych RUX (II linia)		
Najlepsza dostępna terapia (BAT)	<p><i>Populacja chorych z odnotowanym niepowodzeniem leczenia RUX stanowi obecnie duże wyzwanie terapeutyczne. Chorzy znajdują się w skrajnie niekorzystnej sytuacji, gdyż obecnie nie ma ustalonego złotego standardu leczenia mielofibrozy po niepowodzeniu leczenia RUX.</i></p> 	Uwzględnienie najlepszej dostępnej terapii (BAT) jako komparatora w II linii leczenia uznano za zasadne. Wątpliwości analityków budzi jednak dobór technologii w ramach BAT.

Komentarz Agencji:

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla fedratynibu we wnioskowanym wskazaniu wskazał ruksolitynib w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych inhibitorami JAK oraz . Wg analityków Agencji wybór komparatorów należy uznać za zasadny, natomiast dobór technologii wchodzących w skład BAT budzi wątpliwości.

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej i wpływu na budżet jako terapie wchodzące w skład BAT przyjął: przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych stosowane u wszystkich pacjentów, a w ramach leczenia farmakologicznego hydroksymocznik, melfalan, pegylowany interferon, busulfan i anagrelid uzasadniając, iż terapie te stanowią aktualną praktykę w Polsce zgodnie z opiniami trzech ekspertów. Skład BAT w badaniach włączonych do AKL różnił się od przyjętego w analizach i stosowanego w warunkach polskich, a ponadto duża część pacjentów, pomimo wcześniejszego stosowania RUX, w ramach grupy najlepszej dostępnej terapii nadal stosowała RUX. Dodatkowo z informacji uzyskanych od eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję wynika, że transfuzję krwi w tej subpopulacji wykonuje się jedynie u 30% pacjentów.

Warto również zwrócić uwagę, że skład BAT przyjęty w przedłożonych analizach różni się od składu tej terapii przyjętego przez wnioskodawcę na potrzeby oceny leku Inrebic przez węgierską Agencję HTA w analogicznym wskazaniu, gdzie w skład BAT wchodziły następujące substancje: anagrelid, hydroksymocznik, prednizolon, talidomid, lenalidomid, cytarabina, interferon alfa, peginterferon, erytropoetyna i ruksolitynib.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa fedratynibu (Inrebic) w monoterapii w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD 10: D47.1)”.

Kwalifikację badań klinicznych do przeglądu systematycznego dokonano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, przedstawionych w poniższej tabeli.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>Dorośli chorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> z pierwotnym włóknieniem szpiku (znanym także jako przewlekłe idiopatyczne włóknienie szpiku), lub z włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą, lub z włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną, <p>z grupy ryzyka pośredniego-2 lub wysokiego wg IPSS/DIPSS, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorem JAK lub byli wcześniej leczeni ruksolityn b.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy z populacji pediatrycznej, chorzy z grupy niskiego ryzyka wg IPSS/DIPSS.	Kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego mocniej zawężają populację niż kryteria włączenia do przeglądu (przedstawione w rozdz. 3.1.2 AWA). Analizowana populacja jest zatem szersza niż wnioskowana.
Interwencja	Fedratynib (FED) w monoterapii dawkowany zgodnie z ChPL (zalecana dawka produktu leczniczego Inrebic to 400 mg raz na dobę, jednak dopuszczone jest zmniejszenie dawki FED w razie konieczności. Terapię należy zakończyć, jeśli chory nie toleruje dawki 200 mg na dobę)	Inna niż w kryteriach włączenia.	-
Komparatory	<p>Wśród pacjentów wcześniej nieleczonych inhibitorem JAK:</p> <ul style="list-style-type: none"> ruksolityn b (RUX) w dawce zgodnej z ChPL (zalecana dawka produktu leczniczego Jakavi w leczeniu MF wynosi 15 mg dwa razy na dobę u chorych z liczbą płytek krwi pomiędzy 100 000/mm³ a 200 000/mm³ oraz 20 mg dwa razy na dobę u chorych z liczbą płytek krwi >200 000/mm³ – tylko w populacji chorych wcześniej nieleczonych inhibitorem JAK) <p>Wśród pacjentów wcześniej leczonych RUX:</p> <ul style="list-style-type: none"> najlepsza dostępna terapia (BAT, ang. <i>best available therapy</i>) rozumiana jako stosowanie jakichkolwiek dostępnych komercyjnie substancji (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym). W warunkach polskich terapie te obejmują przede wszystkim przetoczenia krwi, a w ramach leczenia farmakologicznego hydroksymocznik, melfalan, pegylowany interferon, busulfan i anagrelid. <p>W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie</p>	Niezgodne z założeniami.	<p>Zgodnie z kryteriami włączenia do PL B.81 i obecną ChPL Jakavi, dawkowanie leku różni się od przyjętego w kryteriach włączenia:</p> <p><i>Powyżej 200 000/mm³ 20 mg doustnie dwa razy na dobę.</i></p> <p><i>100 000 do 200 000/mm³ 15 mg doustnie dwa razy na dobę.</i></p> <p><i>75 000 do mniej niż 100 000/mm³ 10 mg doustnie dwa razy na dobę</i></p> <p><i>50 000 do mniej niż 75 000/mm³ 5 mg doustnie dwa razy na dobę.</i></p> <p><i>Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Jakavi w leczeniu czerwienicy prawdziwej (PV) wynosi 10 mg doustnie dwa razy na dobę.</i></p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	których będzie można wykonać porównanie pośrednie. Dopuszczano również brak komparatorów w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.		
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, m.in.: <ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie objętości śledziony; • zmniejszenie nasilenia objawów choroby; • przeżycie całkowite; • czas do przerwania terapii; • ocena jakości życia; • profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi, np. punkty końcowe odnoszące się do farmakokinetyki	-
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz). • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). • Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji). • Badania, w których udział brało >10 chorych w grupie. • Publikacje pełnotekstowe i materiały konferencyjne. <p>Do analizy włączano materiały konferencyjne zawierające dane uzupełniające względem publikacji pełnotekstowej (np. dane dla dłuższego okresu obserwacji czy dane dla istotnych klinicznie punktów końcowych nieocenianych w publikacji pełnotekstowej). Abstrakty konferencyjne do badań nieopublikowanych w pełnym tekście nie będą włączane.</p>	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe.	Wnioskodawca do analizy włączył badanie w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (Passamonti 2021), które opublikowano w formie abstraktu konferencyjnego, co jest niezgodne z kryteriami włączenia.
Inne kryteria	Publikacje, w języku polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	-

Skróty: BAT - najlepsza dostępna terapia, FED - fedratynib, RUX - ruksolitynib, MF - mielofibroza, IPSS - Międzynarodowy System Oceny Prognostycznej, DIPSS - dynamiczny Międzynarodowy System Oceny Prognostycznej,

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania baz, m.in: Medline, Embase i Cochrane Library. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 18 marca 2021 r.

Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie na stronach internetowych EMA, FDA, URPLWMIpB, ADRReports i WHO pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki badań włączonych do analizy oraz informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa (data ostatniego wyszukiwania - 05.05.2021 r.).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie Medline (przez PubMed) z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej technologii i jednostki chorobowej. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 26.11.2021 r.

W wyniku wyszukiwania weryfikacyjnego odnaleziono 2 publikacje (Mesa 2021 i Harrison 2021) przedstawiające uzupełniające wyniki dotyczące jakości życia uzyskane w badaniach JAKARTA i JAKARTA-2, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Dodatkowo analitycy zidentyfikowali przegląd systematyczny z metaanalizą Sureau 2021 oraz publikację Pardani 2021, zawierającą uaktualnione wyniki

badania JAKARTA 2021. Wnioskodawca uzupełnił analizy o wyniki badań odnalezionych przez analityków Agencji zgodnie z uwagami przesłanymi w piśmie dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ze względu na nieodnalezienie przez wnioskodawcę badań bezpośrednio porównujących FED ze wskazanymi komparatorami (RUX i BAT), do przeglądu systematycznego włączono publikacje mogące posłużyć do wykonania porównania pośredniego/zestawienia wyników badań:

1. W populacji chorych na mielofibrozę nieleczonych wcześniej inhibitorami JAK:
 - badanie randomizowane JAKARTA (publikacja Pardanani 2015, dokument EMA 2020, abstrakty konferencyjne Harrison 2019b, Mesa 2019, Mesa 2020, Mesa 2020a oraz Pardanani 2020a), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo FED oraz PLC;
 - badanie randomizowane COMFORT-I (publikacja Verstovsek 2012, publikacja Deisseroth 2011), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo RUX względem PLC;
 - badanie randomizowane COMFORT-II (publikacja Harrison 2012, publikacja Cervantes 2013, publikacja NICE 2016), porównujące RUX względem BAT;
 - dodatkowo do analizy wnioskodawcy włączono publikację zbiorczą COMFORT-I i COMFORT-II (Verstovsek 2017)
2. W populacji chorych na mielofibrozę leczonych wcześniej ruksolitynibem:
 - badanie jednoramienne JAKARTA-2 (publikacje Harrison 2017, Harrison 2020a, dokument EMA 2020 oraz abstrakty konferencyjne Harrison 2019b, Harrison 2019d, Mesa 2020a), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii FED;
 - badanie randomizowane PERSIST-2 (publikacja Mascarenhas 2018), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo pakrytynibu względem BAT;
 - badanie randomizowane SIMPLIFY-2 (publikacja Harrison 2018), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo momelotynibu względem BAT.

Ze względu na brak danych dotyczących przeżycia całkowitego pozwalających odnieść wyniki do tych z badania JAKARTA-2, do analizy włączono dodatkowo 3 badania obserwacyjne, w których analizowano dane w zakresie przeżycia chorych po zaprzestaniu terapii RUX, tj. badanie Kuykendall 2017, badanie Schain 2019 oraz badanie Palandri 2020. Dodatkowo uwzględniono wyniki z badania randomizowanego COMFORT-II.

W analizie wnioskodawcy uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej ze stron zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych: EMA 2020, EMA RMP 2021, ChPL Inrebic, ADRReports 2021, FDA 2019, WHO UMC 2021.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badań randomizowanych dotyczących wnioskowanej technologii. Szczegółowy opis wszystkich badań włączonych do analizy wnioskodawcy znajduje się w rozdziale 7.10 AKL wnioskodawcy.

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>JAKARTA (Pardanani 2015)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Sanofi</p>	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (94 ośrodki w 24 państwach), fazy III.</p> <p><u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i></p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 tygodnie (6 cykli leczenia)</p> <p><u>Interwencja*:</u> Grupa FED 400 mg (1 x dziennie przez 6 cykli po 28 dni) Grupa FED 500 mg (1 x dziennie przez 6 cykli po 28 dni) Grupa PLC (1 x dziennie przez 24 tyg.)</p> <p>Po 24 tygodniach, lub wcześniej jeśli wystąpiła progresja choroby zdefiniowana w protokole, chorych z grupy PLC ponownie randomizowano do grupy otrzymującej FED w dawce 400 mg lub 500 mg w stosunku 1:1.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 r.ż.; • pierwotna mielofibroza (MF), mielofibroza wtórna w przebiegu czerwienicy prawdziwej (post-PV MF), mielofibroza wtórna w przebiegu nadpłytkowości samoistnej (post-EV MP); • grupa pośredniego-2 lub wysokiego ryzyka zgodnie z kryteriami WHO z 2008 roku i zmodyfikowanymi kryteriami IWG-MRT; • oczekiwana długość życia wynosząca ≥ 6 miesięcy; • status sprawności wg ECOG w zakresie 0 do 2; • wyczuwalna splenomegalia tj. powiększenie śledziony w badaniu palpacyjnym (≥ 5 cm poniżej lewego łuku żebrowego); • liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^3/\mu\text{l}$ <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze leczenie inhibitorem JAK2; • wykonana splenektomia; • stosowanie chemioterapii (np. hydroksymocznika), leczenia immunomodulującego (np. talidomidu, interferonu alfa), anagrelidu, terapii immunosupresyjnej, kortykosteroidów w dawce >10 mg/dobę prednizonu lub jego ekwiwalentu lub terapii czynnikami wzrostu (np. erytropoetyną), terapii hormonalnej (np. androgeny, danazol), w czasie 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leku badanego lub placebo; stosowanie darbepoetyny w czasie 28 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leku badanego lub placebo. Chorzy, którzy wcześniej stosowali hydroksymocznik byli włączani do badania pod warunkiem, że nie był stosowany w czasie 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku lub placebo; • poważny zabieg chirurgiczny w czasie 28 dni lub radioterapia w czasie 6 miesięcy przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku lub placebo; • jednoczesne stosowanie leków lub preparatów ziołowych, które należą do grupy umiarkowanych do silnych inhibitorów lub induktorów CYP3A4 (chyba, że otrzymano pozwolenie sponsora badania); • stosowanie aspiryny w dawce >150 mg; 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena zmniejszenia objętości śledziony (o co najmniej 35% względem wartości początkowych), • ocena zmniejszenia nasilenia objawów choroby (o co najmniej 50% względem wartości początkowych, TSS na podstawie MFSAF), • ocena zmniejszenia objętości śledziony i/lub objawów choroby; <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia całkowitego; • czas do przerwania terapii; • ocena jakości życia; • profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • aktywne ostre zakażenie wymagające leczenia antybiotykami; • niekontrolowana zastoinowa niewydolność serca (klasa 3 lub 4 wg New York Heart Association Classification), angina, zawał mięśnia sercowego, udar naczyniowy mózgu, zabieg chirurgiczny pomostowania tętnic obwodowych/wieńcowych, przemijający atak niedokrwienny lub zatorowość płucna w czasie 3 miesięcy przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku lub placebo; • udział w innych badaniach w czasie 30 dni przed rozpoczęciem stosowania leku badanego lub placebo, chyba, że jest to faza badania podczas której nie stosuje się żadnego leczenia; • ciąża lub karmienie piersią; • wiek rozrodczy w przypadku kobiet lub ich partnerów, chyba, że chorzy będą stosować skuteczne metody antykoncepcji w czasie stosowania badanego leku lub placebo; • rozpoznanie wirusa HIV lub nabyty niedobór odporności; • klinicznie aktywny wirus zapalenia wątroby typu B lub C; • jakakolwiek ostra, ciężka lub przewlekła choroba, a także zaburzenia neurologiczne i psychiczne lub nieprawidłowości laboratoryjne, które mogłyby zwiększyć ryzyko związane z udziałem w badaniu lub podaniem leku badanego lub placebo oraz które mogłyby przeszkodzić w procesie uzyskania świadomej zgody i/lub stosowania się do wymagań badania, lub mogłyby przeszkodzić w interpretacji wyników badania w opinii badacza; • niezdolność do poknięcia kapsułek; • obecność jakiegokolwiek schorzenia przewodu pokarmowego lub inne, które mogłyby hamować absorpcję leku podawanego doustnie. <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=289, w tym: Grupa FED 400 mg: 96 Grupa PLC: 96</p>	
<p>JAKARTA-2 (Harrison 2017)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Sanofi</p>	<p>Badanie eksperymentalne, jednoramienne, wielośrodkowe, fazy II otwarte,</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 tygodnie</p> <p><u>Interwencja:</u> Fedratyn b w dawce 400 mg (doustnie)</p>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek \geq 18 r.ż.; • rozpoznanie PMF lub post-PV MF lub post-ET MF według WHO z 2008 roku i kryteriów IWG-MRT; 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena zmniejszenia objętości śledziony <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena zmniejszenia objawów choroby, • ocena jakości życia,

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	Dozwolone było dostosowanie dawki o 100 mg/dziennie – dawka minimalna wynosiła 200 mg/dzień (w przypadku wystąpienia objawów toksyczności), a maksymalna 600 mg/dzień (gdy chory nie osiągnął redukcji rozmiaru śledziony o 50% w badaniu palpacyjnym przy jednoczesnym braku objawów toksyczności).	<ul style="list-style-type: none"> grupa ryzyka pośrednie-1 z objawami ogólnymi, pośrednie-2 lub wysokie wg DIPSS; chorzy po leczeniu ruksolitynibem przez min 14 dni; powiększenie śledziony ≥ 5 cm poniżej lewego łuku żebrowego w badaniu palpacyjnym; stan sprawności według ECOG wynoszący 2 lub mniej; oczekiwana długość życia ≤ 6 miesięcy. <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> stosowanie chemioterapii, w tym RUX, w czasie 14 dni przed rozpoczęciem badania (z wyjątkiem HU, którego stosowanie było dozwolone do 1 dnia przed rozpoczęciem przyjmowania FED); liczba płytek krwi poniżej $50 \times 10^9/l.$ <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=97</p>	<ul style="list-style-type: none"> czas przeżycia całkowitego; czas do przerwania terapii; profil bezpieczeństwa.

* w AWA przedstawiono wyniki jedynie dla dawki zgodnej z dawkowaniem wg ChPL Inrebic (400 mg)

Skróty: ECOG – skala Eastern Cooperative Oncology Group służąca do oceny stanu sprawności, MF - mielofibroza, FED - fedratyn b, RUX - ruksolitynib, HU - hydroksymocznik, PLC - placebo, IWG-MRT - międzynarodowa grupa robocza ds. badań i leczenia nowotworów mieloproliferacyjnych, DIPSS - dynamiczny międzynarodowy prognostyczny system punktacji, PMF - pierwotne włóknienie szpiku, post-ET MF - mielofibroza poprzedzona występowaniem nadpłytkowości samoistnej, post-PV MF - mielofibroza poprzedzona występowaniem czerwienicy prawdziwej, TSS - całkowita ocena nasilenia objawów (ang. *Total Symptom Score*), MFSAF - kwestionariusz oceny nasilenia objawów mielofibrozy (ang. *Myelofibrosis Symptom Assessment Form*)

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę jakości włączonych badań randomizowanych wnioskodawca przeprowadził z wykorzystaniem kryteriów przedstawionych w Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny ryzyka błędu systematycznego.

W badaniu JAKARTA ryzyko występowania błędów systematycznych dotyczących wszystkich badanych domen wnioskodawca uznał za niskie. Ocena analityków Agencji pokrywa się z oceną przedstawioną w AKL wnioskodawcy.

Tabela 12. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration na podstawie AKL wnioskodawcy i analityków Agencji

Domena	Ocena ryzyka
Badanie JAKARTA	
Losowy przydział do grup	niskie
Utajnienie kodu randomizacji	niskie
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy.	niskie
Zaślepienie oceny wyników badania	niskie
Niepełne dane na temat wyników	niskie
Wybiórcze raportowanie	niskie
Inne źródła błędów	niskie

Badanie jednoramienne JAKARTA-2 oceniono wg skali NICE na 7 z 8 możliwych do uzyskania punktów. Jeden punkt odjęto za brak informacji o kolejności włączania chorych do badania. Analitycy Agencji zgadzają się z oceną wnioskodawcy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdz. 4 AKL):

- w badaniu JAKARTA-2 udział wzięło 16,5% chorych z grupy ryzyka pośredniego-1. Odsetek ten można jednak uznać za niewielki, a zdecydowana większość populacji badania była zgodna z populacją wnioskowaną (>80% chorych). Ponadto w przypadku kluczowych punktów końcowych przedstawiono dane z uwzględnieniem podgrup chorych ze względu na grupę ryzyka;
- część danych pochodziła z materiałów konferencyjnych. Należy jednak zauważyć, że zasadnicza część oceny skuteczności i bezpieczeństwa FED (tj. porównanie z wybranymi komparatorami) została oparta jedynie o publikacje pełnotekstowe;
- w badaniu JAKARTA-2 dopuszczano możliwość modyfikacji dawkowania FED. Dawka minimalna wynosiła 200 mg/dzień (w przypadku wystąpienia objawów toksyczności), a maksymalna 600 mg/dzień (gdy chory nie osiągnął redukcji rozmiaru śledziony o 50% w badaniu palpacyjnym przy jednoczesnym braku objawów toksyczności). Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Inrebic leczenie fedratynibem należy zakończyć, jeśli chory nie toleruje dawki 200 mg/dobę, jednak nie podano informacji o możliwości zwiększenia dawki FED do 600 mg/dobę. Warto odnotować, że na prośbę EMA podmiot odpowiedzialny dostarczył analizę wyników badania JAKARTA-2, w której chorych wymagających zwiększenia dawki FED uznawano za chorych bez odpowiedzi na leczenie. Dane te zostały zaprezentowane w niniejszej analizie;
- w przypadku badań dla komparatora (BAT) duża część chorych, pomimo wcześniejszego stosowania RUX, w ramach grupy najlepszej dostępnej terapii nadal stosowała RUX. W badaniu PERSIST-2 odsetek ten wynosił ok. 45%, a w badaniu SIMPLIFY-2 ok. 89% chorych. Taki schemat leczenia nie odpowiada obecnej praktyce klinicznej w Polsce, gdzie chorzy bez odpowiedzi na leczenie RUX zostają wyłączeni z udziału w programie lekowym B.81. Autorzy publikacji Harrison 2018 wskazali, że na etapie opracowywania protokołu badania SIMPLIFY-2 oczekiwano, że większość chorych w grupie BAT będzie stosować m.in. HU, sterydy lub subterapeutyczne dawki RUX, ostatecznie jednak odsetek chorych stosujących RUX był znacznie wyższy. Należy jednak zauważyć, że efekt terapeutyczny uzyskiwany w grupie BAT odpowiada w większym stopniu temu jaki uzyskiwany jest gdy inhibitory JAK nie są stosowane. Uwzględnienie tych wyników w analizie jest podejściem konserwatywnym;

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniu PERSIST-2, z którego wyniki dla ramienia BAT włączono do zestawienia w ramach populacji leczonej uprzednio ruksolitynibem, jedynie 45,8% pacjentów odpowiada wnioskowanej populacji, tj. była wcześniej leczona RUX. 52,8% pacjentów wcześniej nie stosowało jakiegokolwiek inhibitora JAK, a 23,6% nie stosowało wcześniej w ogóle żadnego leczenia;
- Homogeniczność badań JAKARTA i COMFORT-II oceniono jako średnią. W badaniu JAKARTA grupę kontrolną stanowiło placebo, natomiast w badaniu COMFORT-II była to głównie najlepsza dostępna terapia (BAT), a żadnego leczenia nie stosowało tylko 1/3 chorych. Dodatkowo na podstawie dostępnych danych nie było możliwe precyzyjne określenie terapii stosowanych po RUX w badaniu COMFORT-II. Wnioskodawca uznał, że zaobserwowane rozbieżności nie są podstawą do wykluczenia wyników badania COMFORT-II z analizy, jednakże zdaniem analityków Agencji fakt ten powoduje, że możliwość wnioskowania na podstawie metaanalizy wyników badań COMFORT-I i COMFORT-II jest ograniczona;
- W badaniach PERSIST-2 i SIMPLIFY nie raportowano danych dla przeżycia całkowitego w postaci krzywych Kaplana-Meiera;
- W badaniu JAKARTA 10 z 95 pacjentów stosujących placebo przeszło (cross-over) na leczenie fedratynibem przed upływem 24 tygodni;
- Kwalifikacja pacjentów do grupy pośredniego-2 lub wysokiego ryzyka w badaniach JAKARTA i JAKARTA-2 następowała zgodnie z kryteriami WHO z 2008 roku i zmodyfikowanymi kryteriami IWG-MRT, natomiast wnioskowany program lekowy zakłada kwalifikowanie tych pacjentów wg nowych kryteriów IPSS lub DIPSS.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**Wybrane ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdz. 4 AKL):**

- nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących FED ze zdefiniowanymi a priori komparatorami (RUX, BAT);

- w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań obserwacyjnych opublikowanych w postaci pełnotekstowej, umożliwiających ocenę skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa fedratynibu w populacji docelowej, jako dodatkowe źródło informacji uwzględniono jednak poster konferencyjny, w którym analizowano skuteczność FED w warunkach praktyki klinicznej w populacji leczonej wcześniej RUX;

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących FED vs RUX analiza kliniczna posiada ograniczenia wynikające z konieczności wykonania porównania pośredniego/zestawienia wyników badań. Dodatkowo badania włączone do porównania pośredniego umożliwiły analizę w ograniczonym zakresie (jedynie dla oceny punktu końcowego odpowiedź na leczenie);

- W listopadzie 2013 roku miało miejsce czasowe wstrzymanie badań na FED, w związku z czym wszyscy chorzy uczestniczący w badaniach przerwali terapię (dane 72% chorych zostały ocenzorowane ze względu na wstrzymanie badań).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W AWA przedstawiono jedynie wyniki odnoszące się do porównania wnioskowanej technologii ze wskazanymi komparatorami, tj. z ruksolitynibem (RUX) w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej iJAK, oraz z najlepszą dostępną terapią (BAT) wśród pacjentów wcześniej leczonych RUX.

Wyniki istotne statystycznie zaznaczono pogrubieniem.

Porównanie pośrednie FED vs RUX

Porównanie pośrednie fedratynibu z ruksolitynibem wnioskodawca przeprowadził metodą Buchera, bazując na wynikach badania JAKARTA dla FED oraz wynikach badań COMFORT-I oraz COMFORT-II dla RUX. Porównanie pośrednie możliwe było tylko dla punktu końcowego odpowiedź na leczenie.

Odpowiedź na leczenie

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak różnic pomiędzy FED i RUX w zakresie wpływu na częstość występowania odpowiedzi na leczenie definiowanej jako zmniejszenie objętości śledziona (o co najmniej 35% względem wartości początkowej) lub zmniejszenie nasilenia objawów choroby (o co najmniej 50% względem wartości początkowych, TSS (ang. Total Symptom Score) na podstawie MFSAF (ang. Myelofibrosis Symptom Assessment Form)).

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności FED vs RUX – odpowiedź na leczenie (porównanie pośrednie)

Punkt końcowy	JAKARTA					COMFORT-I					Wynik porównania pośredniego
	FED		PLC		OR/RD (95% CI)	RUX		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N		
Okres obserwacji	24 tyg.										
Zmniejszenie objętości śledziona	45 (46,9)	96	1 (1,0)	96	OR=83,82 (11,22; 625,99) RD=0,46 (0,36; 0,56)	65 (41,9)	155	1 (0,7)	153	OR=109,78 (14,97; 804,78) RD=0,41 (0,33; 0,49)	OR=0,8 (0,05; 12,9) RD=0,05 (-0,1; 0,2)
Odpowiedź na leczenie związana ze zmniejszeniem objawów choroby (dane z Pardanani 2015*)	33 (36,3)	91	6 (7,1)	85	OR=7,49 (2,95; 19,05) RD=0,29 (0,18; 0,40)	68 (45,9)	148	8 (5,3)	152	OR=15,30 (7,00; 33,44) RD=0,41 (0,32; 0,49)	OR=0,5 (0,1; 1,6) RD=-0,1 (-0,3; 0,02)
Odpowiedź na leczenie związana ze zmniejszeniem objawów choroby (dane z EMA 2020*)	36 (39,6)	91	7 (8,2)	85	OR=7,29 (3,02; 17,59) RD=0,31 (0,20; 0,43)	68 (45,9)	148	8 (5,3)	152	OR=15,30 (7,00; 33,44) RD=0,41 (0,32; 0,49)	OR=0,5 (0,15; 1,55) RD=-0,1 (-0,24; 0,04)

* nie jest znana przyczyna rozbieżności pomiędzy publikacją Pardanani 2015 a dokumentem EMA 2020

Skróty: FED - fedratynib, PLC - placebo, RUX - ruksolitynib,

Brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy FED a RUX w zakresie zmniejszenie objętości śledziona wykazano również w porównaniu pośrednim przeprowadzonym w odniesieniu do metaanalizy wyników badań COMFORT-I i COMFORT-II.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności FED vs RUX – odpowiedź na leczenie (porównanie pośrednie)

Punkt końcowy	JAKARTA					metaanaliza badań COMFORT-I i COMFORT-II					Wynik porównania pośredniego
	FED		PLC		OR/RD (95% CI)	RUX		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N		
Okres obserwacji	24 tyg.										
Zmniejszenie objętości śledziony	45 (46,9)	96	1 (1,0)	96	OR=83,82 (11,22; 625,99)	111 (37,1)	299	2 (0,08)	225	63,28 (15,59; 256,80)	OR=1,3 (0,1; 15)
					RD=0,46 (0,36; 0,56)					0,36 (0,25; 0,47)	RD=0,1 (-0,05; 0,2)

Przeżycie całkowite

Do momentu przygotowywania przez wnioskodawcę analiz w opublikowanych źródłach danych nie były dostępne informacje odnośnie czasu przeżycia całkowitego.

Jakość życia

W związku z faktem, że na podstawie dostępnych danych nie było możliwe porównanie pośrednie pomiędzy FED a RUX w zakresie jakości życia, w AWA postanowiono opisać jedynie wyniki dla ramienia FED z badania JAKARTA.

U chorych stosujących FED po 24 tygodniach leczenia odnotowano poprawę jakości życia:

- średnia zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D-3L w zakresie użyteczności po 24 tygodniach leczenia względem wartości początkowych wynosiła 0,05 pkt;
- wynik mierzony za pomocą wizualnej skali analogowej skala (EQ-5D-VAS) wzrósł średnio o 6,2 pkt;

Poniżej przedstawiono częstość występowania poprawy w odniesieniu do wartości początkowych w zakresie poszczególnych domen kwestionariusza EQ-5D u pacjentów leczonych FED w badaniu JAKARTA (publikacja Mesa 2021).

Tabela 15. Analiza skuteczności - jakość życia chorych leczonych FED (badanie JAKARTA)

Badanie	Okres obserwacji	Fedratynib	
		N	n (%)
Poprawa wyniku kwestionariusza EQ-5D w zakresie mobilności	24 tyg.	95	12 (12,6)
Poprawa wyniku kwestionariusza EQ-5D w zakresie codziennych czynności		95	11 (11,6)
Poprawa wyniku kwestionariusza EQ-5D w zakresie bólu/dyskomfortu		95	14 (14,7)
Istotna klinicznie poprawa* wyniku kwestionariusza EQ-5D-3L użyteczności		95	22 (23,2)
Istotna klinicznie poprawa* wyniku kwestionariusza EQ-5D-3L-VAS		91	27 (30,0)

* o co najmniej 10 pkt

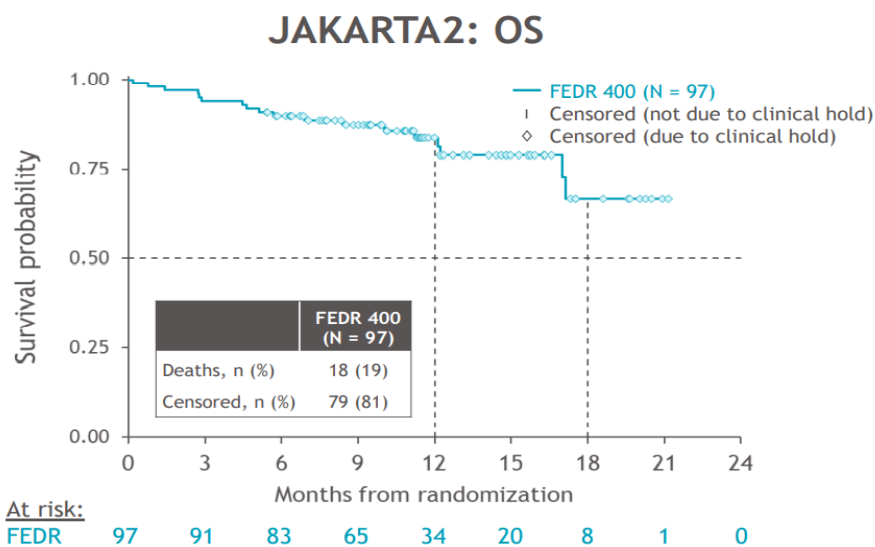
Porównanie FED vs BAT (zestawienie wyników)

Ze względu na brak grupy kontrolnej w badaniu JAKARTA-2 nie było możliwości wykonania porównania pośredniego FED vs BAT poprzez wspólną referencję. Wnioskodawca przedstawił zestawienie wyników badań JAKARTA-2 (dla FED) oraz PERSIST-2 i SIMPLIFY-2 (dla BAT). Zestawienie to było możliwe jedynie dla następujących punktów końcowych: zmniejszenie objętości śledziony; zmniejszenie nasilenia objawów choroby; czasu przeżycia całkowitego i czasu do przerwania terapii.

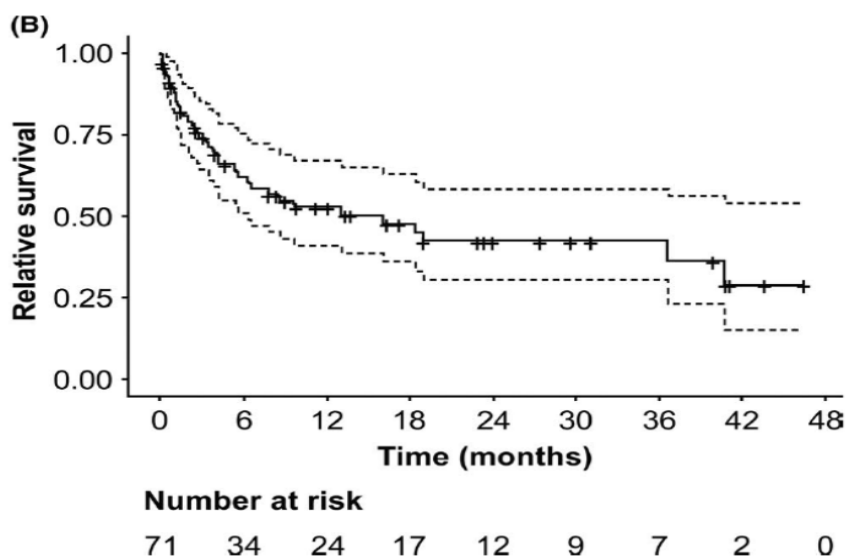
Czas przeżycia całkowitego

W badaniu JAKARTA-2 mediana OS nie została osiągnięta (95% CI: 17,1 miesiąca; nie os.). Odsetek 12-mies. przeżycia wynosił 84%, a 18-mies. przeżycia 67%. Mediana okresu obserwacji wyniosła 10,8 miesiąca. Mediana OS w grupie chorych otrzymujących BAT (np. hydroksymocznik, danazol, anagrelide) znajduje się w przedziale 14-15 miesięcy.

Rysunek 2. Wyniki analizy skuteczności - czas przeżycia całkowitego dla FED (badanie JAKARTA-2)



Rysunek 3. Wyniki analizy skuteczności - czas przeżycia całkowitego dla BAT (badanie Schain 2019)



Przeżycie wolne od progresji

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wśród chorych leczonych FED w badaniu JAKARTA-2 wynosiła 13,3 miesiąca. Roczne przeżycie wolne od progresji choroby oszacowano na 59%. W momencie wstrzymania badania 64% było nadal obserwowanych. Mediana okresu obserwacji wynosiła 5,6 miesiąca.

Rysunek 4. Wyniki analizy skuteczności - czas przeżycia wolnego od progresji dla FED w podgrupie chorych nieodpowiadających na terapię (badanie JAKARTA-2)

At risk:
FEDR

Czas do przerwania terapii

Wyniki dla punktu końcowego czas do przerwania terapii fedratynibem nie były dostępne w opublikowanych źródłach.

Odpowiedź na leczenie

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności - odpowiedź na leczenie – zestawienie wyników dla FED i BAT

Punkt końcowy	Okres obserw.	FED		BAT			
		n	%	n	%	n	%
Zmniejszenie objętości śledziony ≥ 35%	24 tyg.	1	100	1	100	1	100

Punkt końcowy	Okres obserw.	[redacted]		[redacted]			
		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
		[redacted]		[redacted]			
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zmniejszenie nasilenia objawów choroby (TSS o $\geq 50\%$)		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zmniejszenie objętości śledziona lub nasilenia objawów choroby – wariant minimalny		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zmniejszenie objętości śledziona lub nasilenia objawów choroby – wariant maksymalny		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Jakość życia

W badaniu JAKARTA-2 dla 24-tyg. okresu obserwacji wykazano, że u 44% chorych wystąpiła istotna klinicznie poprawa ogólnej oceny stanu zdrowia, u 40% nie odnotowano istotnej zmiany, natomiast u 17% chorych nastąpiło istotne klinicznie pogorszenie. Średnia zmiana ogólnej oceny stanu zdrowia w skali QLQ-30 była istotna statystycznie i klinicznie (poprawa o min. 10 pkt).

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności - jakość życia (JAKARTA-2)

Punkt końcowy	Okres obserw.	FED	
		N	Średnia (SE)
Zmiana wyniku QLQ-30 – ogólna ocena stanu zdrowia [pkt]	24 tyg.	48	11,1 (3,1)

W ramach funkcjonalnych domen kwestionariusza wykazano istotną klinicznie poprawę u 29% do 53% chorych w zależności od ocenianej domeny. Najwyższe wyniki uzyskano w domenach: funkcjonowanie fizyczne (53%) i funkcjonowanie społeczne (40%), natomiast najniższy wynik w domenie funkcjonowanie emocjonalne (29%).

W przypadku domen dotyczących objawów, istotną klinicznie poprawę uzyskano u 67% chorych w zakresie zmęczenia, 49% chorych w odniesieniu do utraty apetytu oraz odpowiednio 47% i 42% chorych dla bólu i bezsenności.

Nie przedstawiono wyników dotyczących jakości życia dla BAT.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie pośrednie FED vs RUX

Zgony

W ramach porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy FED i RUX dla częstości występowania zgonów w 24 tygodniowym okresie obserwacji.

Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa - zgony FED vs RUX (porównanie pośrednie)

Punkt końcowy	JAKARTA					COMFORT-I					Wynik porównania pośredniego
	FED		PLC		OR/RD (95% CI)	RUX		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N		
Okres obserw.	24 tyg.										
Zgony ogółem	4 (4,2)	96	10 (10,5)	95	OR=0,37 (0,11; 1,22)	9 (5,8)	155	11 (7,3)	151	OR=0,78 (0,32; 1,95)	OR=0,47 (0,11; 2,14)
					RD=-0,06 (-0,14; 0,01)					RD=-0,01 (-0,07; 0,04)	OR=-0,05 (-0,14; 0,04)

Zdarzenia niepożądane

Porównanie pośrednie wykazało istotnie statystycznie większe niż wśród chorych leczonych RUX ryzyko wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych ogółem: biegunki, wymiotów, nudności i bólu brzucha. Jednocześnie odnotowano istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia zmęczenia oraz małopłytkowości. Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami.

W zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3. lub 4. stopnia porównanie pośrednie wykazało istotnie statystycznie niższą szansę wystąpienia bólu brzucha w grupie FED niż w grupie RUX. Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3. lub 4. stopnia nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy FED a RUX.

Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane FED vs RUX (porównanie pośrednie)

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	JAKARTA					COMFORT-I					Wynik porównania pośredniego	
		FED		PLC		OR/RD (95% CI)	RUX		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Okres obserwacji		24 tyg.											
Zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia													

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	JAKARTA					COMFORT-I					Wynik porównania pośredniego	
		FED		PLC		OR/RD (95% CI)	RUX		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Biegunka	Jakikolwiek	63 (65,6)	96	15 (15,8)	95	OR=10,18 (5,09; 20,38)	36 (23,2)	155	32 (21,2)	151	OR=1,13 (0,66; 1,93)	OR=9,01 (3,75; 21,65)	NNH=2 (2; 3)
						RD=0,50 (0,38; 0,62)					RD=0,02 (-0,07; 0,11)		
	3. lub 4.	5 (5,2)	96	0 (0,0)	95	OR=7,63 (1,30; 44,89)	3 (1,9)	155	0 (0,0)	151	OR=7,30 (0,75; 70,67)	OR=1,05 (0,06; 18,64)	n/d
						RD=0,05 (0,004; 0,10)					RD=0,02 (-0,01; 0,04)		
Wymioty	Jakikolwiek	40 (41,7)	96	5 (5,3)	95	OR=12,86 (4,79; 34,52)	19 (12,3)	155	15 (9,9)	151	OR=1,27 (0,62; 2,60)	OR=10,13 (2,99; 34,31)	NNH=2 (2; 4)
						RD=0,36 (0,26; 0,47)					RD=0,02 (-0,05; 0,09)		
	3. lub 4.	3 (3,1)	96	0 (0,0)	95	OR=7,47 (0,77; 72,67)	1 (0,6)	155	1 (0,7)	151	OR=0,97 (0,06; 15,71)	OR=7,70 (0,21; 280,25)	n/d
						RD=0,03 (-0,01; 0,07)					RD=-0,0002 (-0,02; 0,02)		
Nudności	Jakikolwiek	61 (63,5)	96	14 (14,7)	95	OR=10,08 (4,99; 20,37)	23 (14,8)	155	29 (19,2)	151	OR=0,73 (0,40; 1,34)	OR=13,81 (5,46; 34,91)	NNH=1 (1; 2)
						RD=0,49 (0,37; 0,61)					RD=-0,04 (-0,13; 0,04)		
	3. lub 4.	0 (0,0)	96	0 (0,0)	95	Nieвозможиwe do obliczenia	0 (0,0)	155	1 (0,7)	151	OR=0,13 (0,003; 6,64)	Niemożliwe do obliczenia	n/d
						RD=0,00 (-0,02; 0,02)					RD=-0,01 (-0,02; 0,01)		
Ból brzucha	Jakikolwiek	14 (14,6)	96	15 (15,8)	95	OR=0,91 (0,41; 2,01)	16 (10,3)	155	62 (41,1)	151	OR=0,17 (0,09; 0,30)	OR=5,35 (1,97; 14,51)	NNH=3 (2; 5)
						RD=-0,01 (-0,11; 0,09)					RD=-0,31 (-0,40; -0,22)		
	3. lub 4.	0 (0,0)	96	1 (1,1)	95	OR=0,13 (0,003; 6,75)	4 (2,6)	155	17 (11,3)	151	OR=0,21 (0,07; 0,64)	OR=0,62 (0,01; 34,30)	NNH=13 (8; 50)
						RD=-0,01 (-0,04; 0,02)					RD=-0,09 (-0,14; -0,03)		
Duszność	Jakikolwiek	8 (8,3)	96	6 (6,3)	95	OR=1,35 (0,45; 4,05)	27 (17,4)	155	26 (17,2)	151	OR=1,01 (0,56; 1,83)	OR=1,34 (0,38; 4,66)	n/d
						RD=0,02 (-0,05; 0,09)					RD=0,002 (-0,08; 0,09)		

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	JAKARTA					COMFORT-I					Wynik porównania pośredniego	
		FED		PLC		OR/RD (95% CI)	RUX		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
	3. lub 4.	0 (0,0)	96	2 (2,1)	95	OR=0,13 (0,01; 2,13) RD=-0,02 (-0,06; 0,01)	2 (1,3)	155	6 (4,0)	151	OR=0,32 (0,06; 1,59) RD=-0,03 (-0,06; 0,01)	OR=0,41 (0,02; 9,40) RD=0,01 (-0,04; 0,06)	n/d
Zmęczenie	Jakikolwiek	15 (15,6)	96	9 (9,5)	95	OR=1,77 (0,73; 4,27) RD=0,06 (-0,03; 0,16)	39 (25,2)	155	51 (33,8)	151	OR=0,66 (0,40; 1,08) RD=-0,09 (-0,19; 0,02)	OR=2,68 (0,97; 7,39) RD=0,15 (0,01, 0,29)	NNT=7 (4; 100)
	3. lub 4.	6 (6,3)	96	0 (0,0)	95	OR=7,72 (1,52; 39,06) RD=0,06 (0,01; 0,11)	8 (5,2)	155	10 (6,6)	151	OR=0,77 (0,29; 2,00) RD=-0,01 (-0,07; 0,04)	OR=10,03 (1,52; 66,28) RD=0,07 (-0,004; 0,14)	n/d
Niedokrwiłość	Jakikolwiek	95 (99,0)	96	86 (90,5)	95	OR=9,94 (1,23; 80,10) RD=0,08 (0,02; 0,15)	149 (96,1)	155	131 (86,8)	151	OR=3,79 (1,48; 9,73) RD=0,09 (0,03; 0,16)	OR=2,62 (0,27; 25,91) RD=-0,01 (-0,10; 0,08)	n/d
	3. lub 4.	41 (42,7)	96	24 (25,3)	95	OR=2,21 (1,19; 4,08) RD=0,17 (0,04; 0,31)	70 (45,2)	155	29 (19,2)	151	OR=3,46 (2,07; 5,79) RD=0,26 (0,16; 0,36)	OR=0,64 (0,29; 1,43) RD=-0,09 (-0,26; 0,08)	n/d
Neutropenia	Jakikolwiek	27 (28,1)	96	14 (14,7)	95	OR=2,26 (1,10; 4,66) RD=0,13 (0,02; 0,25)	29 (18,7)	155	6 (4,0)	151	OR=5,56 (2,24; 13,83) RD=0,15 (0,08; 0,22)	OR=0,41 (0,13; 1,30) RD=-0,02 (-0,15; 0,11)	n/d
	3. lub 4.	8 (8,3)	96	4 (4,2)	95	OR=2,07 (0,60; 7,11) RD=0,04 (-0,03; 0,11)	11 (7,1)	155	3 (2,0)	151	OR=3,77 (1,03; 13,79) RD=0,05 (0,005; 0,10)	OR=0,55 (0,09; 3,29) RD=-0,01 (-0,09; 0,07)	n/d
Małopłytko- wość	Jakikolwiek	60 (62,5)	96	48 (50,5)	95	OR=1,63 (0,92; 2,90) RD=0,12 (-0,02; 0,26)	108 (69,7)	155	46 (30,5)	151	OR=5,25 (3,22; 8,54) RD=0,39 (0,29; 0,50)	OR=0,31 (0,15; 0,66) RD=-0,27 (-0,45; -0,10)	NNT=3 (2; 10)
	3. lub 4.	16 (16,7)	96	9 (9,5)	95	OR=1,91 (0,80; 4,57) RD=0,07 (-0,02; 0,17)	20 (12,9)	155	2 (1,3)	151	OR=11,04 (2,53; 48,10) RD=0,12 (0,06; 0,17)	OR=0,17 (0,03; 0,96) RD=-0,05 (-0,16; 0,06)	n/d

Porównanie FED vs BAT (zestawienie wyników)

Ze względu na ograniczone dane dla subpopulacji z ryzykiem pośrednim-2 i wysokim leczonych FED w badaniu JAKARTA-2 wnioskodawca przedstawił również wyniki dla całej populacji leczonej fedratynibem w tym badaniu (w której 16,5% pacjentów było z grupy ryzyka pośredniego-1).

Wyniki zestawienia w populacji ogólnej wykazały, że zdarzenia niepożądane oraz ciężkie zdarzenia niepożądane występowały częściej u chorych stosujących FED w porównaniu z BAT. Znacznie częściej u chorych stosujących FED raportowano występowanie niedokrwistości o ciężkim nasileniu, biegunki, nudności, świądu o łagodnym nasileniu.

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane FED i BAT (populacja ogólna)

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obser.	FED		BAT	
			JAKARTA-2		SIMPLIFY-2	
			n (%)	N	n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	Jakikolwiek	24 tyg.	33 (34,0)	97	12 (23,1)	52
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia lub redukcji dawki	Jakikolwiek		18 (18,6)	97	9 (17,3)	52
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie leczenia ogółem	Jakikolwiek		97 (100,0)	97	46 (88,5)	52
Zakażenie układu moczowego	1. lub 2.		12 (12,4)	97	4 (7,7)	52
	3. lub 4.		0 (0,0)	97	0 (0,0)	52
Niedokrwistość	1. lub 2.		10 (10,3)	97	1 (1,9)	52
	3. lub 4.		37 (38,1)	97	7 (13,5)	52
Trombocytopenia	1. lub 2.		12 (12,4)	97	3 (5,8)	52
	3. lub 4.		1 (1,0)	97	3 (5,8)	52
Ból głowy	1. lub 2.		12 (12,4)	97	2 (3,8)	52
	3. lub 4.		1 (1,0)	97	1 (1,9)	52
Zawroty głowy	1. lub 2.		11 (11,3)	97	4 (7,7)	52
	3. lub 4.		0 (0,0)	97	0 (0,0)	52
Krwawienie z nosa	Jakikolwiek		8 (8,2)	97	6 (11,5)	97
Kaszel	1. lub 2.		13 (13,4)	97	6 (11,5)	52
	3. lub 4.		0 (0,0)	97	0 (0,0)	52
Duszność	1. lub 2.		11 (11,3)	97	6 (11,5)	52
	3. lub 4.		1 (1,0)	97	1 (1,9)	52
Biegunka	1. lub 2.		56 (57,7)	97	7 (13,5)	52
	3. lub 4.		4 (4,1)	97	1 (1,9)	52
Nudności	1. lub 2.	54 (55,7)	97	4 (7,7)	52	
	3. lub 4.	0 (0,0)	97	1 (1,9)	52	
Zaparcia	1. lub 2.	19 (19,6)	97	2 (3,8)	52	
	3. lub 4.	1 (1,0)	97	0 (0,0)	52	
Ból brzucha	1. lub 2.	7 (7,2)	97	5 (9,6)	52	
	3. lub 4.	2 (2,1)	97	3 (5,8)	52	

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obser.	FED		BAT	
			JAKARTA-2		SIMPLIFY-2	
			n (%)	N	n (%)	N
Świąd	1. lub 2.		16 (16,5)	97	4 (7,7)	52
	3. lub 4.		0 (0,0)	97	0 (0,0)	52
Ból kości	Jakikolwiek		7 (7,2)	97	6 (11,5)	52
Zmęczenie	1. lub 2.		13 (13,4)	97	9 (17,3)	52
	3. lub 4.		2 (2,1)	97	1 (1,9)	52
Gorączka	Jakikolwiek		11 (11,3)	97	4 (7,7)	52
	3. lub 4.		1 (1,0)	97	0 (0,0)	52
Astenia	Jakikolwiek		11 (11,3)	97	10 (19,2)	52
	3. lub 4.		1 (1,0)	97	1 (1,9)	52

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia FED i BAT (pacjenci z ryzykiem pośrednim-2 i wysokim)

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obser.	FED		BAT	
			JAKARTA-2		SIMPLIFY-2	
			n (%)	N	n (%)	N
Ból brzucha	3. lub 4.	Średnia ok. 28 tyg.	16 (16,5)	97	4 (7,7)	52
Ból stawów			0 (0,0)	97	0 (0,0)	52
Astenia			7 (7,2)	97	6 (11,5)	52
Ból pleców			13 (13,4)	97	9 (17,3)	52
Zapalenie oskrzeli			2 (2,1)	97	1 (1,9)	52
Kaszel			11 (11,3)	97	4 (7,7)	52
Biegunka			1 (1,0)	97	0 (0,0)	52
Duszność			11 (11,3)	97	10 (19,2)	52
Zmęczenie			1 (1,0)	97	1 (1,9)	52
Ból głowy			16 (16,5)	97	4 (7,7)	52
Nudności			0 (0,0)	97	0 (0,0)	52
Obrzęk obwodowy			7 (7,2)	97	6 (11,5)	52
Ból kończyn			13 (13,4)	97	9 (17,3)	52
Gorączka			2 (2,1)	97	1 (1,9)	52
Przyrost masy ciała			11 (11,3)	97	4 (7,7)	52

n/r - nie raportowano

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Przegląd systematyczny Sureau 2021.

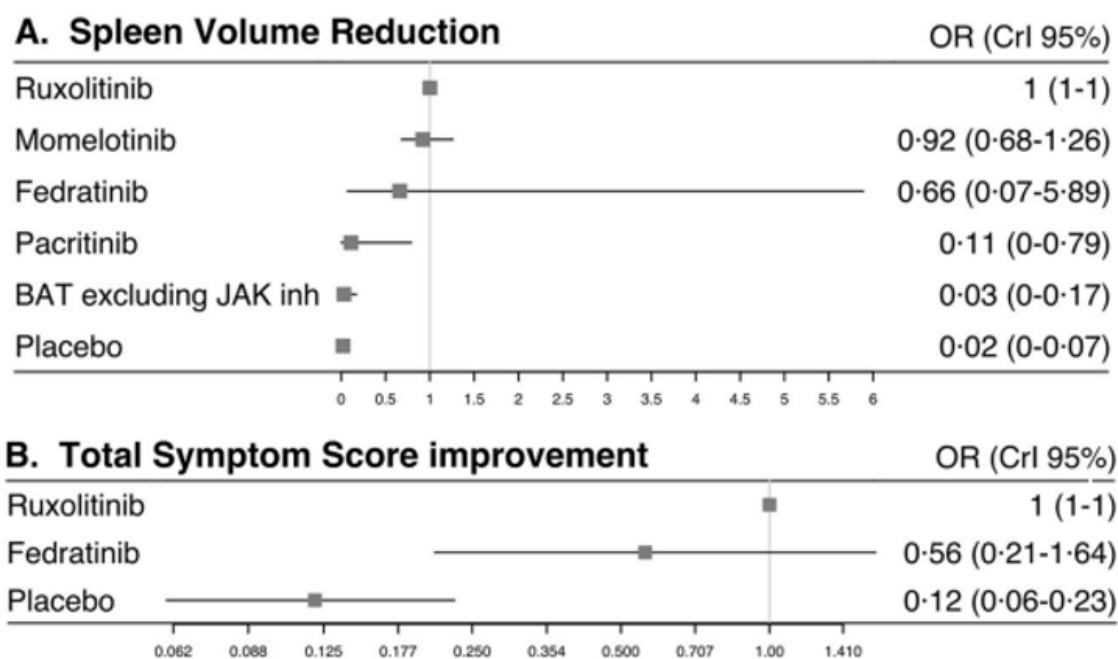
Celem przeglądu Sureau 2021 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów JAK (fedratynib, ruksolitynib, momelotynib i pakrytynib) w oparciu o metaanalizę danych wykonaną na podstawie wyników badań wśród pacjentów z mielofibrozą. Do przeglądu włączono 7 badań RCT (JAKARTA, COMFORT-I, COMFORT-2, PERSIST-1, PERSIST-2, SIMPLIFY-1 i SIMPLIFY-2) wśród 1953 pacjentów.

Wyniki metaanalizy dotyczące skuteczności przeprowadzono na podstawie 5 badań przeprowadzonych wśród pacjentów wcześniej nieleczonych (I linii leczenia). Wykazały one brak IS różnic pomiędzy fedratynibem a ruksolitynibem w odniesieniu do redukcji objętości śledziony czy łagodzenia objawów choroby. Odnośnie redukcji objętości śledziony wykazano przewagę fedratynibu i ruksolitynibu nad pakrytynibem, jednakże przewaga RUX osiągnęła istotność statystyczną, natomiast przewaga FED nie była IS.

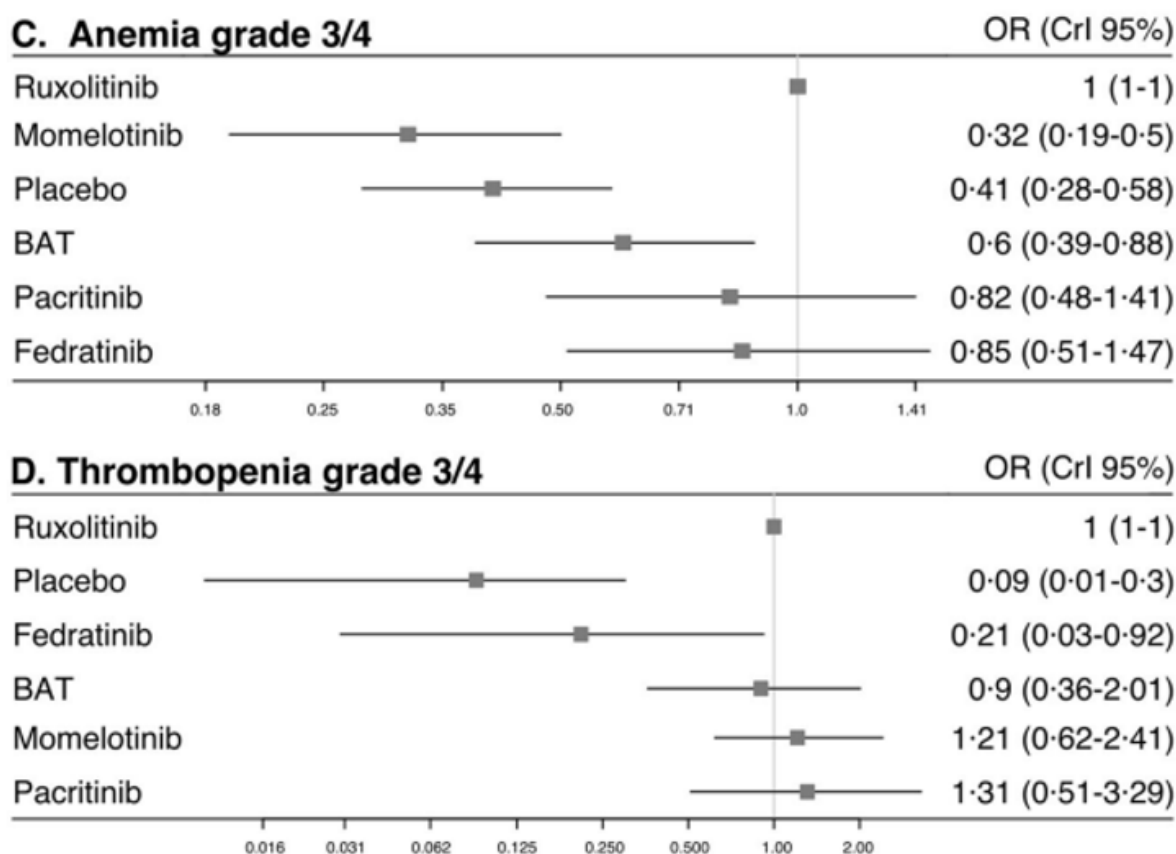
Metaanalizę dotyczącą bezpieczeństwa wykonano na podstawie wyników wszystkich 7 badań (również badań PERSIST-2 i SIMPLIFY-2, do których włączano pacjentów uprzednio leczonych). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między FED a RUX w zakresie częstości występowania zdarzeń o 3./4. stopniu nasilenia. Metaanaliza wykazała także mniejszą częstość występowania małopłytkowości w badaniach dla fedratynibu w porównaniu z ruksolitynibem.

Poniżej zaprezentowano wyniki metaanalizy (wykresy forest-plot) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa poszczególnych inhibitorów JAK przedstawione w przeglądzie systematycznym Sureau 2021.

Rysunek 7. Dodatkowa analiza skuteczności - wyniki metaanalizy (Sureau 2021)



Rysunek 8. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa - wyniki metaanalizy (Sureau 2021)

**Badanie Passamonti 2021**

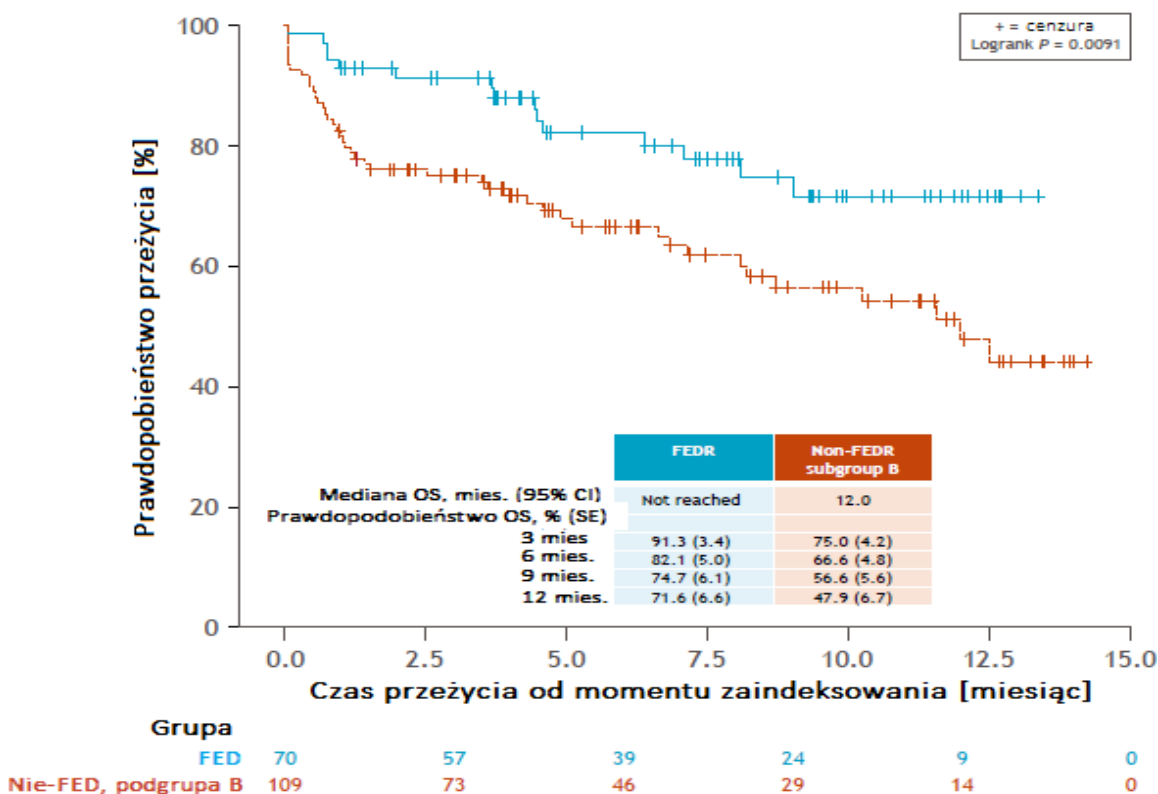
Skuteczność fedratynibu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej została oceniona w retrospektywnym, obserwacyjnym badaniu Passamonti 2021 (publikacja w formie abstraktu konferencyjnego). W badaniu uczestniczyli dorośli chorzy z rozpoznaną pierwotną mielofibrozą, którzy wcześniej stosowali ruxolitynib. Pacjentów przydzielono do dwóch grup: chorzy leczeni fedratynibem (N=70) oraz chorzy, którzy otrzymali leczenie inne niż FED (N=159). W publikacji nie podano czym leczeni byli chorzy niestosujący fedratynibu, dlatego badanie to nie może stanowić referencji dla porównania FED vs BAT.

Wyniki badania wykazały, że:

- mediana OS nie została osiągnięta w grupie FED, a w grupie nie-FED wyniosła 17 miesięcy (95% CI 9, no);
- estymowane prawdopodobieństwo przeżycia w grupach FED i grupach nie-FED wyniosło kolejno 91,3% i 76,5% (w 3. miesiącu) oraz 71,6% i 53,5% (w 12. miesiącu);

Na poniższym wykresie przedstawiono krzywe K-M opublikowane dla grupy leczonej FED oraz podgrupy B nie-FED, czyli pacjentów, którzy przerwali leczenie RUX po dacie dopuszczenia FED do obrotu (sierpień 2019 roku).

Rysunek 9. Dodatkowa analiza skuteczności - krzywe K-M dla OS (badanie Passamonti 2021)



EMA 2020 (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)

Ogólny stosunek korzyści do ryzyka związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Inrebic (fedratynib) w leczeniu powiększenia śledziony związanego z chorobą lub objawów związanych z pierwotnym zwłóknieniem szpiku, czerwienicą prawdziwą lub mielofibrozą po nadpłytkowości samoistnej, u dorosłych chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami JAK lub dorosłych chorych leczonych ruksolitynibem oceniono jako korzystny.

Kluczowym problemem dotyczącym bezpieczeństwa fedratynibu są przypadki encefalopatii Wernickego (WE) wynikającej z niedoboru tiaminy, które stwierdzono u 1,3% chorych - wszystkie przypadki w grupie FED 500 mg. Częstość występowania potencjalnych WE może być niższa dla zalecanej dawki FED 400 mg. Ponadto środki minimalizacji ryzyka, takie jak profilaktyczne leki przeciwwymiotne i przyjmowanie z dużą ilością pokarmu, mogą zmniejszyć ryzyko nudności i wymiotów, a tym samym przyczynić się do zapobiegania niskiego poziomu tiaminy. Pozostałe dane dotyczące bezpieczeństwa potwierdzają zasadność stosowania zalecanej dawki 400 mg (ze względu na lepszą tolerancję).

Dane dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa FED są ograniczone. Jednak dostępne są ogólne dane dla długotrwałej ekspozycji na inhibitory JAK. Skutki stosowania innych klas inhibitorów JAK, istotne dla populacji docelowej obejmują: ryzyko ciężkich zakażeń i wtórnych nowotworów złośliwych. Ma to znaczenie, ponieważ transformacja w ostrą białaczkę szpikową, a także infekcje należą do ważnych zdarzeń niepożądanych związanych z MF, które mogą prowadzić do zgonu chorych.

Profil bezpieczeństwa fedratynibu częściowo pokrywa się z profilem ruksolitynibu ze względu na efekty zależne od JAK2, ale wykazuje również różnice ze względu na brak hamowania JAK1. Na podstawie pośrednich porównań wnioskuje się, że rodzaje żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych różnią się i pojawiają się częściej w przypadku FED, podczas gdy zdarzenia hematologiczne mogą występować z mniejszą częstością, niż w przypadku RUX.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Wybrane informacje na podstawie ChPL Inrebic

Zgłaszano przypadki ciężkich i śmiertelnych encefalopatii, w tym encefalopatii Wernickego, u chorych przyjmujących produkt leczniczy Inrebic. Objawy przedmiotowe i podmiotowe encefalopatii Wernickego mogą obejmować ataksję, zmiany stanu psychicznego i oftalmoplegię (np. oczopląs, podwójne widzenie). W przypadku podejrzenia encefalopatii, należy natychmiast przerwać leczenie produktem leczniczym Inrebic i rozpocząć podanie parenteralne tiaminy podczas oceny pod kątem wszystkich możliwych przyczyn. Należy monitorować chorego do momentu ustąpienia lub poprawy objawów i uzupełnienia niedoboru tiaminy.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Inrebic u pacjentów z niedoborem tiaminy.

Leczenie produktem leczniczym Inrebic może powodować niedokrwistość, małopłytkowość i neutropenię. W przypadku wystąpienia tych działań niepożądanych w stopniu 3. lub wyższym należy przerwać stosowanie leku do czasu ustąpienia objawów do stopnia ≤ 2 .

Wśród 203 pacjentów z MF leczonych dawką 400 mg produktu Inrebic w badaniach klinicznych, najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi były: biegunka (67,5%), nudności (61,6%) i wymioty (44,8%). Najczęstszymi hematologicznymi działaniami niepożądanymi były: niedokrwistość (99,0%) i małopłytkowość (68,5%), na podstawie badań laboratoryjnych.

Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi u pacjentów z MF leczonych dawką 400 mg były: niedokrwistość (2,5% na podstawie zgłaszanych działań niepożądanych, a nie badań laboratoryjnych) i biegunka (1,5%). Zakończenie udziału w badaniu ze względu na działania niepożądane, niezależnie od przyczyny, dotyczyło 24% pacjentów przyjmujących dawkę 400 mg produktu Inrebic.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

- Produkt Inrebic wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci, u których po przyjęciu produktu Inrebic występują zawroty głowy, nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.
- Należy poinformować kobiety w wieku rozrodczym, aby unikały zajścia w ciążę podczas przyjmowania produktu Inrebic i stosować skuteczną antykoncepcję podczas stosowania produktu Inrebic i przez co najmniej 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki.
- Czynność wątroby powinna być monitorowana u pacjentów w punkcie początkowym, co najmniej raz w miesiącu przez pierwsze 3 miesiące, okresowo podczas leczenia i zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Po zaobserwowaniu objawów toksyczności pacjenci powinni być monitorowani co najmniej co 2 tygodnie aż do ustąpienia objawów.

EMA FDA URPL

W listopadzie 2013 r. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) wstrzymała leczenie fedratynibem z powodu 8 podejrzeń o encefalopatię Wernickego (WE). W okresie wstrzymania pacjenci przestali przyjmować fedratynib, podczas gdy podejrzane przypadki encefalopatii Wernickego były badane. Ostatecznie stwierdzono, że nie ma dowodów na to, że fedratynib bezpośrednio indukuje WE. W sierpniu 2019 r. FDA zatwierdziła fedratynib do leczenia dorosłych z MF pośredniego-2 lub wysokiego ryzyka. Należy jednak zauważyć, że zatwierdzenie obejmowało ostrzeżenia dotyczące ryzyka poważnej i śmiertelnej encefalopatii, w tym WE.

W dokumencie FDA wydanym w 2019 roku zawarto również ostrzeżenia dotyczące wystąpienia: niedokrwistości, małopłytkowości, powikłań żołądkowo-jelitowych, hepatotoksyczności oraz wzrostu aktywności amylazy i lipazy.

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Inrebic (fedratynib) w ramach programu lekowego leczenia mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej u pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami JAK oraz u pacjentów wcześniej leczonych ruksolitynibem.

Wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych wykazały brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy fedratynibem i ruksolitynibem w zakresie wpływu na częstość występowania odpowiedzi na leczenie definiowanej jako zmniejszenie objętości śledziony lub zmniejszenie

nasilenia objawów choroby. Ze względu na brak dostępnych danych porównanie pośrednie nie było możliwe dla pozostałych punktów końcowych.

Wśród chorych leczonych FED w badaniu JAKARTA średnia zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D-3L w zakresie użyteczności po 24 tygodniach leczenia względem wartości początkowych wyniosła 0,05 pkt, natomiast wynik mierzony za pomocą wizualnej skali analogowej skala (EQ-5D-VAS) wzrósł średnio o 6,2 pkt w porównaniu do wartości bazowych.

Ze względu na brak grupy kontrolnej w badaniu JAKARTA-2 nie było możliwe wykonanie porównania pośredniego z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów wcześniej leczonych ruksolitynibem. Wnioskodawca przedstawił jedynie zestawienie wyników badań obu technologii, z którego wynika,

Dodatkowo w badaniu JAKARTA-2 mediana OS chorych leczonych FED nie została osiągnięta (95% CI: 17,1 miesiąca; nie os.), a mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 13,3 miesiąca (95% CI: 8,4; 17,1). Odsetek 12-mies. przeżycia wynosił 84%, a 18-mies. przeżycia 67% dla 10,8 mies. okresu obserwacji. Nie opisano wyników OS dla ramienia BAT.

W badaniu JAKARTA-2 dla 24-tyg. okresu obserwacji średnia poprawa ogólnej oceny stanu zdrowia pacjentów stosujących FED w skali QLQ-30 wyniosła 11,1 pkt i była istotna statystycznie i klinicznie.

W ramach analizy bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy FED i RUX dla częstości występowania zgonów w 24 tygodniowym okresie obserwacji. Porównanie pośrednie wykazało również istotnie statystycznie większe w grupie FED niż wśród chorych leczonych RUX ryzyko wystąpienia biegunki, wymiotów, nudności i bólu brzucha dowolnego stopnia. Jednocześnie odnotowano istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia zmęczenia oraz małopłytkowości (również w jakimkolwiek stopniu nasilenia). Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy FED i RUX.

Zestawienie wyników w populacji ogólnej wykazało, że zdarzenia niepożądane oraz ciężkie zdarzenia niepożądane występowały częściej u chorych stosujących FED w porównaniu z BAT. Znacznie częściej u chorych stosujących FED raportowano występowanie niedokrwistości o ciężkim nasileniu, biegunki, nudności oraz świądu o łagodnym nasileniu.

Na prośbę Agencji wnioskodawca przedstawił również wyniki przeglądu systematycznego Sureau 2021 z metaanalizą, której wyniki potwierdziły brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy fedratynibem a ruksolitynibem w odniesieniu do redukcji objętości śledziony czy łagodzenia objawów choroby w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych. Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic między FED a RUX w zakresie częstości występowania zdarzeń o 3./4. stopniu nasilenia, natomiast wykazano mniejszą częstość występowania małopłytkowości w badaniach dla ocenianej technologii w porównaniu z ruksolitynibem.

W ramach oceny skuteczności fedratynibu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej wśród chorych uprzednio leczonych ruksolitynibem przedstawiono wyniki badania Passamonti 2021, z których wynika, że estymowane prawdopodobieństwo przeżycia w grupie FED wyniosło 91,3% w 3 miesiącu oraz 71,6% w 12 miesiącu. Mediana OS wśród chorych leczonych FED nie została osiągnięta.

Poważnym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących FED ze zdefiniowanymi komparatorami i w konsekwencji oparcie wniosków o wyniki porównania pośredniego (w populacji wcześniej nieleczonych) oraz o zestawienie wyników (w populacji wcześniej leczonych ruksolitynibem). Dodatkowo badania włączone do porównania pośredniego umożliwiały analizę jedynie w ograniczonym zakresie, tj. w zakresie oceny punktu końcowego odpowiedź na leczenie.

Znaczne ograniczenia występują również w jakości samych badań włączonych do AKL wnioskodawcy, m. in:

- w badaniu JAKARTA-2 udział wzięło 16,5% chorych z grupy ryzyka pośredniego-1;
- część danych pochodziła z materiałów konferencyjnych;
- skład BAT w badaniach włączonych do AKL różnił się od przyjętego w analizach i stosowanego w warunkach polskich, a dodatkowo duża część pacjentów, pomimo wcześniejszego stosowania RUX, w ramach grupy najlepszej dostępnej terapii nadal stosowała RUX;
- w badaniu PERSIST-2, z którego wyniki dla ramienia BAT włączono do zestawienia w ramach populacji leczonej uprzednio ruksolitynibem, jedynie 45,8% pacjentów była wcześniej leczona RUX.

Ograniczenia te są szerzej opisane w rozdziale 4.1.3.2 niniejszej AWA.

Należy również zauważyć, że w 2013 r. FDA wstrzymała badania nad fedratynibem z powodu przypadków encefalopatii Wernickego (WE) wśród pacjentów leczonych FED (dawką 500 mg), co mogło wpłynąć na wyniki badania dla obu dawek leku. Ostatecznie nie stwierdzono bezpośredniej zależności pomiędzy leczeniem FED a przypadkami WE, jednak dokumenty zatwierdzające lek przez FDA zawierają ostrzeżenia dotyczące występowania przypadków poważnej i śmiertelnej encefalopatii.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Określenie opłacalności stosowania w Polsce fedratynibu (Inrebic) w leczeniu powiększenia śledziony związanego z chorobą lub objawami występującymi u dorosłych pacjentów z włóknieniem szpiku w populacji określonej treścią wnioskowanego programu lekowego.

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną w ramach pierwszej linii leczenia we wnioskowanym PL przeprowadzono techniką minimalizacji kosztów (CMA), natomiast w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia ruksolitynibem – techniką użyteczności kosztów (CUA). Ponieważ w AKL nie wykazano wyższej skuteczności FED nad najlepszą dostępną terapią (BAT, ang. best available therapy), wyniki modelowania należy uznać za niewiarygodne.

Porównywane interwencje

W ramach pierwszej linii leczenia fedratynib (FED) porównano z ruksolitynibem (RUX).

W populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia RUX, FED porównywano z najlepszą dostępną terapią (BAT), na którą na podstawie opinii ekspertów składają się hydroksymocznik (74%), mulfalan (8%), busulfan (5%), anagrelid (5%), peginterferon alfa (5%). Dodatkowo na koszt BAT składa się koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych (KKCz), które zgodnie z założeniami wnioskodawcy, dotyczy 100% pacjentów.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej. Ze względu na minimalne koszty ponoszone przez pacjentów w ramach leczenia proponowanym PL w AWA pominięto wyniki z perspektywy wspólnej.

Horyzont czasowy

Przyjęto 36-letni (dożywotni) horyzont czasowy.

Dyskontowanie

5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Model

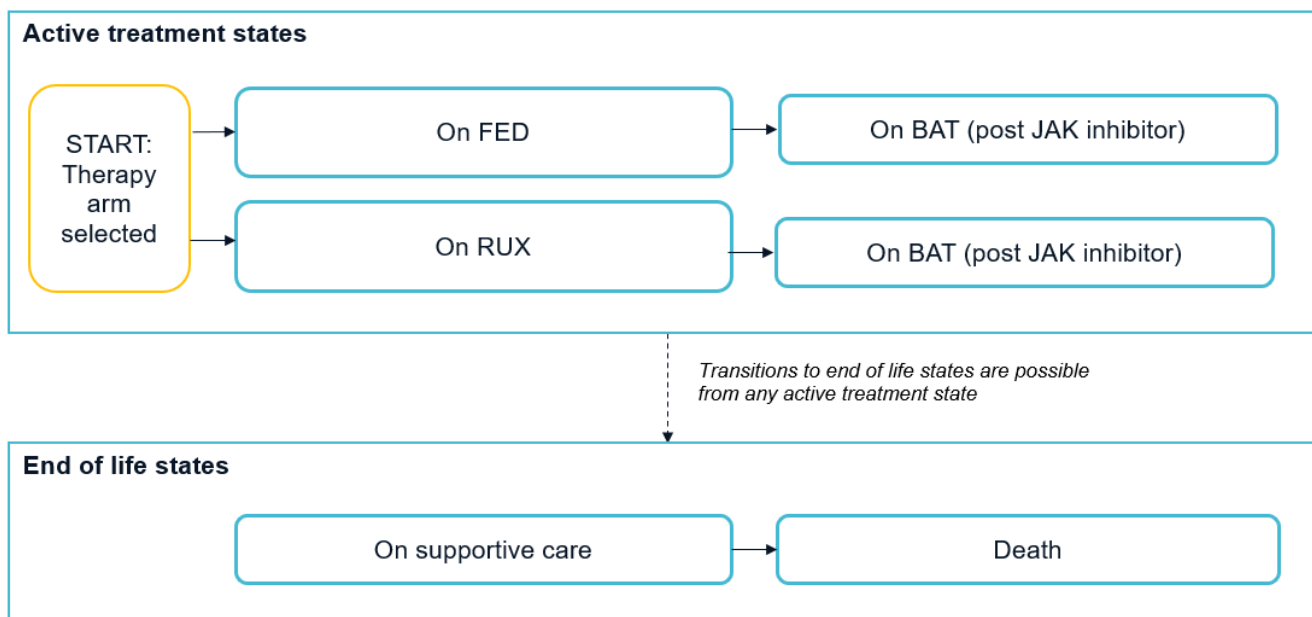
Wykorzystano dostosowany do warunków polskich niejednorodny model Markowa wykonany w programie MS Excel 2016. Jednocześnie nie w pełni dostosowano opis i schemat modelu do warunków polskich, w związku z czym przedstawiony poniżej opis modelu w I linii leczenia jest zbieżny jedynie z weryfikowanym dokumentem elektronicznym.

Zmiana pomiędzy stanami może zachodzić w cyklach o długości 28 dni, zastosowano korektę połowy cyklu.

Chorzy nieleczeni RUX

Chorzy wchodzący do modelu trafiają do stanów z kategorii *aktywne leczenie*, w której mogą stosować FED lub RUX. Po zakończeniu leczenia inhibitorami JAK pacjenci trafiają do stanu 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.

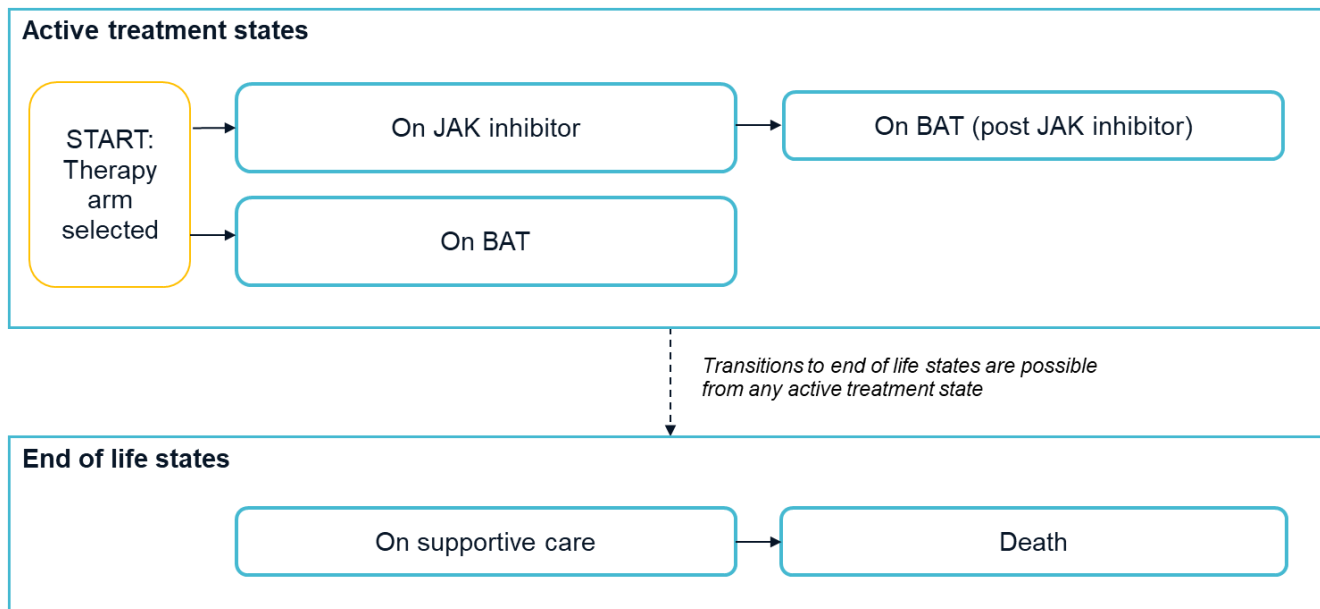
Na rysunku poniżej przedstawiono schemat modelu wnioskodawcy.

Rysunek 10. Schemat modelu wnioskodawcy – chorzy nieleczeni RUX (opracowanie własne)

Chorzy po niepowodzeniu RUX

Chorzy wchodzący do modelu trafiają do stanów z kategorii *aktywne leczenie*, w której mogą stosować FED lub BAT. Po zakończeniu leczenia inhibitorem JAK pacjenci trafiają do stanu 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.

Na rysunku poniżej przedstawiono schemat modelu wnioskodawcy.

Rysunek 11. Schemat modelu wnioskodawcy – chorzy po niepowodzeniu RUX

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Przynależność chorego do poszczególnych stanów określono przy wykorzystaniu krzywych przeżycia całkowitego (OS – ang. *overall survival*) oraz czasu do dyskontynuacji leczenia (TTD – ang. *time-to-discontinuation*). Odsetek pacjentów stosujących BAT po niezyskaniu odpowiedzi na leczenie inhibitorami JAK

przyjęto na podstawie rejestru HMRN 2020 (33%). Na podstawie opinii ekspertów przyjęto, że odsetek pacjentów, którzy otrzymają BAT w przypadku uzyskania odpowiedzi na iJAK będzie dwukrotnie większy (67%). Pozostali pacjenci otrzymają BSC. Przyjęte wartości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Odsetek chorych przechodzący na BAT lub BSC po przerwaniu leczenia inhibitorami JAK

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

Odpowiedź na leczenie jest w modelu wykorzystywana do oszacowania jakości życia związanej ze zdrowiem, a także do wyboru odpowiedniej krzywej TTD dla RUX i FED w populacji pacjentów po niepowodzeniu RUX. Dodatkowo w modelu w ramach analizy wrażliwości dla populacji pacjentów wcześniej nieleczonych testowano wariant w którym czas do dyskontynuacji zależy od odpowiedzi na leczenie

Chorzy nieleczeni RUX

Dla FED ekstrapolowano dane dotyczące przeżycia całkowitego z badania JAKARTA, a dla RUX zbiorcze dane z badań COMFORT-I i COMFORT-II. W obu przypadkach za najlepiej dopasowany uznano rozkład Weibulla.

Modelowanie TTD dla FED przeprowadzono w oparciu o dane z badania JAKARTA. W analizie podstawowej wykorzystano wspólną krzywą TTD, niezależnie od uzyskanej odpowiedzi na leczenie. W ramach analizy wrażliwości testowano podejście zakładające odmienne krzywe TTD dla pacjentów odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie.

Modelowanie TTD dla RUX podzielono na 3 części, na podstawie danych z badania COMFORT-II, które zaczerpnięto z dokumentacji dla RUX złożonej do NICE (NICE 2016):

- U chorych, u których wystąpiła wczesna dyskontynuacja (przerwali leczenie w okresie od rozpoczęcia leczenia do 24 tygodnia leczenia) – rozkład jednostajny;
- U chorych, którzy kontynuują leczenie po 24 tygodniu i odpowiadają na leczenie – rozkład wykładniczy dopasowany do danych z badania COMFORT-II na podstawie NICE 2016;
- U chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie po 24 tygodniu – rozkład wykładniczy dopasowany do grupy pacjentów nie odpowiadających na fedratynib w badaniu JAKARTA, ze względu na brak danych z badania COMFORT-II.

Przyjęte w modelu wartości prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie przedstawiono poniżej.

Tabela 23. Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie – chorzy nieleczeni RUX

Leczenie	Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie	Źródło
FED	46,88%	JAKARTA
RUX	39,53%	COMFORT I + COMFORT II
BAT	1,04%	JAKARTA

Chorzy po niepowodzeniu RUX

Dla FED ekstrapolowano dane dotyczące przeżycia całkowitego z badania JAKARTA-2 dla chorych z grupy ryzyka pośredniego-2 lub wysokiego przy wykorzystaniu rozkładu Weibulla.

W przypadku BAT

Krzywe TTD dla FED po niepowodzeniu RUX dopasowano do danych z badania JAKARTA-2, w podziale na pacjentów odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie. Wykorzystano rozkład wykładniczy.

Przyjęte w modelu wartości prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie przedstawiono poniżej.

Tabela 24. Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie – chorzy po niepowodzeniu RUX

Leczenie	Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie	Źródło
FED	24,69%	JAKARTA-2
BAT	5,77%	SIMPLIFY-2

Charakterystyka populacji

Charakterystykę wejściową pacjentów nieleczonych RUX oparto o charakterystykę populacji włączonej do badania JAKARTA, a pacjentów po niepowodzeniu RUX o charakterystykę subpopulacji z ryzykiem średnim-2 i wysokim z badania JAKARTA-2.

Tabela 25. Charakterystyka wejściowa pacjentów

Parametr	Chorzy nieleczeni RUX	Chorzy po niepowodzeniu RUX
Wiek [lata]	64,2	67,0
Odsetek mężczyzn [%]	58,8	54,3
Masa ciała [kg]	68,66	72,9
Powierzchnia ciała [m ²]	1,79	1,85
Odsetek pacjentów z liczbą płytek krwi <100 000 /μl [%]	15,6	34,6

Użyteczności stanów zdrowia

Dodatkowo uwzględniono korektę użyteczności związaną z wiekiem i obniżkę użyteczności związaną ze zdarzeniami niepożądanymi (-0,00011 w ramieniu FED i -0,00053 podczas stosowania BAT). Przyjęto, że obniżka trwa przez jeden cykl od wystąpienia zdarzenia.

Tabela 26. Użyteczności przyjęte w scenariuszu podstawowym modelu wnioskodawcy

Stan zdrowotny	Wartość użyteczności

Uwzględnione koszty

W modelu ekonomicznym uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

- 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;
- koszty pozostałe – suplementacji tiaminy i leków przeciwwymiotnych.

Koszt wnioskowanego leku - FED

Cenę wnioskowanej terapii przyjęto na podstawie wniosku refundacyjnego. W poniższej tabeli przedstawiono poszczególne ceny leku Inrebic.

Tabela 27. Koszty wnioskowanej technologii (zł)

Wersja	CZN	UCZ	CHB	WLF

Koszt komparatora w populacji pacjentów nieleczonych – RUX

Zgodnie z ChPL Jakavi RUX może być stosowany w dawkach 5, 10, 15, 20 i 25 mg dwa razy na dobę, a więc dobową dawkę RUX wynosi od 10 do maksymalnie 50 mg na dobę. W tabeli poniżej przedstawiono cenę opakowania ruksolitynibu zgodnie z obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych z dnia 20 grudnia 2021, jak i cenę z odnalezionych danych przetargowych.

Tabela 28. Cena ruksolitynibu na Wykazie leków refundowanych

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Obwieszczenie z dn. 20.12.2021			Dane przetargowe
			UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	CHB [zł]
Jakavi, tabl., 15 mg	56 szt.	5909991053789	17 361,00	18 229,05	18 229,05	9 525,67
Jakavi, tabl., 20 mg	56 szt.	5909991053833	17 361,00	18 229,05	18 229,05	9 525,67
Jakavi, tabl., 5 mg	56 szt.	5909991053758	8 680,50	9 114,53	9 114,53	4 762,83

W analizie podstawowej przyjęto, że miesięczny koszt terapii RUX wynosi 9 525,67¹ zł niezależnie od dawkowania, ponieważ miesięczny koszt refundacji leków dla chorego stosującego dawkę od 10 do 20 mg w perspektywie płatnika publicznego będzie stały niezależnie od dawki (*flat price*). Jednocześnie 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. W związku z powyższym wnioskodawca przyjął, że chociaż dla poszczególnych chorych koszt RUX może się różnić, to w pełnej populacji będzie on stały.

W ramach analizy wrażliwości wyznaczono średni koszt za miligram ruksolitynibu z danych refundacyjnych NFZ za okres styczeń-wrzesień 2021 jako iloraz łącznej kwoty refundacji przypadającej na ruksolitynib i liczby zrefundowanych miligramów leku. Dawkowanie określono na podstawie badania COMFORT-I (Verstovsek 2015).

Koszt komparatora w populacji pacjentów po niepowodzeniu RUX – BAT

Koszt hydroksymocznika oraz anagrelidu przyjęto na podstawie komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do września 2021 r. Ceny pozostałych substancji przyjęto na podstawie Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych.

Koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych wyznaczono na podstawie Zarządzenia leczenia szpitalne.

¹ Istnieje rozbieżność miesięcznego kosztu RUX podanego w analizie papierowej (ok. 18,2 tys.) i wykorzystanego w modelu. Przedstawiona wartość jest zbliżona jedynie z wartością wykorzystaną w modelu elektronicznym wnioskodawcy.

Tabela 29. Koszt BAT

Substancja czynna	Udział substancji	Średnia dawka dobową	Koszt za jednostkę	Koszt leków	Koszt podania	Koszt monitorowania

Koszt przepisania i podania leków

W przypadku leków przyjmowanych doustnie (FED, RUX, hydroksymocznik, melfalan, busulfan i anagrelid) przyjęto zerowy koszt podania i nie naliczono dodatkowego kosztu przepisania leków (wydanie opakowań leków będzie odbywać się w ramach wizyt związanych z monitorowaniem).

Podanie peginterferonu we wstrzyknięciu będzie odbywać się w ramach podstawowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii (kod świadczenia 5.08.05.0000173, koszt 181 zł) raz w tygodniu.

Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych odbędzie się raz na cykl w ramach hospitalizacji związanej z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin (kod świadczenia 5.52.01.0001464, koszt 270 zł).

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych w ramieniu FED oraz w trakcie stosowania BAT przyjęto na podstawie badań JAKARTA i JAKARTA-2. 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 30. 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%
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%

Przyjęto, że zdarzenia niepożądane BAT generują koszty równe wycenie świadczenia *leczenie działań niepożądanych 3. stopnia* (kod świadczenia 5.08.05.0000013, koszt 54,08 zł), zgodnie z zarządzeniem chemioterapii.

Zdarzenia niepożądane FED i RUX generują koszty równe wycenie świadczenia *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu* (kod świadczenia 5.08.07.0000004, koszt 108,16 zł), zgodnie z zarządzeniem programy lekowej.

Jedynie w przypadku wystąpienia ostrej białaczki szpikowej (transformacja do AML) uwzględniono koszt leczenia w ramach JGP S01 *Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż.* (koszt 36 153 zł).

Koszt leczenia wspomagającego (BSC)

Przyjęto, że w ramach leczenia wspomagającego stosowane jest przetoczenie KKCz.

Koszt leczenia paliatywnego

Naliczany jednorazowo, w momencie zgonu chorego. Przyjęty na podstawie analizy dla leku Afinitor opracowanej w 2015 i ocenianej przez AOTMiT w 2016 roku. Koszt z 2015 roku został skorygowany o współczynnik inflacji (1,12) w kategorii zdrowie za lata 2015-2020 obliczony na podstawie danych z Głównego Urzędu Statystycznego.

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 kwalifikacji do programu lekowego

Założono, że pacjenci z populacji chorych wcześniej leczonych RUX będą wymagać ponownej kwalifikacji do programu lekowego, dlatego w ramieniu FED uwzględniono jednorazowy koszt kwalifikacji (kod świadczenia 5.08.07.0000023, koszt 338 zł).

Koszt kwalifikacji do programu lekowego jest kosztem nieróżniącym w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, w związku z czym nie został uwzględniony.

Koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia

W przypadku programu lekowego B.81 koszty monitorowania są różne w pierwszym i drugim roku terapii. Założono, że monitorowanie chemioterapii odbywać się będzie raz na dwa miesiące.

Tabela 31. 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

Koszt suplementacji tiaminy i leków przeciwwymiotnych

Zgodnie z ChPL Inrebic w trakcie leczenia fedratynibem niezbędne jest monitorowanie poziomu witaminy B1 (tiaminy) i kontrolowanie jego poziomu, a także profilaktyczne stosowanie leków przeciwwymiotnych zgodnie z lokalną praktyką przez pierwsze 8 tygodni leczenia i kontynuowanie ich stosowania zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Przyjęto, że odsetek chorych wymagających suplementacji tiaminy wynosi 11% (CSR badania JAKARTA-2). Koszt suplementacji tiaminy ponoszony jest w całości przez pacjenta, a więc uwzględniony jest wyłącznie w perspektywie wspólnej.

W analizie uwzględniono też stosowanie przez 8 tygodni leków refundowanych, które zawierają substancję czynną ondansetronum. 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.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Chorzy nieleczeni RUX

Tabela 32. Wyniki analizy podstawowej w subpopulacji nieleczonej RUX – CMA (perspektywa NFZ)

Parametr	FED	RUX	FED vs RUX
Wariant z RSS			
Koszt leku	■		
Koszt całkowity	■	■	■
Wariant bez RSS			
Koszt leku	■		
Koszt całkowity	■	■	■

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie FED jest tańsze o 45,3 tys. zł. od stosowania RUX w wariancie z RSS i droższe o 189,2 tys. zł w wariancie bez RSS.

Należy mieć na uwadze, że wnioskodawca nie uwzględnił uwag Agencji zawartych w piśmie z dnia 2.12.2021 r., w którym wskazywano, że w analizie podstawowej dla pierwszej linii należy uwzględnić jednakową skuteczność fedratynibu (FED) i ruksolitynibu (RUX), co jest uzasadnione wynikami analizy klinicznej (brak istotnych statystycznie różnic dla porównania FED vs RUX). W związku z powyższym analiza podstawowa wnioskodawcy nie spełnia wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych, a w rozdziale 5.3.4 przedstawiono porównanie samych kosztów stosowania FED vs RUX.

Chorzy po niepowodzeniu RUX - CUA

Tabela 33. Wyniki analizy podstawowej w subpopulacji po niepowodzeniu RUX – CUA (perspektywa NFZ)

Parametr	FED	BAT	FED	BAT
	Wariant z RSS		Wariant bez RSS	
Koszt leczenia [zł]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [zł]	■		■	
Efekt [QALY]	■	■	■	■
Efekt inkrementalny [QALY]	■		■	
ICUR [zł/QALY]	■		■	

Ponieważ w AKL nie wykazano wyższej skuteczności FED nad najlepszą dostępną terapią (BAT, ang. best available therapy), wyniki modelowania należy uznać za niewiarygodne. Poniżej przedstawiono zestawienie wyników dla porównania FED vs BAT.

Tabela 34. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania FED vs BAT w perspektywie płatnika publicznego

Parametr	Wynik	FED	BAT
Wynik zdrowotny [QALY]	Minimalny	■	■
	Podstawowy	■	■
	Maksymalny	■	■
Wariant z RSS			
Całkowity koszt różniący (PLN)	Minimalny	■	■

Koszt wynikający z ceny leku (PLN)			
Całkowity koszt różniący (PLN)	Podstawowy		
Koszt wynikający z ceny leku (PLN)			
Całkowity koszt różniący (PLN)	Maksymalny		
Koszt wynikający z ceny leku (PLN)			
Wariant bez RSS			
Całkowity koszt różniący (PLN)	Minimalny		
Koszt wynikający z ceny leku (PLN)			
Całkowity koszt różniący (PLN)	Podstawowy		
Koszt wynikający z ceny leku (PLN)			
Całkowity koszt różniący (PLN)	Maksymalny		
Koszt wynikający z ceny leku (PLN)			

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Chorzy nieleczeni RUX

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Należy jednak pamiętać, że analiza podstawowa wnioskodawcy nie spełnia wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych, przez co analiza progowa również nie została wykonana prawidłowo. Cena obliczona przez analityków została przedstawiona w rozdziale 5.3.4 AWA.

Obliczona przez wnioskodawcę wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Inrebic, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi [REDACTED]

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Chorzy po niepowodzeniu RUX - CUA

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDACTED]

Oszacowana wartość progowa jest [REDACTED] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**, ponieważ BAT nie należy traktować jako technologii dotychczas refundowanej w danym wskazaniu. BAT nie jest technologią dedykowaną chorym z mielofibrozą po leczeniu ruksolitynibem i należy ją raczej utożsamiać z BSC.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości (DSA) zarówno dla analizy kosztów użyteczności jak i dla analizy minimalizacji kosztów oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA) dla analizy kosztów użyteczności.

Deterministyczna analiza wrażliwości dla CMA

Z perspektywy płatnika publicznego największy wpływ na wyniki analizy dla FED vs RUX w wariancie z RSS mają następujące parametry:

[REDACTED]

² 166 758 zł/QALY

[REDACTED]

Deterministyczna analiza wrażliwości dla CUA

Największy wpływ na wyniki analizy dla FED vs BAT w wariancie z RSS mają następujące parametry:

[REDACTED]

Probabilistyczna analiza wrażliwości dla CUA

Wnioskodawca przeprowadził probabilistyczną analizę wrażliwości wyłącznie dla wariantu z RSS.

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości testowano parametry odnoszące się do kosztów leków (dawka FED), skuteczności badanych technologii (odsetek chorych odpowiadających na leczenie FED i na leczenie BAT) oraz użyteczności wyjściowej. Wybranim parametrom modelu przypisano odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa (dla wszystkich parametrów wybrano rozkład gamma), a następnie przeprowadzono wielokrotne (1000 iteracji) symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa.

Przeprowadzona PSA wykazała, że prawdopodobieństwo, że FED jest terapią kosztowo opłacalną w populacji pacjentów po niepowodzeniu RUX, przy przyjęciu obowiązującego progu opłacalności równego 166 758 zł/QALY wynosi [REDACTED]

Poniżej przedstawiono wyniki PSA dla porównania FED z BAT w formie graficznej.

Tabela 35. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (FED vs BAT)

--	--	--

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	FED w populacji pacjentów nieleczonych porównywano z RUX, a w populacji po niepowodzeniu RUX porównywano z BAT.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	W populacji pacjentów nieleczonych jako technikę analityczną wybrano CMA, a w populacji pacjentów po niepowodzeniu RUX CUA. Zastrzeżenia do wybranych technik analitycznych omówiono w rozdziale 5.3.2.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK/NIE	W ramach AKL przeprowadzono przegląd systematyczny badań dotyczących skuteczności FED w porównaniu do wybranych komparatorów. Odnalezione badania nie pozwoliły jednak na przeprowadzenie porównania bezpośredniego lub pośredniego FED z BAT, w związku z czym AKL dla porównania FED vs BAT opiera się na zestawieniu wyników.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	NIE/TAK	Analizę przeprowadzono w 36 letnim horyzoncie czasowym, który jest zasadny dla CUA i niezasadny dla CMA.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych zarówno w CUA jak i CMA.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną (dla CMA i CUA) oraz probabilistyczną (dla CUA) analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W populacji pacjentów nieleczonych jako technikę analityczną wybrano CMA, a w populacji pacjentów po niepowodzeniu RUX CUA.

Pacjenci wcześniej nieleczeni RUX

Technika analityczna w pierwszej linii została wybrana prawidłowo, jednak nie została wykonana prawidłowo. W piśmie w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych z dnia 2.12.2021 r. wnioskodawca został poinformowany, że w analizie podstawowej dla pierwszej linii leczenia należy uwzględnić jednakową skuteczność fedratynibu (FED) i ruksolitynibu (RUX), co jest uzasadnione wynikami analizy klinicznej, w której wykazano brak istotnych statystycznie różnic dla porównania FED vs RUX. Zgodnie z odpowiedzią otrzymaną od wnioskodawcy: „wyniki tej analizy nie uwzględniają różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy analizowanymi interwencjami, a więc nie mają wpływu ani na opłacalność, ani na cenę progową”, jednak uwzględnienie różnych krzywych przeżycia całkowitego oraz czasu do dyskontynuacji terapii, a także prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie dla fedratynibu i ruksolitynibu nie jest akceptowalne na podstawie wyników analizy klinicznej. Parametry skuteczności uwzględnione w modelu powinny być takie same dla FED i RUX, lub preferencyjnie, nie powinny być uwzględnione wcale. Konsekwencją przyjęcia przez wnioskodawcę różnych parametrów skuteczności dla FED i dla RUX jest uwzględnienie w CMA 36-letniego horyzontu czasowego, w którym wyniki z AKL są ekstrapolowane poza horyzont badania, a największe różnice w skuteczności uwiadcniają się w „ogonach” krzywych. Jest to nieakceptowalne przy analizie CMA.

Również duża zmienność wyników w analizie wrażliwości dla CMA wnioskodawcy wskazuje na niepewność wyników w zależności od uwzględnionych parametrów klinicznych. Jednym z parametrów, które w większym stopniu wpływają na zmianę wyników i które zmieniają wnioskowanie w CMA wnioskodawcy jest dawka FED.

W związku z powyższymi zastrzeżeniami analitycy w ramach obliczeń własnych przeprowadzili CMA uwzględniające wyłącznie różniące koszty stosowania FED i RUX w pierwszej linii leczenia pacjentów z mielofibrozą. Wyniki obliczeń własnych [redacted], przedstawiono w rozdziale 5.3.4 AWA.

Pacjenci po niepowodzeniu RUX

W związku z brakiem możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego w ramach analizy klinicznej w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia ruksolitynibem i przeprowadzonym zestawieniem wyników, analizę ekonomiczną dla tej populacji należy przeprowadzić jedynie w postaci analizy kosztów-konsekwencji.

W odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca powołał się na Rozporządzenie w sprawie wymagań minimalnych, które nie dopuszcza sytuacji, w której analiza podstawowa może nie zawierać analizy CUA lub CMA. Analitycy zgadzają się z wnioskodawcą, że wyniki analizy klinicznej nie wskazują na zasadność przeprowadzenia CMA w tej populacji pacjentów, dlatego wyniki CUA zostały uwzględnione w analizie. Jednocześnie należy pamiętać, że ponieważ w AKL nie wykazano wyższej skuteczności FED nad BAT, wyniki modelowania należy uznać za niewiarygodne.

Uwagi ogólne

Załączony przez wnioskodawcę schemat i opis schematu modelu w populacji pacjentów nieleczonych RUX nie odzwierciedla modelu polskiego. Dodatkowo w analizie opisano inny koszt RUX niż wykorzystany w modelu elektronicznym.

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości testowano parametry odnoszące się do kosztów leków (dawka FED), skuteczności badanych technologii (odsetek chorych odpowiadających na leczenie FED i na leczenie BAT) oraz użyteczności wyjściowej. Za wyjątkiem dawki FED w PSA testowano parametry, które jedynie w niewielkim stopniu wpływają na zmianę wyniku analizy podstawowej.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Uwagi ogólne

Najlepsza dostępna terapia (BAT) uwzględniona jako komparator w populacji pacjentów po niepowodzeniu RUX, a także jako terapia w drugiej linii leczenia pacjentów z populacji wcześniej nieleczonych RUX składa się

Zgodnie z opinią prof. dr hab. n. med. Mirosława Markiewicza, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii, transfuzja krwi po terapii RUX wykonywana jest u ok. 30% pacjentów, średnio 4 jednostki/miesiąc.

Wyniki obliczeń własnych Agencji, w których testowano mniejszy odsetek pacjentów otrzymujących przetoczenia KKCz wskazuje, że maleje zarówno koszt w ramieniu FED jak i w ramieniu BAT, a inkrementalny koszt FED vs

Uwagi do CMA

Ponieważ podstawowe założenia CMA były błędne (przyjęcie odmiennej skuteczności FED i RUX), odstąpiono od omawiania bardziej szczegółowych danych wejściowych do CMA wnioskodawcy.

Uwagi do CUA

W przypadku BAT

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu poprzez testowanie wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzone także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

Walidacja konwergencji

Wnioskodawca przeprowadził walidację konwergencji modelu poprzez wykonanie przeglądu systematycznego nakierowanego na odnalezienie analiz ekonomicznych dla leku Inrebic we wnioskowanej populacji pacjentów, jednak nie odnaleziono żadnych analiz ekonomicznych spełniających kryteria włączenia do analizy.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca nie przedstawił raportu z przeprowadzenia walidacji zewnętrznej.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analiza podstawowa w populacji pacjentów nieleczonych

W ramach obliczeń własnych porównano roczny koszt stosowania FED i RUX u chorych wcześniej nieleczonych RUX. Uwzględniono wyłącznie koszty leków podawanych w pierwszej linii leczenia oraz suplementacji tiaminy i stosowania leków przeciwwymiotnych w ramieniu FED. Pozostałe kategorie kosztów uznano za nieróżnicujące w przypadku braku uwzględnienia skuteczności FED i RUX.

Zgodnie z założeniami wnioskodawcy przyjęto, że odsetek chorych wymagających suplementacji tiaminy wynosi 11% i jest to koszt ponoszony w całości przez pacjenta. Uwzględniono też stosowanie przez 8 tygodni refundowanych leków przeciwwymiotnych, które zawierają substancję czynną ondansetronum.

Przyjęto, że 1 rok to 12 cykli (28 dni).

W poniższej tabeli przedstawiono dane wejściowe wykorzystane do obliczeń własnych.

Tabela 37. Dane wejściowe do obliczeń własnych

Kategoria kosztu	Koszt [zł] / cykl (28 dni)	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Inrebic bez RSS		
Inrebic z RSS		
RUX	9 525,67	9 525,67
Suplementacja tiaminy	0,00	5,11
Leki przeciwwymiotne	420,72*	590,17*

*Koszt stosowania przez 8 miesięcy (56 dni), uwzględniony w obliczeniach jednorazowo.

Zgodnie z oszacowaniami analityków roczny koszt stosowania FED w perspektywie NFZ jest

Tabela 38. Wyniki analizy podstawowej w subpopulacji nieleczonej RUX – CMA (obliczenia własne Agencji)

Parametr	FED [zł]	RUX [zł]	FED vs RUX [zł]
Wariant z RSS			
Koszt leku*	[redacted]	[redacted]	
Koszt całkowity – perspektywa NFZ	[redacted]		[redacted]
Koszt całkowity – perspektywa wspólna	[redacted]		[redacted]
Wariant bez RSS			
Koszt leku*	[redacted]	[redacted]	
Koszt całkowity – perspektywa NFZ	[redacted]		[redacted]
Koszt całkowity – perspektywa wspólna	[redacted]		[redacted]

*W przypadku objęcia refundacją leku Inrebic w ramach programu lekowego koszt jego stosowania będzie taki sam w perspektywie NFZ jak i w perspektywie wspólnej

Cena obliczona zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji w populacji pacjentów nieleczonych

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem w populacji pacjentów nieleczonych RUX w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Inrebic, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi [redacted]

Analiza wrażliwości w populacji pacjentów nieleczonych

W związku z dużym wpływem dawki FED na wyniki CMA wnioskodawcy, przetestowano ten parametr również w ramach CMA przeprowadzonej przez Analityków.

Tabela 39. Wyniki analizy wrażliwości w subpopulacji nieleczonej RUX – CMA (obliczenia własne Agencji)

Parametr	FED [zł]	RUX [zł]	FED vs RUX [zł]
Wariant z RSS			
Koszt leku	[redacted]	[redacted]	
Koszt całkowity – perspektywa NFZ	[redacted]		[redacted]
Wariant bez RSS			
Koszt leku	[redacted]	[redacted]	
Koszt całkowity – perspektywa NFZ	[redacted]		[redacted]

Analiza wrażliwości w populacji pacjentów po niepowodzeniu RUX

Uwzględnienie przetoczenia KKCz 4j. u 30% pacjentów stosujących BAT (zgodnie z opinią eksperta) powoduje wzrost kosztów w ramieniu FED jak i w ramieniu BAT. [redacted]

Tabela 40. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania FED vs BAT w perspektywie płatnika publicznego

Parametr	Wynik	FED	BAT
Wynik zdrowotny [QALY]	Przetoczenie KKCz w ramach BAT u 30% pacjentów, 4j.	■	■
	Podstawowy	■	■
Wariant z RSS			
Całkowity koszt różniący (PLN)	Przetoczenie KKCz w ramach BAT u 30% pacjentów, 4j.	■	■
Koszt wynikający z ceny leku (PLN)		■	■
Całkowity koszt różniący (PLN)	Podstawowy	■	■
Koszt wynikający z ceny leku (PLN)		■	■
Wariant bez RSS			
Całkowity koszt różniący (PLN)	Przetoczenie KKCz w ramach BAT u 30% pacjentów, 4j.	■	■
Koszt wynikający z ceny leku (PLN)		■	■
Całkowity koszt różniący (PLN)	Podstawowy	■	■
Koszt wynikający z ceny leku (PLN)		■	■

5.4. Komentarz Agencji

W celu określenia opłacalności stosowania w Polsce fedratynibu (Inrebic) w leczeniu powiększenia śledziony związanego z chorobą lub objawami występującymi u dorosłych pacjentów z włóknieniem szpiku w populacji określonej treścią wnioskowanego programu lekowego wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów w populacji pacjentów nieleczonych i analizę kosztów użyteczności w populacji pacjentów po niepowodzeniu RUX.

Technika analityczna w pierwszej linii została wybrana prawidłowo, jednak nie została wykonana prawidłowo. Szczegółową ocenę założeń i struktury modelu wnioskodawcy przedstawiono w rozdziale 5.3.1 AWA. Z powodu dużych ograniczeń założeń wnioskodawcy analitycy przeprowadzili obliczenia własne uwzględniające wyłącznie koszty różniące stosowania FED i RUX we wnioskowanej populacji pacjentów.

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem w populacji pacjentów nieleczonych RUX w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Inrebic, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi ■ w perspektywie NFZ na podstawie obliczeń własnych Agencji.

Analiza w populacji pacjentów po niepowodzeniu RUX została wykonana techniką kosztów użyteczności.

■ Ponieważ jednak w AKL nie wykazano wyższej skuteczności FED nad BAT, wyniki modelowania należy uznać za niewiarygodne.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

Oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Inrebic (fedratynib) w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10: D47.1)”.

Perspektywa

Ze względu na brak współpłacenia za lek ze strony pacjentów analiza została przedstawiona z perspektywy płatnika publicznego.

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił wyniki analizy z perspektywy wspólnej, ze względu na konieczność suplementacji tiaminy, u części pacjentów stosujących FED, która nie jest refundowana. Ponoszone przez pacjenta są również częściowo koszty związane z opieką paliatywną oraz stosowaniem leków przeciwwymiotnych w grupie FED.

Wyniki z analizy z perspektywy wspólnej można odnaleźć w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy w rozdziale 8.4.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (marzec 2022-luty 2024).

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze:

- istniejący, który zakłada brak refundacji produktu leczniczego Inrebic w rozważanej populacji docelowej. W scenariuszu tym w populacji docelowej pacjentów z mielofibrozą pierwotną lub mielofibrozą wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej, stosowane są:
 - w ramach I linii leczenia, pacjenci nieleczeni wcześniej inhibitorem kinazy janusowej: ruksolitynib (RUX) w ramach aktualnego programu lekowego B.81;
 - w ramach II linii leczenia, pacjenci po terapii ruksolitynibem: BAT (*ang. best available therapy*, najlepsza dostępna terapia) obejmująca przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, a w ramach leczenia farmakologicznego hydroksymocznik, melfalan, pegylowany interferon, busulfan i anagrelid.
- nowy, który zakłada refundację produktu leczniczego Inrebic w rozważanej populacji docelowej chorych w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10: D47.1)”. W scenariuszu tym lek będzie finansowany w ramach nowej grupy limitowej, a wnioskowane opakowanie leku (120 kaps., 100 mg) będzie stanowiło podstawę limitu tej grupy.

Tabela 41. Struktura rynku w scenariusz istniejącym i nowym leczenia populacji docelowej w latach marzec 2022 - luty 2024 (wariant podstawowy)

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową przedmiotowej analizy stanowią dwie podgrupy pacjentów dorosłych z grupy pośredniego-2 lub wysokiego ryzyka, z mielofibrozą pierwotną, mielofibrozą wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej, spełniający kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego:

- wcześniej nieleczeni inhibitorem JAK;
- wcześniej leczeni ruksolitynibem.

Do oszacowania populacji docelowej wnioskodawca wykorzystał dane ze sprawozdań NFZ za lata od 2017 (rok objęcia refundacją RUX) do 2020 dotyczące liczby chorych leczonych RUX w programie lekowym B.81. Na ich podstawie z uwzględnieniem odsetka pacjentów, którzy przerwali leczenie ruksolitynibem w kolejnych latach (dane na podstawie badania COMFORT-II) wnioskodawca przeprowadził oszacowanie liczby nowych pacjentów, którzy zostali zakwalifikowani do programu lekowego B.81 w latach 2017-2020.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy liczba nowych chorych włączanych do PL B.81 w latach 2017-2020 utrzymywała się w trendzie spadkowym. Wnioskodawca w ramach analizy podstawowej przyjął, iż liczba nowych chorych ustabilizuje się na poziomie z 2020 roku w kolejnych latach przyjętego horyzontu analizy. Założenie to było testowane w ramach wariantów skrajnych: minimalnego, w którym przyjęto, że liczba nowych chorych spadnie zgodnie z trendem w 2021 roku po czym będzie utrzymywać się na stałym poziomie oraz maksymalnego, w którym przyjęto, że liczba chorych powróci do poziomu z 2019 roku i będzie utrzymywać się na stałym poziomie.

W celu oszacowania liczebności populacji pacjentów wcześniej leczonych ruksolitynibem, wnioskodawca wykorzystał dane dot. liczby pacjentów leczonych w PL B.81. Następnie przyjął założenia, że u 11% chorych leczonych RUX dochodzi do transformacji choroby w ostrą białaczkę, u ok. 16% wykonywana jest splenektomia (na podstawie publikacji Newberry 2017) oraz u 23% pacjentów w trakcie terapii dochodzi do zgonu (dane na podstawie badania COMFORT-I). Na tej podstawie oszacowano, że do leczenia FED kwalifikować będzie się ok. 50% pacjentów przerywających terapię RUX. Wnioskodawca uwzględnił również chorych oczekujących na terapię z poprzednich lat, jednak ze względu na czas przeżycia pacjentów po dyskontynuacji terapii RUX, który wynosi ok. 6 miesięcy do maksymalnie 13-14 miesięcy (dane na podstawie publikacji Al Ali 2020, Palandri 2020, Kuykendall 2018, Newberry 2017), przyjął, iż do populacji docelowej można zaliczyć tylko chorych z roku poprzedniego.

Tabela 42. Liczba chorych – etapy szacowania populacji docelowej (AWB wnioskodawcy)

* z uwzględnieniem skumulowanej liczby chorych z 2021 roku oraz 2022 roku

wnioskodawca założył horyzont czasowy analizy marzec 2022 - luty 2024

Koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono koszty tożsame do analizy ekonomicznej, tj:

koszty leków -

- koszty podania leków (RUX i FED oraz wchodzące w skład BAT: hydroksymocznik, melfalan, busulfan i anagrelid są lekami przyjmowanymi doustnie, w związku z tym przyjęto, że koszt ich podania będzie zerowy). Peginterferon jest podawany we wstrzyknięciach, więc założono że jego podanie 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;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszt suplementacji tiaminy u pacjentów stosujących FED, uwzględniony jedynie w perspektywie wspólnej;
- koszt leków przeciwwymiotnych u pacjentów stosujących FED;
- koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty leczenia wspomagającego (założono, że w ramach leczenia wspomagającego stosowane jest przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych);
- koszty leczenia paliatywnego (częściowo ponoszony również przez pacjenta)

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

*w oszacowaniu uwzględnieni są pacjenci nowo kwalifikujący się oraz ci kontynuujący terapię z I roku refundacji

zgodnie z opinią eksperta ankietowanego przez Agencję prof. Mirosława Markiewicza, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii oraz opinią przedstawicielki Grupy Wsparcia Chorych na Nowotwory Mieloproliferacyjne Katarzyny Lisowskiej pacjenci aktualnie stosują FED w ramach RDTL. Prof. Mirosław Markiewicz wskazał, że w ramach II linii leczenia (pacjenci po terapii RUX), u 10% aktualnie FED stosowany jest w ramach RDTL.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

* w koszty pozostałe wchodzi koszty lekowe: RUX, BAT, koszty podania peginerferonu wchodzącego w skład BAT oraz koncentratu krwinek czerwonych, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, kwalifikacji do PL, diagnostyki, monitorowania, leczenia wspomagającego i paliatywnego

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 45. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Założenia wnioskodawcy w znacznym zakresie zostały oparte na opiniach trzech ankietowanych ekspertów klinicznych oraz danych refundacyjnych. Należy podkreślić, że zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMIT z 2016 r. w pierwszej kolejności należy korzystać z polskich danych epidemiologicznych. W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił oszacowania z uwzględnieniem danych epidemiologicznych. Ponadto parametr niepewny dot. wzrostu liczby nowych chorych włączanych do PL B.81, wpływający na liczebność populacji docelowej przetestowano w ramach wariantów skrajnych.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca w swojej analizie uwzględnił 2-letni horyzont czasowy.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Założenia dotyczące finansowania leków i ich poziomu odpłatności były zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku. Ponadto wnioskodawca w odpowiedzi na pismo dot. niespełnienia wymagań minimalnych uaktualnił ceny leków zgodnie z najbardziej aktualnymi komunikatami NFZ i Obwieszczeniem MZ.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		<p>[REDAKOWANE]</p> <p>Analitycy Agencji w celu weryfikacji założeń wnioskodawcy wystąpili o opinie eksperckie. Zgodnie z opinią prof. Mirosława Markiewicza, Konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie hematologii: „jeżeli ruksolitynibu nie będzie można zastosować po fedratynibie (w 2-giej linii) to fedratynib w 1-szej linii przejmie docelowo 10% udziałów”, natomiast w ramach II linii fedratyn b będzie stosowany u 60% pacjentów.</p> <p>Założenie dot. 60% przejścia udziałów przez FED od BAT w II linii terapii należy jednak uznać za niepewne ze względu, iż FED stanowić będzie jedyną dostępną celowaną opcję terapii dla tych pacjentów.</p>
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	<p>Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej i wpływu na budżet jako terapie wchodzące w skład BAT, który został uznany za komparator dla FED w II linii leczenia [REDAKOWANE]</p> <p>[REDAKOWANE]. W ramach analizy klinicznej włączono badania, w których w skład BAT wchodziły również inne terapie niż zdefiniowane przez wnioskodawcę.</p>
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	Roczna liczba opakowań produktu Inrebic oszacowana w AWB wnioskodawcy jest zgodna z wielkością dostaw tego leku wskazywana we wniosku refundacyjnym jedynie w wariancie podstawowym oraz minimalnym analizy wnioskodawcy.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK/?	<p>Wnioskodawca przeprowadził analizę wartości skrajnych oraz jednokierunkową analizę wrażliwości.</p> <p>[REDAKOWANE]</p> <p>W opinii prof. Mirosława Markiewicza, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii, po terapii RUX (II linia terapii) przetoczenie krwi wykonywane jest u ok. 30% pacjentów z częstotliwością średnio 4 jednostki na miesiąc, szczególnie omówiono w rozdz. 6.3.1. Natomiast w rozdziale Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. przedstawiono dodatkowe obliczenia własne uwzględniające alternatywną częstotliwość oraz odsetek pacjentów, u których wykonywana jest transfuzja krwi.</p>

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez: sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet oraz sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. W wyniku przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy wpływu na budżet.

Ograniczenia analizy zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Oszacowania kosztów terapii FED, oraz RUX i BAT w ramach analizy wpływu na budżet zostały oparte na wynikach analizy ekonomicznej. Ograniczenia zidentyfikowane w ramach analizy ekonomicznej

odnoszą się również do niniejszej analizy. Głównym ograniczeniem analiz jest braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego w zakresie przeżycia całkowitego oraz czasu do dyskontynuacji terapii FED vs RUX (I linia leczenia) oraz FED vs BAT (II linia). W ramach analizy ekonomicznej i wpływu na budżet uwzględniono natomiast różnice w krzywych Kaplana-Meiera dot. przeżycia całkowitego oraz czasu do dyskontynuacji terapii dla FED i RUX oraz BAT i FED. Podkreślić należy jednak, że różnice w ww. krzywych dla FED i RUX oraz BAT i FED największy wpływ na zmianę kosztów inkrementalnych mają w dłuższym horyzont czasowy niż przyjęty (2 letni) w analizie wpływu na budżet.

- W materiałach wnioskodawcy przedstawiono informacje, że aktualnie FED nie jest stosowany w Polsce, jednak jak wynika z opinii eksperta prof. Mirosława Markiewicza, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii oraz opinii przedstawicielki Grupy Wsparcia Chorych na Nowotwory Mieloproliferacyjne Katarzyny Lisowskiej, pacjenci stosują FED w ramach RDTL. Prof. Mirosław Markiewicz wskazał, że w ramach II linii leczenia (pacjenci po terapii RUX), u 10% aktualnie FED stosowany jest w ramach RDTL.
- Wnioskodawca koszt hydroksymocznika oraz anagrelidu przyjął na podstawie komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych, natomiast koszt peginterferonu, melfalanu oraz busulfanu oszacował na podstawie oficjalnych cen z Obwieszczenia MZ przez co mogą one nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego.
- Udziały poszczególnych terapii wchodzących w skład BAT wnioskodawca przyjął na podstawie opinii ekspertów klinicznych i nie przetestował alternatywnych udziałów w ramach analizy wrażliwości. Analitycy agencji w celu weryfikacji założeń wnioskodawcy, uzyskali opinię prof. Mirosława Markiewicza, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii, który odniósł się do stosowanego w ramach BAT przetoczenia krwi. W opinii Profesora po terapii RUX (II linia terapii) przetoczenie krwi wykonywane jest u ok. 30% pacjentów z częstotliwością średnio 4 jednostki na miesiąc.
- W przypadku populacji chorych wcześniej nieleczonych JAK wnioskodawca przyjął jednakowy koszt diagnostyki w programie lekowym w przypadku technologii wnioskowanej, jak i komparatora RUX, jednak należy podkreślić iż badania wykonywane w ramach programów różnią się. We wnioskowanym programie lekowym znajduje się zapis dot. zalecenia badania stężenia tiaminy, u pacjentów leczonych FED (do decyzji lekarza zarówno częstotliwość, jak i konieczność wykonania badania). Koszt tego badania nie został uwzględniony w oszacowaniach wnioskodawcy, ponadto prof. Mirosław Markiewicz, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii wskazał w opinii przesłanej do Agencji, że jest to badanie trudno dostępne.
- Wnioskodawca liczebność populacji docelowej oszacował na podstawie danych refundacyjnych. Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMIT z 2016 r. w pierwszej kolejności należy korzystać z polskich danych epidemiologicznych, a w przypadku niepewności danych epidemiologicznych w celu oszacowania liczebności populacji docelowej można wykorzystać dane sprzedażowe/refundacyjne. W ramach uzupełnień wnioskodawca przedstawił dodatkowe oszacowania liczebności populacji docelowej przy wykorzystaniu danych epidemiologicznych, ich wyniki oraz wpływ na inkrementalne koszty dla płatnika publicznego, przedstawiono w ramach analizy wrażliwość rozdz. 6.3.2 AWA.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, która obejmowała analizę wartości skrajnych (minimalnego i maksymalnego) [redacted]

[redacted] W ramach uzupełnień wnioskodawca przedstawił również dodatkowe oszacowania liczebności populacji docelowej przy wykorzystaniu danych epidemiologicznych.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem danych epidemiologicznych do oszacowania liczebności populacji docelowej, wyniki analizy [redacted] parametrów z największą zmianą kosztów inkrementalnych z perspektywy NFZ. Wyniki wszystkich wariantów również z perspektywy wspólnej można odnaleźć w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy w rozdziałach 8.5., 3.1. i 3.8.

Tabela 46. Wyniki analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne z perspektywy 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]	[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]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W związku z niepewnością co do wartości przyjętych przez wnioskodawcę przeprowadzono obliczenia własne uwzględniając dane otrzymane od eksperta klinicznego w zakresie alternatywnego odsetka pacjentów, u których wykonywana jest transfuzja krwi wchodząca w skład BAT (30%, z częstotliwością średnio 4 jednostki na miesiąc).

6.4. Komentarz Agencji

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy została oparta na wynikach analizy ekonomicznej. Głównym ograniczeniem analiz jest braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego w zakresie przeżycia całkowitego oraz czasu do dyskontynuacji terapii FED vs RUX (I linia leczenia) oraz FED vs BAT (II linia). W ramach analizy ekonomicznej i wpływu na budżet uwzględniono natomiast różnice w krzywych Kaplana-Meiera dot. przeżycia całkowitego oraz czasu do dyskontynuacji terapii dla FED i RUX oraz BAT i FED. Podkreślić należy jednak, że różnice w ww. krzywych dla FED i RUX oraz BAT i FED największy wpływ na zmianę kosztów inkrementalnych mają w dłuższym horyzont czasowy niż przyjęty (2 letni) w analizie wpływu na budżet.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Inrebic w ramach wnioskowanego programu lekowego,

Analiza wskazuje, że refundacja leku Inrebic w ramach terapii pacjentów wcześniej nieleczonych inhibitorami JAK (I linia) wiązać się będzie

Dodatkowe oszacowania liczebności populacji docelowej przedstawione przez wnioskodawcę w ramach uzupełnień, przy wykorzystaniu danych epidemiologicznych,

Analizy Agencji przeprowadzili obliczenia własne uwzględniające alternatywny odsetek pacjentów (30%), u których wykonywana jest transfuzja krwi wchodząca w skład BAT (

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

W opinii eksperta klinicznego ankietowanego przez analityków Agencji, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii, prof. Mirosława Markiewicza wnioskowany program lekowy jest bardzo podobny do obecnie funkcjonującego PL B.81 leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej ruksolitynibem. Jedyną uwagą eksperta do proponowanego PL jest wydłużenie (do np. 1 roku) terminu ważności badania trepanobiopsji szpiku przy kwalifikacji do programu, ponieważ badanie to jest inwazyjne i bolesne dla pacjentów. Zdaniem prof. Markiewicza potencjalną trudnością może być również realizacja zalecenia oznaczania stężenia tiaminy ze względu na fakt, iż jest to badanie trudno dostępne.

Dodatkowo ekspert zwrócił uwagę iż „w „pełnym” programie leczenia mielofibrozy, zawierającym oba inhibitory kinazy Janusowej wskazane byłoby doprecyzowanie, czy ruksolitynib będzie można stosować po fedratynibie, czy też jedynie w I linii leczenia inhibitorami JAK”. Zdaniem prof. Markiewicza jeżeli RUX będzie można zastosować po FED w drugiej linii leczenia to zwiększeniu ulegnie odsetek pacjentów leczonych FED w I linii leczenia.

Z kolei wątpliwości Narodowego Funduszu Zdrowia budzą następujące punkty:

- Usunięcie trepanobiopsji szpiku z badań przy kwalifikacji do leczenia wnioskowanym PL mimo, że zgodnie z kryteriami kwalifikacji do rozpoznania pierwotnej mielofibrozy (PMF), mielofibrozy w przebiegu czerwienicy prawdziwej (Post-PV MF) oraz mielofibrozy w przebiegu nadpłytkowości samoistnej (Post-ET MF) wymagany jest wynik trepanobiopsji szpiku. Zdaniem NFZ należałoby dodać powyższe badanie obowiązkowo zarówno przy kwalifikacji do leczenia, jak i w ramach monitorowania.
- Zasadnym wydaje się rozważenie dodania zapisów uniemożliwiających kwalifikację pacjentów z niewyrównanym niedoborem tiaminy oraz pacjentów, u których bezwzględna liczba neutrofilii jest mniejsza niż $1,0 \times 10^9 /l$, ponieważ zgodnie z ChPL nie należy rozpoczynać leczenia produktem Inrebic u pacjentów z niewyrównanym niedoborem tiaminy, a także nie zaleca się rozpoczynania leczenia u pacjentów, u których bezwzględna liczba neutrofilii jest mniejsza niż $1,0 \times 10^9 /l$.
- Doprecyzowanie w pkt 3.2 projektu opisu programu lekowego dot. monitorowania (kolumna badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu), iż pełną nazwą rejestru SMPT wynikającą z art. 188c ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1285, z późn. zm.) jest elektroniczny system monitorowania programów lekowych.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Inrebic (fedratynib) we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych z mielofibrozą pierwotną oraz mielofibrozą wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 17.12.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „Inrebic” oraz „fedratynib”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 pozytywne warunkowe rekomendacje refundacyjnych: NICE 2021, i CADTH 2021 oraz negatywną rekomendację GBA 2021. Ponadto odnaleziono decyzję walijskiej Agencji AWMSG 2020 dot. odstąpienia od oceny ze względu na ocenę NICE.

W rekomendacji NICE 2021 wskazano, iż zalecenie uzależnione jest od zapewnienia odpowiedniej ceny leku oraz dodatkowo zawężono refundację do pacjentów, którzy stosowali wcześniej ruksolitynib. Natomiast w kanadyjskiej rekomendacji CADTH 2021 zawężono refundację jedynie do I linii, u pacjentów, u których ruksolitynib jest przeciwwskazany lub u pacjentów, którzy go nie tolerują. Zwrócono uwagę, iż obecnie standardowym leczeniem pierwszego rzutu u pacjentów z mielofibrozą jest ruksolitynib. Wobec braku przekonujących dowodów na korzyść ze stosowania fedratynibu, ruksolitynib powinien być lekiem pierwszego rzutu z wyboru, chyba że u pacjenta występują przeciwwskazania.

W negatywnej rekomendacji GBA 2021 podkreślono, że na podstawie dostępnych danych klinicznych nie można określić ilościowego zakresu dodatkowej korzyści związanej z stosowaniem fedratynibu. Wykazano dodatkową korzyść z zastosowania fedratynibu jedynie w zmniejszeniu objętości śledziony i złagodzeniu objawów, jednak przyjęty komparator w badaniu JAKARTA, nie odzwierciedla obecnego niemieckiego standardu opieki. W odniesieniu do pacjentów stosujących wcześniej ruksolitynib, zwrócono uwagę na jednoramienny projekt badania JAKARTA -2, co nie pozwoliło na przeprowadzenie oceny porównawczej. Podkreślono również konieczność dostarczenia wyników badania FREEDOM2 (fedratynib w porównaniu z najlepszą dostępną terapią), które są istotne dla oceny korzyści z zastosowania fedratynibu i mogą wpłynąć na zmianę rekomendacji.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 49. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Inrebic (fedratynib)

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<p>NICE 2021 (Wlk. Brytania)</p>	<p><u>Rekomendacja pozytywna warunkowa</u> NICE zaleca fedratynib do stosowania w ramach funduszu leków przeciwnowotworowych jako opcja leczenia splenomegalii i/lub objawów choroby u dorosłych chorych z pierwotną mielofibrozą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną, tylko wtedy, gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci otrzymali wcześniej ruksolitynib, <p>pod warunkiem, że firma dostarczy fedratynib zgodnie z umową handlową.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Większość pacjentów z włóknieniem szpiku o podwyższonym ryzyku przyjmuje ruksolityn b, nawet jeśli ich choroba nie reaguje w pełni lub przestaje odpowiadać. Po odstawieniu ruksolitynibu pacjenci mogą otrzymać najlepszą dostępną terapię, która obejmuje chemioterapię, radioterapię, splenektomię lub transfuzję krwinek czerwonych. Dowody z badań klinicznych w populacji pacjentów, którzy zaprzestali leczenia ruksolitynibem, sugerują, że fedratynib łagodzi objawy zwłóknienia szpiku i zmniejsza rozmiar śledziony. Jednak dowody te są niepewne, ponieważ fedratynib nie został porównany bezpośrednio z najlepszą dostępną terapią, a niektórzy pacjenci nie ukończyli badania.</p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<p>Dokonano porównania pośredniego metodą MAIC fedratynibu (na podstawie wyników badania JAKARTA-2) z najlepszą dostępną terapią (na podstawie wyników z badania SIMPLIFY-2). Wykazano, iż istnieje niepewność związana z różnicą między populacjami włączonymi do badań, m.in. część pacjentów włączonych do badania SIMPLIFY-2 w ramieniu BAT mogła przyjmować ruksolitynib, natomiast w badaniu JAKARTA-2 wszyscy pacjenci stosowali FED. Dodatkowo między badaniami występowały różnice w kryteriach oceny odpowiedzi na leczenie, a także brak okresu wash-out w badaniu SIMPLIFY-2. Komitet zgodził się, że wyniki porównania MAIC sugerują, że w grupie stosującej fedratynibem uzyskano lepszą odpowiedź na leczenie, w porównaniu z najlepszą dostępną terapią, ale wyniki te są bardzo niepewne.</p> <p>Ponadto nie jest jasne ile dłużej przeżyją pacjenci leczeni fedratynibem, w porównaniu z tymi leczonymi najlepszą dostępną terapią co ma duży wpływ na wyniki efektywności kosztowej. Nie jest pewne również ile osób będzie kontynuowało terapię fedratynibem, jeżeli nie uzyskają pełnej odpowiedzi lub przestaną odpowiadać na leczenie. Oszacowania efektywności kosztowej fedratynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią są niepewne ze względu na ograniczenia związane z danymi klinicznymi.</p>
<p>CADTH 2021 (Kanada)</p>	<p><u>Rekomendacja pozytywna warunkowa</u></p> <p>Kanadyjski Komitet Ekspertów ds. Leków CADTH (CDEC) rekomenduje fedratynib w leczeniu splenomegalii i/lub objawów choroby u dorosłych chorych z grupy pośredniego-2 i wysokiego ryzyka z pierwotną mielofibrozą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwieńcą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną, jedynie u pacjentów w stanie sprawności wg ECOG od 0 do 2, u których ruksolitynib jest przeciwwskazany lub u pacjentów, którzy go nie tolerują.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Ruksolitynib jest obecnie standardowym leczeniem pierwszego rzutu dla pacjentów z mielofibrozą, a klinicyści mają doświadczenie w stosowaniu tego leku i są zadowoleni z jego profilu bezpieczeństwa. Wobec braku przekonujących dowodów na korzyść fedratynibu, w porównaniu z ruksolitynibem, ruksolitynib powinien być lekiem pierwszego rzutu z wyboru, chyba że istnieją przeciwwskazania.</p> <p>Fedratynib nie powinien być refundowany u pacjentów, u których po leczeniu ruksolitynibem wystąpiła progresja choroby. Nie ma przekonujących dowodów na korzyść fedratynibu jako leczenia drugiego rzutu u pacjentów, u których doszło do progresji choroby po leczeniu ruksolitynibem. Komitet przyznał, że w badaniu fazy II, jednoramiennym, otwartym (JAKARTA 2) z udziałem pacjentów z włóknieniem szpiku od średniego do wysokiego ryzyka, u których stosowano ruksolitynib, potwierdzono korzystny wpływ fedratynibu na zmniejszenie objętości śledziony i złagodzenie objawów, ale była znaczna niepewność związana z wynikami tego badania z powodu jego otwartego charakteru, małej wielkości próby, braku grupy porównawczej i krótkiego czasu trwania badania.</p> <p>Komitet nie był w stanie stwierdzić, czy leczenie fedratynibem zapewnia jakiegokolwiek korzyści w zakresie przeżycia u pacjentów ze zwłóknieniem szpiku, co pacjenci i klinicyści uznali za ważne. Chociaż przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji choroby były zaplanowanymi drugorzędowymi punktami końcowymi w badaniu JAKARTA, nie można ich było ocenić ze względu na wcześniejsze zakończenie badania, ze względu na doniesienia o potencjalnych przypadkach encefalopatii Wernickego u pacjentów w grupie fedratynibu. Fedratynib należy stosować ostrożnie u pacjentów z ryzykiem poważnej i śmiertelnej encefalopatii (w tym encefalopatii Wernickego) i niedoboru tiaminy.</p> <p>Fedratynib umożliwia pacjentom doustny sposób podania oraz zmniejsza objawy choroby. Wyniki porównania pośredniego sugerują, że w grupie fedratynibu większy odsetek pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami JAK miał zmniejszenie objętości śledziony o 35% lub więcej po 24 tygodnie leczenia, w porównaniu z osobami leczonymi ruksolitynibem (różnica między grupami=12,3%; 95% CI: 0,6; 24,0). Nie wykazano różnic między grupami w 50% lub większej redukcji objawów choroby (TSS, ang. Total Symptom Score) (różnica między grupami=-9,4%; 95% CI: -23,9; 5,2). Wnioskodawca zaproponował fedratynib po cenie \$84,39 za 100 mg kapsułki, roczny koszt terapii wynosi \$123 213. Analiza ekonomiczna wnioskodawcy wykazała, że wskaźnik ICER wynosi \$88 698 za rok życia skorygowany o jakość (QALY) w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) u pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami JAK, u których nie można zastosować leczenia ruksolitynibem.</p>
<p>GBA 2021 (Niemcy)</p>	<p><u>Rekomendacja negatywna*</u></p> <p>Agencja nie rekomenduje fedratynibu w leczeniu powiększenia śledziony związanego z chorobą lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku lub włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwieńcą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u dorosłych pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami kinazy janusowej (JAK); • u pacjentów stosujących wcześniej ruksolitynib. <p>Na podstawie dostępnych danych klinicznych nie można określić ilościowego zakresu dodatkowej korzyści związanych ze stosowaniem fedratynibu we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Dot. dorosłych pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorem kinazy janusowej (JAK):</p> <p>Ze względu na wstrzymanie badania klinicznego JAKARTA (fedratynib vs placebo) i związane z tym przedwczesne zakończenie badania, wyniki dot. przeżycia całkowitego dostępne są tylko na podstawie analizy post hoc z krótkim okresem obserwacji, nie wykazano istotnych różnic. Wykazano istotne różnice na korzyść leczenia fedratynibem w zakresie zmniejszenia objętości śledziony oraz nasilenia objawów choroby (według MFSAF). Ze względu na istotne niepewności i ograniczenia, w szczególności ze względu na przedwczesne zakończenie badania i związane z nim krótkie okresy obserwacji, a także ze względu na przyjęty komparator w badaniu JAKARTA, który nie odzwierciedla obecnego niemieckiego standardu opieki, nie wykazano dodatkowej korzyści oprócz poprawy w zakresie zmniejszenia objętości śledziony i złagodzenia objawów.</p> <p>Dot. pacjentów stosujących wcześniej ruksolitynib:</p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	Ze względu na jednoramienny projekt badania JAKARTA-2, nie była możliwa ocena porównawcza. Dane nie nadają się zatem do ilościowego określenia zakresu dodatkowej korzyści. Ważność rekomendacji jest ograniczona do 1 marca 2025 r. W tym dniu wnioskodawca powinien przedstawić dane z trwającego badania FREEDOM2 (fedratynib w porównaniu z najlepszą dostępną terapią) istotne dla oceny korzyści z zastosowania fedratynibu.
AWMSG 2021 (Walia)	Odstąpiono od wydania rekomendacji dot. fedratyn bu (Inrebic) w leczeniu powiększenia śledziony związanej z chorobą lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku, włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorem kinazy janusowej (JAK) lub byli leczeni ruksolitynibem, ze względu na ocenę NICE.

Skróty: CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, NICE - National Institute for Health and Care Excellence, GBA - Der Gemeinsame Bundesausschuss, AWMSG - The All Wales Medicines Strategy Group

* w rekomendacji nie wskazano jednoznacznie rodzaju rekomendacji (negatywna/pozytywna), podkreślono jednak, że na podstawie dostępnych danych klinicznych nie można określić ilościowego zakresu dodatkowej korzyści związanych ze stosowaniem fedratynibu.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 50. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy lek jest refundowany?*	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
[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]	[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]	[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]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 2.11.2021 r., znak PLR.4500.2783.2021.17.PRU (data wpływu do AOTMiT 2.11.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Inrebic, fedratynib, kapsułki twarde, 100 mg, 120 kaps., kod GTIN 07640133688596

w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD 10: D47.1)”.

Problem zdrowotny

Pierwotna mielofibroza (PMF, primary myelofibrosis) należy do nowotworów mieloproliferacyjnych BCR-ABL1(-). Mielofibroza (MF, myelofibrosis) może rozwijać się również na podłożu czerwienicy prawdziwej (PV, polycythemia vera) i nadpłytkowości samoistnej (ET, essential thrombocythemia) jako post-PV MF i post-ET MF.

Zapadalność na mielofibrozę szacuje się w zależności od źródła na 0,1-1,0/100 000/rok. W przypadku czerwienicy prawdziwej szacunkowa zapadalność wynosi 0,4-2,8/100 000/rok, natomiast zapadalność w przypadku nadpłytkowości samoistnej szacuje się na 0,68-2,6/100 000/rok.

U ponad połowy chorych na PMF w momencie rozpoznania występują objawy, takie jak: zmniejszenie masy ciała, poty nocne, gorączka, zmęczenie, świąd skóry. U 85–100% chorych stwierdza się powiększoną śledzionę; u części z nich ma ona bardzo duże rozmiary, sięgając nierzadko do lewego dołu biodrowego.

Pierwotną mielofibrozę należy odróżnić od włóknienia szpiku w przebiegu innych chorób. W przebiegu PV i ET u kilku procent chorych dochodzi do transformacji w MF. Rokowanie i postępowanie u pacjentów z post-PV MF i post-ET MF nie różni się od dotyczącego chorych na PMF i zależy od stopnia zaawansowania określonego w odpowiedniej skali prognostycznej.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla fedratynibu we wnioskowanym wskazaniu wskazał ruksolitynib w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych inhibitorami JAK oraz

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych wykazały brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy fedratynibem i ruksolitynibem w zakresie wpływu na częstość występowania odpowiedzi na leczenie definiowanej jako zmniejszenie objętości śledziony lub zmniejszenie nasilenia objawów choroby.

W badaniu JAKARTA średnia zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D-3L w zakresie użyteczności po 24 tygodniach leczenia FED względem wartości początkowych wyniosła 0,05 pkt natomiast wynik mierzony za pomocą wizualnej skali analogowej skala (EQ-5D-VAS) wzrósł średnio o 6,2 pkt w porównaniu do wartości bazowych.

Ze względu na brak grupy kontrolnej w badaniu JAKARTA-2 nie było możliwe wykonanie porównania pośredniego z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów wcześniej leczonych ruksolitynibem. Wnioskodawca przedstawił jedynie zestawienie wyników badań obu technologii, z którego wynika,

W badaniu JAKARTA-2 mediana OS chorych leczonych FED nie została osiągnięta (95% CI: 17,1 miesiąca; nie os.), a mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 13,3 miesiąca (95% CI: 8,4; 17,1). Odsetek 12-mies. przeżycia wynosił 84%, a 18-mies. przeżycia 67% dla 10,8 mies. okresu obserwacji. Nie opisano wyników OS dla ramienia BAT. W tym samym badaniu dla 24-tyg. okresu obserwacji średnia poprawa

ogólnej oceny stanu zdrowia pacjentów stosujących FED w skali QLQ-30 wyniosła 11,1 pkt i była istotna statystycznie i klinicznie.

Wyniki odnalezionego przeglądu systematycznego z metaanalizą Sureau 2021 potwierdziły brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy fedratynibem a ruksolitynibem w odniesieniu do redukcji objętości śledziony czy łagodzenia objawów choroby w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych. Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic między FED a RUX w zakresie częstości występowania zdarzeń o 3./4. stopniu nasilenia, natomiast wykazano mniejszą częstość występowania małopłytkowości w badaniach dla ocenianej technologii w porównaniu z ruksolitynibem.

Z wyników badania przeprowadzonego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej wśród chorych uprzednio leczonych ruksolitynibem (Passamonti 2021) wynika, że estymowane prawdopodobieństwo przeżycia w grupie FED wyniosło 91,3% w 3 miesiącu oraz 71,6% w 12 miesiącu. Mediana OS wśród chorych leczonych FED nie została osiągnięta.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących FED ze zdefiniowanymi komparatorami i w konsekwencji oparcie wniosków o wyniki porównania pośredniego (w populacji wcześniej nieleczonej) oraz o zestawienie wyników (w populacji wcześniej leczonej ruksolitynibem). Dodatkowo badania włączone do porównania pośredniego umożliwiały analizę jedynie w ograniczonym zakresie, tj. w zakresie oceny punktu końcowego odpowiedź na leczenie.

Analiza bezpieczeństwa

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy FED i RUX dla częstości występowania zgonów w 24 tygodniowym okresie obserwacji. Porównanie pośrednie wykazało również istotnie statystycznie większe w grupie FED niż wśród chorych leczonych RUX ryzyko wystąpienia biegunki, wymiotów, nudności i bólu brzucha dowolnego stopnia. Jednocześnie odnotowano istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia zmęczenia oraz małopłytkowości (również w jakimkolwiek stopniu nasilenia). Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy FED i RUX.

Zestawienie wyników w populacji ogólnej wykazało, że zdarzenia niepożądane oraz ciężkie zdarzenia niepożądane występowały częściej u chorych stosujących FED w porównaniu z BAT. Znacznie częściej u chorych stosujących FED raportowano występowanie niedokrwistości o ciężkim nasileniu, biegunki, nudności oraz świądu o łagodnym nasileniu.

Należy również zauważyć, że w 2013 r. FDA wstrzymała badania nad fedratynibem z powodu przypadków encefalopatii Wernickego (WE) wśród pacjentów leczonych FED (dawką 500 mg), co mogło wpłynąć na wyniki badania dla obu dawek leku. Ostatecznie nie stwierdzono bezpośredniej zależności pomiędzy leczeniem FED a przypadkami WE, jednak dokumenty zatwierdzające lek przez FDA zawierają ostrzeżenia dotyczące występowania przypadków poważnej i śmiertelnej encefalopatii.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów w populacji pacjentów nieleczonych i analizę kosztów użyteczności w populacji pacjentów po niepowodzeniu RUX.

Technika analityczna w pierwszej linii została wybrana prawidłowo, jednak nie została wykonana prawidłowo. Z powodu dużych ograniczeń założeń wnioskodawcy analitycy przeprowadzili obliczenia własne uwzględniające wyłącznie koszty różniące stosowania FED i RUX we wnioskowanej populacji pacjentów.

[Redacted]

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem w populacji pacjentów nieleczonych RUX w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Inrebic, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi [Redacted] w perspektywie NFZ na podstawie obliczeń własnych Agencji.

Analiza w populacji pacjentów po niepowodzeniu RUX została wykonana techniką kosztów użyteczności.

[Redacted]

Ponieważ jednak w AKL nie wykazano wyższej skuteczności FED nad BAT, wyniki modelowania należy uznać za niewiarygodne.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Inrebic w ramach wnioskowanego programu lekowego,

Dodatkowe oszacowania liczebności populacji docelowej przedstawione przez wnioskodawcę w ramach uzupełnień, przy wykorzystaniu danych epidemiologicznych,

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy została oparta na wynikach analizy ekonomicznej. W opinii analityków głównym ograniczeniem analiz jest braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego w zakresie przeżycia całkowitego, czasu do dyskontynuacji terapii dla FED vs RUX (I linia leczenia) oraz FED vs BAT (II linia). W ramach analizy ekonomicznej i wpływu na budżet uwzględniono natomiast różnice w krzywych Kaplana-Meiera dot. przeżycia całkowitego oraz czasu do dyskontynuacji terapii dla FED i RUX oraz BAT i FED. Podkreślić należy jednak, że różnice w ww. krzywych dla FED i RUX oraz BAT i FED największy wpływ na zmianę kosztów inkrementalnych mają w dłuższym horyzont czasowy niż przyjęty (2 letni) w analizie wpływu na budżet.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekspert kliniczny, prof. Mirosław Markiewicz, zaproponował wydłużenie (do np. 1 roku) terminu ważności badania trepanobiopsji szpiku przy kwalifikacji do programu, ponieważ badanie to jest inwazyjne i bolesne dla pacjentów. Zdaniem prof. Markiewicza potencjalną trudnością może być również realizacja zalecenia oznaczenia stężenia tiaminy ze względu na fakt, iż jest to badanie trudno dostępne. Dodatkowo ekspert zwrócił uwagę że zasadnym byłoby doprecyzowanie w zapisach programu lekowego B.81, czy ruksolitynib będzie można stosować po fedratynibie, czy też jedynie w I linii leczenia inhibitorami JAK.

Wątpliwości przedstawicieli Narodowego Funduszu Zdrowia budzi usunięcie trepanobiopsji szpiku z badań przy kwalifikacji do leczenia Zdaniem NFZ zasadnym wydaje się również rozważenie dodania zapisów uniemożliwiających kwalifikację pacjentów z niewyrównanym niedoborem tiaminy oraz pacjentów, u których bezwzględna liczba neutrofilii jest mniejsza niż $1,0 \times 10^9 /l$, a także doprecyzowanie pełnej nazwy rejestru SMPT (elektroniczny system monitorowania programów lekowych).

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 pozytywne warunkowe rekomendacje refundacyjnych: NICE 2021, i CADTH 2021 oraz negatywną rekomendację GBA 2021. W rekomendacji NICE 2021 wskazano, iż zalecenie uzależnione jest od zapewnienia odpowiedniej ceny leku oraz dodatkowo zawężono refundację do pacjentów, którzy stosowali wcześniej ruksolitynib. Natomiast w kanadyjskiej rekomendacji CADTH 2021 zawężono refundację jedynie do I linii, u pacjentów, u których ruksolitynib jest przeciwwskazany lub u pacjentów, którzy go nie tolerują. W negatywnej rekomendacji GBA 2021 podkreślono, że na podstawie dostępnych danych klinicznych nie można określić ilościowego zakresu dodatkowej korzyści związanej z stosowaniem fedratynibu.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 51. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>I. Uwagi do całości analiz:</p> <p>1. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> przeprowadzone przez wnioskodawcę wyszukiwanie wytycznych refundacyjnych nie było aktualne na dzień złożenia wniosku (pominięto dokument CADTH z 18.06.2021). Ponadto w ramach opisu wytycznych klinicznych przeprowadzonego przez wnioskodawcę nie opisano wytycznych: NCI 2020, NMPN CARE PROGRAM 2017 oraz ESMO 2015.</p> <p>Również przeprowadzone wyszukiwanie badań pierwotnych w ramach przeglądu systematycznego nie było aktualne na dzień złożenia wniosku. Pominięto publikacje Mesa 2021 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33969273/) oraz Harrison 2021 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33969275/) dotyczące badań JAKARTA i JAKARTA2.</p>	TAK	Uzupełniono w analizach.
<p>2. Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w przedłożonych analizach wykorzystano nieopublikowane dane kliniczne (np. odsetek pacjentów wymagających suplementacji tiaminy; zdarzenia niepożądane) pochodzące z CSR, które nie zostały udostępnione wraz ze złożonym wnioskiem.</p>	TAK	Udostępniono.
<p>II. w ramach Analizy Ekonomicznej (AE):</p> <p>1. Analiza podstawowa nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u></p>	-	-
<p>a. W analizie podstawowej dla pierwszej linii leczenia (przeprowadzonej techniką minimalizacji kosztów) należy uwzględnić jednakową skuteczność fedratynbu (FED) i ruksolitynibu (RUX). Podejście takie jest uzasadnione wynikami analizy klinicznej, w której wykazano brak istotnych statystycznie różnic dla porównania FED vs RUX.</p>	NIE	Wnioskodawca nie uwzględnił uwag Agencji. Analiza podstawowa wnioskodawcy nie spełnia wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych, a w rozdziale 5.3.5 przedstawiono porównanie samych kosztów stosowania FED vs RUX.
<p>b. W związku z brakiem możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego w ramach analizy klinicznej w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia ruksolitynibem i przeprowadzonym zestawieniem wyników, analizę ekonomiczną dla tej populacji należy przeprowadzić jedynie w postaci analizy kosztów-konsekwencji. W AKL nie wykazano wyższej skuteczności FED nad najlepszą dostępną terapią (BAT, ang. best available therapy), w związku z czym nie ma podstaw do przeprowadzenia analizy użyteczności kosztów (CUA).</p>	TAK/NIE	Wnioskodawca powołał się na Rozporządzenie w sprawie wymagań minimalnych, które nie dopuszcza sytuacji, w której analiza podstawowa może nie zawierać analizy CUA lub CMA. Ponieważ jednak w AKL nie wykazano wyższej skuteczności FED nad BAT, wyniki modelowania należy uznać za niewiarygodne.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>2. Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5. ust.2 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>W związku z niespełnieniem powyższego wymagania, nie zostały spełnione również wymagania określone w § 6 ust. 1 pkt 2-6 Rozporządzenia.</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u></p>	-	-
<p>a. Zgodnie z informacją zawartą w 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”. Należy uwzględnić koszt leków przeciwwymiotnych w analizie.</p>	TAK	Uwzględniono.
<p>b. W analizie należy uwzględnić dane dotyczące śmiertelności w populacji ogólnej dla populacji Polskiej (uwzględniono dane brytyjskie).</p>	TAK	Uwzględniono.
<p>III. w ramach Analizy Wpływu na Budżet (AWB):</p> <p>1. Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> AWB nie zawiera wariantu, w którym liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych. Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMIT z 2016 r. w pierwszej kolejności należy korzystać z polskich danych epidemiologicznych. W przypadku niepewności danych epidemiologicznych w celu oszacowania liczebności populacji docelowej można wykorzystać dane sprzedażowe/refundacyjne. Dlatego zasadnym byłoby przedstawienie wariantu oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2 i 4, 5, 6 z uwzględnieniem danych epidemiologicznych w ramach analizy wrażliwości.</p>	TAK	Uzupełniono. Wariant z oszacowaniem liczebności populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych przedstawiono w ramach analizy wrażliwości.
<p>2. AWB nie zawiera oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> przedstawione oszacowania wydatków NFZ w 2020 r. nie odzwierciedlają kosztów leczenia wszystkich pacjentów we wnioskowanym wskazaniu. W oszacowaniach tych nie uwzględniono kosztów leczenia pacjentów po nieskuteczności terapii ruksolitynibem.</p>	TAK	Uzupełniono.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: brak niezgodności.

Analiza problemu decyzyjnego:

- Brak.

Analiza kliniczna:

- Brak.

Analiza ekonomiczna:

- Przyjęto nieodpowiedni horyzont czasowy. Wyjaśnienie: w analizie minimalizacji kosztów należy przyjąć horyzont jednostkowy – np. 1 rok.
- Analiza minimalizacji kosztów nie została zastosowana zgodnie z wytycznymi. Wyjaśnienie: uwzględniono inne parametry dla FED i dla RUX.
- Nie przedstawiono struktury modelu dla populacji pacjentów wcześniej nieleczonych.
- Nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej modelu.

Analiza wpływu na budżet:

- Brak.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- 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.*, Blood. 2013 Dec 12;122(25):4047-53
- Deisseroth 2011** Deisseroth, Center For Drug Evaluation And Research, Application number: 202192Orig1s000
- Harrison 2012** Harrison C., Kiladjian J.J., Al-Ali H.K., i in., *AK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis*, N Engl J Med. 2012 Mar 1;366(9):787-98
- Harrison 2018** Harrison C.N., Vannucchi AM(2), Platzbecker U(3), Cervantes F(4), Gupta V(5), Momelotinib versus best available therapy in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (SIMPLIFY 2): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2018 Feb;5(2):e73-e81
- Harrison 2020** Harrison C.N., Schaap N., Vannucchi A.M., i in., *Fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib: An updated analysis of the JAKARTA2 study using stringent criteria for ruxolitinib failure*, Am J Hematol. 2020 Jun;95(6):594-603
- Mascarenhas 2018** Mascarenhas J., Hoffman R., Talpaz M., i in., *Pacritinib vs Best Available Therapy, Including Ruxolitinib, in Patients With Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial*, JAMA Oncol. 2018 May 1;4(5):652-659
- Mesa 2021** Mesa R.A., Schaap N., Vannucchi A.M., i in., *Patient-reported Effects of Fedratinib, an Oral, Selective Inhibitor of Janus Kinase 2, on Myelofibrosis-related Symptoms and Health-related Quality of Life in the Randomized, Placebo-controlled, Phase III JAKARTA Trial*,
- Pardanani 2015** Pardanani A., Harrison C., Cortes J. E. i in., *Safety and Efficacy of Fedratinib in Patients With Primary or Secondary Myelofibrosis*, JAMA Oncol. 2015, 1(5): 643-651
- Passamonti 2021** Passamonti F., Quynh Do., Lou Y. I in., *Real-World Outcomes with Fedratinib Therapy in Patients Who Discontinued Ruxolitinib for Primary Myelofibrosis*, 63rd ASH Annual Meeting & Exposition, December 11–14, 2021
- Schain 2019** Schain F., Vago E., Song C., i in., *Survival outcomes in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib: A population-based cohort study in Sweden and Norway*, Eur J Haematol. 2019 Dec;103(6):614-619
- Sureau 2021** Sureau L., Orvain C., Ianotto J.C. i in., *Efficacy and tolerability of Janus kinase inhibitors in myelofibrosis: a systematic review and network meta-analysis*. Blood Cancer J. 2021 Jul 27;11(7):135
- Verstovsek 2012** Verstovsek S., Mesa R.A., Gotlib J, i in., *A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis*, N Engl J Med. 2012 Mar 1;366(9):799-807
- Verstovsek 2017** Verstovsek S., Gotlib J., Mesa R. A., i in., *Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses.*, J Hematol Oncol. 2017 Sep 29;10(1):156

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AHS 2021** Alberta Health Services, Myelofibrosis, Clinical Practice Guideline LYHE-011 – Version 2, 2021
- AWMSG 2021** <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/fedratinib-inrebic/>
- CADTH 2021** CADTH Reimbursement Recommendation Fedratinib (Inrebic), czerwiec 2021
- ELN 2018** Barbui T., et al., Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet, Leukemia 2018, 32: 1057-1069

ESMO 2015	Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2015
G-BA 2021	Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive (AM-RL) Annex XII - Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V: Fedratinib (myelofibrosis), 2.09.2021
NCCN 2021	National Comprehensive Cancer Network, NCCN Guidelines Version 2.2021 Myeloproliferative Neoplasms, 2021
NICE 2021	Fedratinib for treating disease-related splenomegaly or symptoms in myelofibrosis, 16.12.2021
NMPN 2017	Ahlstrand E. et al., Nordic care program for patients with Essential Thrombocythemia, Polycythemia Vera and Primary Myelofibrosis, Nordic MPN Study Group, 2017
PTOK 2020	Góra-Tybor J., Pierwotna mielofibroza, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2020

Pozostałe publikacje

Al Ali 2020	Al-Ali H.K., Griesshammer M., Foltz L., i in., Primary analysis of JUMP, a phase 3b, expanded-access study evaluating the safety and efficacy of ruxolitinib in patients with myelofibrosis, including those with low platelet counts, Br J Haematol. 2020 Jun;189(5):888-903
ChPL Inrebic	Charakterystyka Produktu Leczniczego Inrebic
ChPL Jakavi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Jakavi
EMA 2020	EMA, Assessment report, Inrebic, 10 December 2020, EMA/705612/2020
Kuykendall 2018	Kuykendall et al., Between a rux and a hard place: evaluating salvage treatment and outcomes in myelofibrosis after ruxolitinib discontinuation. Ann Hematol. 2018 Mar;97(3):435-441. doi: 10.1007/s00277-017-3194-4. Epub 2017 Nov 30.
Newberry 2017	Newberry KJ, Patel K, Masarova L, i in., Clonal evolution and outcomes in myelofibrosis after ruxolitinib discontinuation. Blood. 2017 Aug 31;130(9):1125-1131. doi: 10.1182/blood-2017-05-783225. Epub 2017 Jul 3.
NICE 2016	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
Palandri 2020	Palandri F, Breccia M, Bonifacio M, i in., Life after ruxolitinib: Reasons for discontinuation, impact of disease phase, and outcomes in 218 patients with myelofibrosis. Cancer. 2020 Mar 15;126(6):1243-1252. doi: 10.1002/cncr.32664. Epub 2019 Dec 20.

15. Załączniki

- Załącznik 1. Inrebic (fedratynib) w leczeniu dorosłych chorych z mielofibrozą pierwotną oraz mielofibrozą wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej – analiza problemu decyzyjnego. [REDACTED]. Wersja 1.1. MAHTA, Warszawa 2021
- Załącznik 2. Inrebic (fedratynib) w leczeniu dorosłych chorych z mielofibrozą pierwotną oraz mielofibrozą wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej – analiza kliniczna. [REDACTED]. Wersja 1.1. MAHTA, Warszawa 2021
- Załącznik 3. Inrebic (fedratynib) w leczeniu dorosłych chorych z mielofibrozą pierwotną oraz mielofibrozą wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej – analiza ekonomiczna. [REDACTED]. Wersja 1.1. MAHTA, Warszawa 2021
- Załącznik 4. Inrebic (fedratynib) w leczeniu dorosłych chorych z mielofibrozą pierwotną oraz mielofibrozą wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej – analiza wpływu na system ochrony zdrowia. [REDACTED]. Wersja 1.1. MAHTA, Warszawa 2021
- Załącznik 5. Inrebic (fedratynib) w leczeniu dorosłych chorych z mielofibrozą pierwotną oraz mielofibrozą wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej – analiza racjonalizacyjna. [REDACTED]. Wersja 1.1. MAHTA, Warszawa 2021
- Załącznik 6. Odpowiedź na wezwanie do uzupełnienia minimalnych wymagań zawartych w piśmie OT.4231.56.2021.NS.4 z dnia 02.12.2021 r.