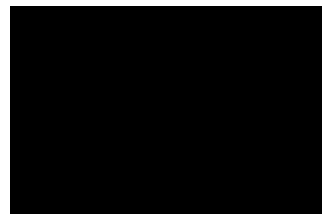




**Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu ostrej i przewlekłej choroby
przeszczep przeciw gospodarzowi po allogenicznym
przeszczepie komórek krwiotwórczych**

ANALIZA EKONOMICZNA



Kraków, lipiec 2022 (aktualizacja: luty 2023)

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

Analizę ekonomiczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792	
Autorzy analizy ekonomicznej	Imię i nazwisko	Wkład pracy
Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Novartis Poland Sp. z o.o. ul. Marynarska 15 02-674 Warszawa, Polska	
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA	

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU.....	4
STRESZCZENIE.....	5
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	10
2. PROBLEM DECYZYJNY	10
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA	11
2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE	13
2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ	15
2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH	16
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ	28
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA.....	28
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA	29
3.3. HORYZONT CZASOWY.....	29
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	30
3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH	32
3.6. OCENA KOSZTÓW.....	61
3.7. DYSKONTOWANIE	71
3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	71
3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ	75
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ	82
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ.....	82
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	84
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY	95
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA	96
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA	96
6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ.....	96
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA	97
7. Dyskusja	97
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE.....	98
9. BIBLIOGRAFIA	99
10. SPIS TABEL	105
11. SPIS RYSUNKÓW	107
12. ANEKS.....	109
12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI.....	109
12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	114
12.3. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	122
12.4. BADANIE ANKIETOWE.....	128
12.5. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY	132

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
allo-HCT	ang. <i>Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant</i> ; Allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BAT	ang. <i>Best Available Therapy</i> ; Najlepsze dostępne leczenie
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
CEA	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> ; Analiza kosztów-efektywności
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
DD	Dawka dobowa
DSA	ang. <i>Deterministic Sensitivity Analysis</i> ; Deterministyczna analiza wrażliwości (tu: jedno- i wielokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszowa)
GvHD	ang. <i>Graft-versus-Host Disease</i> ; Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi
HR	ang. Hazard Ratio; Hazard względny, współczynnik ryzyka, wskaźnik ryzyka
ICUR	ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
LCI	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
OS	ang. <i>Overall Survival</i> ; Przeżycie całkowite
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia i Ministra Zdrowia)
Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
PSA	ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i> ; Probabilistyczna analiza wrażliwości
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość
RSS	ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> ; Porozumienie podziału ryzyka
UCI	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu ostrej lub przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych wśród pacjentów w wieku 12 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie kortykosteroidami.

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *Population, Intervention, Comparison, Outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili pacjenci w wieku 12 lat i starsi po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych (allo-HCT, ang. *Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant*), z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD, ang. *Graft-versus-Host Disease*) lub przewlekłą GvHD, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie kortykosteroidami (zgodnie z kryteriami kwalifikacji w ramach proponowanego programu lekowego (P));
- wnioskowaną technologią stanowiło stosowanie produktu leczniczego Jakavi® (ruksolitynib) (I);
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem schematów najlepszego dostępnego leczenia (BAT, ang. *Best Available Therapy*), tj. globuliny antytymocytarnej, fotoferezy pozaustrojowej, metotreksatu, mykofenolanu mofetylu, sirolimusu, ewerolimusu, etanerceptu lub infliksymabu w subpopulacji pacjentów z ostrą GvHD oraz fotoferezy pozaustrojowej, metotreksatu, mykofenolanu mofetylu, sirolimusu, ewerolimusu, imatynibu, ibrutynibu lub rytuksymabu w subpopulacji pacjentów z przewlekłą GvHD (C);
- w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a komparatorami w zakresie: prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie, związanego z tym punktem końcowym przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival*; OS) oraz ryzyka występowania pozostałych zdarzeń związanych z przebiegiem analizowanej choroby (progresja/nawrót nowotworu i transformacja do przewlekłej postaci GvHD lub nawrót przewlekłej postaci GvHD) i zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii [41] (O);
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*; QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*; ICUR) oraz cen progowych ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej „1152.0, Ruksolitynib”, w której wnioskowana technologia jest obecnie refundowana w leczeniu mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej. Przyjęto, że refundacja ruksolitynibu we wnioskowanym

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu ostrej i przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych. Analiza ekonomiczna.



wskazaniu nie spowoduje zmiany limitu w grupie 1152.0 i wszystkie prezentacje wnioskowanej technologii będą miały limit finansowania na poziomie własnych cen hurtowych brutto (limit wyznaczany przez prezentację zawierającą 56 tabletek po 5 mg substancji czynnej). [REDACTED]

Zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie jako lek stosowany w programie lekowym.

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i z pominięciem proponowanego RSS dla wnioskowanej technologii. [REDACTED]

Koszt leków refundowanych w Polsce określono na poziomie: średniego kosztu w Polsce w listopadzie 2022 roku [86] (dane dostępne lutym 2023 roku) lub średniego kosztu w I połowie 2022 roku [134], [135] w przypadku leków szpitalnych oraz aktualnych cen wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] w przypadku leków nabywanych w aptece.

Wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Tym samym pacjenci z analizowanej populacji nie mają możliwości stosowania ruksolitynibu. W opracowaniu uwzględniono najlepsze dostępne leczenie (BAT) jako komparator. [REDACTED]

[REDACTED] w analizie podstawowej uwzględniono schematy leczenia stosowane w grupie kontrolnej badań REACH 2 i REACH 3, z różnicą dotyczącą tylko braku przeszczepu mezenchymalnych komórek macierzystych jako leczenia ostrej postaci GvHD [REDACTED]

[REDACTED] W analizie wrażliwości uwzględniono odsetki wykorzystania poszczególnych opcji leczenia w obrębie BAT na podstawie opinii ekspertów klinicznych z Polski.

Za wyjątkiem globuliny antytymocytarnej, której zużycie w analizie podstawowej określono na poziomie zużycia świadczeń o kodzie 5.52.01.0001461 („ostre sterydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu”) [68] rozliczanych co 2 tygodnie oraz fotoforezy pozaustrojowej przeprowadzanej w Polsce [REDACTED] zużycie pozostałych opcji terapeutycznych BAT określono na podstawie zużycia obserwowanego w badaniach REACH 2 i REACH 3 (dane niepublikowane dostarczone wraz z modelami Wnioskodawcy). Uwzględnione dawkowanie i częstotliwość zabiegów zgodne były z opublikowanymi informacjami w tym zakresie [76]-[82], [87]-[89].

Niektóre z uwzględnionych opcji terapeutycznych BAT (rytuksymab, ibrutynib, imatynib, infliksymab, etanercept, globulina antytymocytarna) są pośrednio finansowane ze środków publicznych wśród pacjentów z analizowanej populacji (w ramach świadczeń szpitalnych) lub bezpośrednio finansowane za zgodą płatnika. W analizie podstawowej uwzględniono koszt tych opcji terapeutycznych na poziomie kosztu odpowiednich świadczeń szpitalnych (5.52.01.0001461 w przypadku globuliny antytymocytarnej) lub średniego kosztu leków przy ogólnodostępnych sposobach finansowania (programy lekowe dla pacjentów z innymi chorobami niż GvHD lub chemioterapia w przypadku: rytuksymabu, ibrutynibu, imatynibu, infliksymabu, etanerceptu).

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy: płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz świadczeniobiorcy).

Ustalono, że wyniki analizy z obydwu perspektyw są tożsame. Zidentyfikowane kategorie kosztu różniące porównywane opcje terapeutyczne z perspektywy świadczeniobiorcy nie wpływają istotnie na wyniki analizy o czym świadczą wyniki analizy wrażliwości (scenariusz SA02).

Horyzont czasowy analizy kosztów-użyteczności ustalono na poziomie 15 lat w przypadku oceny ostrej postaci GvHD oraz 30 lat w przypadku oceny przewlekłej postaci GvHD. Są to okresy odpowiadające oczekiwanej długości życia pacjentów z analizowanej populacji określonej na podstawie wyników modelowania (w ramach tych horyzontów czasowych większość pacjentów umiera).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego [41].

W opracowaniu zaadaptowano modele Wnioskodawcy przygotowane na potrzeby ubiegania się o refundację w krajach europejskich i w Kanadzie. Modele zostały dostosowane do warunków polskich poprzez przystosowanie raportowania wyników do wymogów obowiązujących w Polsce oraz uwzględnienie danych kosztowych i założeń modelowania odzwierciedlających warunki polskie (np. wysokość stóp dyskontowych, koszty jednostkowe leków). W niniejszym opracowaniu uwzględniono modele zmodyfikowane w oparciu o komentarze ekspertów oceniających wniosek refundacyjny przygotowany w warunkach kanadyjskich.

Zestawiono koszty i konsekwencje stosowania porównywanych technologii w dożywnym horyzoncie czasowym. Przeprowadzono analizę inkrementalną z kalkulacją inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności. Określone współczynniki porównano z progiem opłacalności wynoszącym 175 926 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2018 – 2020).

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono jednokierunkową, wielokierunkową oraz wartości skrajnych analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania. Zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum – maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI. Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości umożliwiającą ocenę zakresu zmienności punktów końcowych analizy ekonomicznej z wykorzystaniem metod nieparametrycznych.

WYNIKI I WNIOSKI

W ramach analizy ekonomicznej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu choroby przeszczep przeciw gospodarzowi wśród pacjentów w wieku 12 lat i starszych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie kortykosteroidami w horyzoncie trwania życia (15 lat w przypadku ostrej GvHD oraz 40 lat w przypadku przewlekłej GvHD) jest (wartości zdyskontowane):

Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności określono na poziomie:

Wszystkie przedstawione powyżej inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności były niższe od przyjętego progu opłacalności (175 926 PLN za dodatkowy QALY).

Dodatkowo wykazano, że w subpopulacji pacjentów z ostrą GvHD i przy uwzględnieniu RSS wnioskowana technologia dominuje nad komparatorami, tj. jest bardziej skuteczna i związana z niższym kosztem od komparatorów.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej.

Wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Jakavi® jest związane z inkrementalnym współczynnikiem kosztów-użyteczności poniżej progu opłacalności w przypadku uwzględnienia proponowanego porozumienia podziału ryzyka (RSS), niezależnie od perspektywy ekonomicznej, czy większości założeń modelu.

Przeprowadzono ogółem 56 scenariuszy analizy wrażliwości:

- w subpopulacji pacjentów z ostrą GvHD: w ramach żadnego scenariusza nie zaobserwowano zmiany wniosków względem analizy podstawowej;
- w subpopulacji pacjentów z przewlekłą GvHD zmianę wniosków względem analizy podstawowej zaobserwowano w przypadku realizacji:
 - 14 scenariuszy w wariancie bez RSS: górnej granicy przedziału ufności parametrów określających wejściowe charakterystyki pacjentów (wiek, masa ciała, powierzchnia ciała, odsetek mężczyzn), modelowania OS dla wszystkich pacjentów niezależnie od statusu odpowiedzi na leczenie (osobne modelowanie przy takiej samej funkcji OS dla porównywanych terapii), rozkładów Gompertz i uogólnionego gamma przy ekstrapolacji OS, skrajnego scenariusza odpowiedzi na leczenie (Jakavi: 95% LCI, BAT: 95% UCI), rozkładów Weibull, Gompertz i gamma przy ekstrapolacji długości trwania odpowiedzi na leczenie ruksolitynibem, rozkładów Gompertz i log-normalnego przy ekstrapolacji długości trwania odpowiedzi na BAT, opcjonalnych wariantów oceny długości stosowania analizowanych opcji terapeutycznych (osobnej ekstrapolacji dla ramion badania REACH 3 i danych Kaplan-Meier z ekstrapolacją trwania leczenia ze względu na status odpowiedzi), zużycia ruksolitynibu i BAT na podstawie median zużycia z badania REACH 3 oraz krótszego horyzontu czasowego na poziomie 5 lat;
 - 1 scenariusza w wariancie z RSS: krótszego horyzontu czasowego na poziomie 5 lat.

Ustalono, że największy wpływ na wysokość inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności miały założenia dotyczące:

- w subpopulacji pacjentów z ostrą GvHD i przy pominięciu RSS: kosztu komparatora (wysokość kosztu fotoferezy pozaustrojowej; oceny kosztu globuliny antytymocytarnej na poziomie zużycia mg), odsetka odpowiedzi na leczenie (skrajne scenariusze), wysokości kosztu standardowej opieki średni lub maksymalny koszt osobodnia pobytu na oddziale intensywnej terapii w miejsce najniższego kosztu), opcjonalne funkcje i metody ekstrapolacji długości stosowania porównywanych interwencji i opcjonalne funkcje ekstrapolacji OS;
- w subpopulacji pacjentów z ostrą GvHD i przy uwzględnieniu RSS: kosztu komparatora (wysokość kosztu fotoferezy pozaustrojowej; oceny kosztu globuliny antytymocytarnej na poziomie zużycia mg), wysokości kosztu standardowej opieki (średni lub maksymalny koszt osobodnia pobytu na oddziale intensywnej terapii w miejsce najniższego kosztu) i opcjonalnych założeń dotyczących ekstrapolacji wyników badania REACH 2 (długości stosowania porównywanych interwencji lub modelowania osobno dla porównywanych ramion);
- w subpopulacji pacjentów z przewlekłą GvHD i przy pominięciu RSS: horyzontu czasowego, alternatywnego wariantu modelowania OS (osobne modelowanie dla grup; dane dla wszystkich pacjentów uwzględnione osobno dla porównywanych grup), wejściowych charakterystyk pacjentów, odsetka odpowiedzi na leczenie (skrajne scenariusze), kosztu komparatora (wysokość kosztu fotoferezy pozaustrojowej), opcjonalnych funkcji ekstrapolacji długości trwania odpowiedzi w

porównywanych grupach, opcjonalnych wariantów długości stosowania porównywanych interwencji i opcjonalnych funkcji ekstrapolacji OS;

- w subpopulacji pacjentów z przewlekłą GvHD i przy uwzględnieniu RSS: horyzontu czasowego, kosztu komparatora (wysokość kosztu fotoferezy pozaustrojowej), wariantu modelowania OS (dane dla wszystkich pacjentów uwzględnione osobno dla porównywanych grup), opcjonalnych wariantów długości stosowania porównywanych interwencji, uwzględnienia osobnego modelowania OS w porównywanych grupach i opcjonalnych funkcji ekstrapolacji trwania odpowiedzi.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykazano, że prawdopodobieństwo kosztowej-użyteczności wnioskowanej technologii w leczeniu ostrej GvHD wynosi: 96,6% przy braku realizacji proponowanego porozumienia podziału ryzyka i 99,0% w przypadku uwzględnienia RSS, a prawdopodobieństwo kosztowej-użyteczności wnioskowanej technologii stosowanej w leczeniu przewlekłej GvHD wynosi: 54,3% przy braku realizacji proponowanego porozumienia podziału ryzyka i 87,8% w przypadku uwzględnienia RSS.

Prawdopodobieństwo wyższej skuteczności wnioskowanej technologii względem komparatorów (tj. większej liczby QALY) wyniosło: 99,0% w przypadku ostrej GvHD oraz 96,6% w przypadku ostrej GvHD.

Dostępne dowody naukowe wskazują na poprawę wyników zdrowotnych pacjentów z GvHD w wyniku leczenia ruksolitynibem w miejsce najlepszej dostępnej terapii [41]. Na podstawie wyników badań klinicznych REACH 2 i REACH 3 wykazano, że stosowanie ruksolitynibu w miejsce BAT wiąże się m.in. z: wyższym prawdopodobieństwem odpowiedzi na leczenie (główny punkt końcowy badań), dłuższym przeżyciem wolnym od niepowodzeń leczenia, niższym ryzykiem progresji choroby, wyższą jakością życia oraz dłuższym okresem utrzymania odpowiedzi na leczenie [41].

Wyniki badań REACH 2 i REACH 3 wskazują na nieistotnie różne przeżycie całkowite chorych z porównywanych grup. Niemniej jednak, należy mieć na uwadze, iż dane OS nie były dojrzałe w badaniu REACH 3 (nie osiągnięto mediany OS w żadnej z grup) i dane te stanowiły tylko drugorzędowy punkt końcowy (badania nie zaplanowano na wykrycie różnicy w OS). Co więcej, zjawisko *cross-over* (pacjenci z grupy kontrolnej mogli stosować ruksolitynib w przypadku niepowodzenia BAT) znacznie komplikowało wiarygodną ocenę OS w badaniach.

W badaniu REACH 2, w którym dane OS były bardziej dojrzałe niż w badaniu REACH 3, mediana przeżycia całkowitego była liczbowo dłuższa w grupie leczonej ruksolitynibem. [REDACTED]

Refundacja wnioskowanej technologii zapewni dostępność ruksolitynibu wśród pacjentów z GvHD, co przy uwzględnieniu wyższej skuteczności klinicznej tej opcji terapeutycznej, przełoży się na ogólną poprawę wyników zdrowotnych wśród tych chorych.

W ramach niniejszej analizy ustalono, że przedstawione powyżej korzyści kliniczne stosowania wnioskowanej technologii uzasadniają sugerowany sposób finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych ponieważ wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu będzie opłacalne względem komparatorów, a w przypadku zaakceptowania proponowanego porozumienia podziału ryzyka będzie dominować nad komparatorami wśród pacjentów z ostrą postacią choroby przeszczep przeciw gospodarzowi.

1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu ostrej lub przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych wśród pacjentów w wieku 12 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie kortykosteroidami.

Przedmiotem analizy było rozszerzenie zakresu wskazań objętych refundacją Jakavi® o pacjentów z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi.

2. PROBLEM DECYZYJNY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *Population, Intervention, Comparison, Outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili pacjenci w wieku 12 lat i starsi po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych (allo-HCT, ang. *Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant*), z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD, ang. *Graft-versus-Host Disease*) lub przewlekłą GvHD, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie kortykosteroidami (zgodnie z kryteriami kwalifikacji w ramach proponowanego programu lekowego (P));
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Jakavi® (ruksolitynib) (I);
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem schematów najlepszego dostępnego leczenia (BAT, ang. *Best Available Therapy*), tj. globuliny antytymocytarnej, fotoferezy pozaustrojowej, metotreksatu, mykofenolanu mofetylu, sirolimusu, ewerolimusu, etanerceptu lub infliksymabu w subpopulacji pacjentów z ostrą GvHD oraz fotoferezy pozaustrojowej, metotreksatu, mykofenolanu mofetylu, sirolimusu, ewerolimusu, imatynibu, ibrutynibu lub rytuksymabu w subpopulacji pacjentów z przewlekłą GvHD (C);
- w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a komparatorami w zakresie: prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie, związanego z tym punktem końcowym przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival*; OS) oraz ryzyka występowania pozostałych zdarzeń związanych z przebiegiem analizowanej choroby (progresja/nawrót nowotworu i transformacja do przewlekłej postaci GvHD lub nawrót przewlekłej postaci GvHD) i

zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii [41] (O);

- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*; QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*; ICUR) oraz cen progowych ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

W ramach niniejszej analizy uwzględniono wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród 7 ekspertów klinicznych z Polski. Uwzględnione dane z badania ankietowego przedstawiono w arkuszu „ankiety” modelu BIA; badanie zostało szczegółowo opisane w rozdziale 12.4. niniejszego raportu. Każde odniesienie do opinii ekspertów klinicznych z Polski lub badania ankietowego w tekście niniejszego dokumentu dotyczyć będzie ww. badania ankietowego.

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i z pominięciem proponowanego RSS dla wnioskowanej technologii. [REDACTED]

Przeprowadzona analiza ekonomiczna dotycząca finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzania ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Firma Novartis Poland Sp. z o.o. wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Jakavi® pod postacią tabletek powlekanych po 5, 10, 15 i 20 mg ruksolitynibu w ramach części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych („Leki dostępne w ramach programu lekowego”) umożliwiające stosowanie wnioskowanej technologii wśród pacjentów z GvHD z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie kortykosterydami [37], [40].

Wnioskowana technologia nie jest obecnie finansowana we wnioskowanym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce [37]. Niemniej jednak wnioskowana technologia refundowana jest w leczeniu mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej w ramach programu lekowego (program opisany w załączniku B.81. obwieszczenia Ministra Zdrowia [37]).

Analizowany problem decyzyjny dotyczył rozszerzenia zakresu wskazań, w których wnioskowana technologia jest objęta refundacją. Tym samym, w opracowaniu uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej „1152.0, Ruksolitynib”, w której refundowana jest obecnie wnioskowana technologia.

Na tej podstawie uznano, że refundacja w istniejącej grupie zgodna jest z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30]. Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [30] do wspólnej grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową i zbliżony mechanizm działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane, podobnej skuteczności.

Zapisy art. 15 ust. 2 i 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych odnoszą się do porównania nazwy międzynarodowej, mechanizmu działania, drogi podawania, postaci farmaceutycznej i zbieżności wskazań pomiędzy wnioskowaną technologią a technologią obecną w danej grupie, do której rozważane jest wpisanie wnioskowanej technologii. W przypadku wnioskowanej technologii i tej samej technologii w grupie 1152.0 nie istnieją różnice w: nazwie międzynarodowej, mechanizmie działania, drodze podawania i postaci farmaceutycznej. Różnica dotyczyła wyłącznie wskazania do objęcia refundacją (niniejsza analiza dotyczy rozszerzenia obecnie refundowanego wskazania).

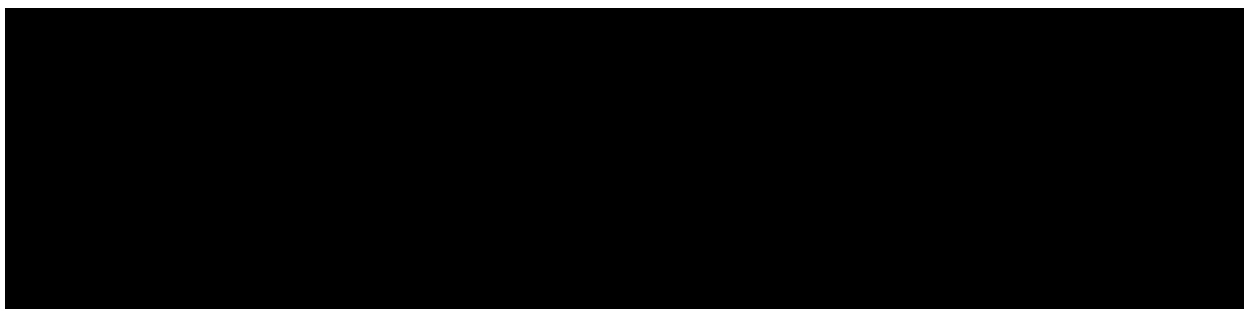
Biorąc pod uwagę brzmienie art. 15 ust. 2 ww. ustawy należy zauważyć, iż odnosi się on do tych samych wskazań lub przeznaczeń leku, natomiast wnioskowane wskazanie refundacyjne leków Jakavi® (GvHD) jest inne niż wskazanie obecnie objęte refundacją (mielofibrozy). Jednak w świetle ustalenia przez Ministra Zdrowia nazwy grupy limitowej nieodnoszącej się do nazwy choroby, a opartej o typ leków, art. 15 ust. 2 należy interpretować właśnie w świetle nazwy nadanej grupie limitowej 1152.0 przez Ministra Zdrowia.

Przyjęto, że kalkulacja limitu finansowania we wnioskowanej grupie limitowej uwzględniać będzie aktualnie obowiązujące zasady w grupie 1152.0. Przyjęto, że refundacja ruksolitynibu we wnioskowanym wskazaniu nie spowoduje zmiany limitu w grupie 1152.0 i wszystkie prezentacje wnioskowanej technologii będą miały limit finansowania na poziomie własnych cen hurtowych brutto

(limit wyznaczany przez prezentację zawierającą 56 tabletek po 5 mg substancji czynnej). Mając na uwadze wykorzystanie we wnioskowanym wskazaniu tylko prezentacji produktu Jakavi[®], zawierających 5 mg lub 10 mg ruksolitynibu w tabletkach [57], przeprowadzono obliczenia uwzględniające liniową zależność kosztu refundacji ruksolitynibu i zawartości substancji czynnej.

Zaobserwowano, że refundacja wnioskowanej technologii w nowej, osobnej grupie limitowej (jako lek innowacyjny, nieposiadający odpowiedników w analizowanym wskazaniu w myśl Ustawy o refundacji [30]) byłaby związana z takimi samymi oficjalnymi cenami i skutkami finansowymi dla płatnika publicznego, jak refundacja wnioskowanej technologii w istniejącej grupie limitowej „1152.0, Ruksolitynib” – w obydwu przypadkach limit finansowania wnioskowanej technologii będzie na poziomie jej ceny hurtowej. Tym samym uznano, że decyzja dotycząca grupy limitowej w ramach sposobu refundacji wnioskowanej technologii nie będzie miała wpływu na wyniki niniejszej analizy i aspekt ten nie był testowany w ramach analizy wrażliwości.

Zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie.



Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów refundacyjnych zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [112].

2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE

Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie produktu leczniczego Jakavi[®] (ruksolitynib) w leczeniu ostrej lub przewlekłej GvHD wśród pacjentów w wieku 12 lat i starszych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie kortykosteroidami [40].

Wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Tym samym pacjenci z analizowanej populacji nie mają możliwości stosowania ruksolitynibu. W opracowaniu uwzględniono najlepsze dostępne leczenie (BAT) jako komparator [40].

██████████ w analizie podstawowej uwzględniono schematy leczenia stosowane w grupie kontrolnej badań REACH 2 i REACH 3, z różnicą dotyczącą tylko braku przeszczepu mezenchymalnych komórek macierzystych jako leczenia ostrej postaci GvHD ██████████

██████████ W analizie wrażliwości uwzględniono odsetki wykorzystania poszczególnych opcji leczenia w obrębie BAT na podstawie opinii ekspertów klinicznych z Polski.

Udział poszczególnych opcji terapeutycznych BAT przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Odsetek wykorzystania schematów BAT.

	Badanie REACH 2/3	% ekspertów wskazujących	Udział, pacjenci	Udział: REACH 2/3*	Udział: praktyka kliniczna**
Ostra GvHD					
Globulina antytymocytarna	13,33%	██████████	20,40%	14,81%	██████████
Fotofereza pozaustrojowa	27,33%		29,00%	30,37%	
Mezenchymalne komórki macierzyste	10,00%		0,25%	0,00%	
Metotreksat	3,33%		1,20%	3,70%	
Mykofenolan mofetylu	16,67%		41,80%	18,52%	
Ewerolimus	1,33%		1,00%	1,48%	
Sirolimus	2,00%		4,20%	2,22%	
Etanercept	14,67%		5,60%	16,30%	
Infliksymab	11,33%		1,60%	12,59%	
Przewlekła GvHD					
Rytuksymab	3,80%	██████████	6,80%	3,80%	██████████
Fotofereza pozaustrojowa	34,81%		47,80%	34,81%	
Imatynib	5,06%		5,00%	5,06%	
Metotreksat	6,33%		9,00%	6,33%	
Mykofenolan mofetylu	22,15%		25,00%	22,15%	
Ewerolimus	3,16%		0,00%	3,16%	
Sirolimus	4,43%		8,00%	4,43%	
Ibrutynib	17,09%		4,40%	17,09%	
Infliksymab	3,16%		0,00%	3,16%	

* analiza podstawowa; ** analiza wrażliwości

Zużycie wnioskowanej technologii określono na podstawie wyników badania REACH 2 (ostra GvHD) i badania REACH 3 (przewlekła GvHD). Jako bezpośrednie dane wejściowe modeli analizy ekonomicznej wykorzystano średnie tygodniowe dawki wnioskowanej technologii oraz długość leczenia na podstawie estymatorów Kaplan-Meier czasu przeżycia na leczeniu (szczegóły w arkuszach „DoT” i „JAKAVI Dosing”

modeli analiz ekonomicznych). Uwzględniono dawkowanie ruksolitynibu oraz kryteria kontynuacji leczenia zgodne z zalecanym schematem dawkowania wnioskowanej technologii w leczeniu GvHD [57] oraz zapisami proponowanego programu lekowego [40].

Za wyjątkiem globuliny antytymocytarnej, której zużycie w analizie podstawowej określono na poziomie zużycia świadczeń o kodzie 5.52.01.0001461 („ostre sterydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu”) [68] rozliczanych co 2 tygodnie oraz fotoforezy pozaustrojowej przeprowadzanej w Polsce [redacted] zużycie pozostałych opcji terapeutycznych BAT określono na podstawie zużycia obserwowanego w badaniach REACH 2 i REACH 3 (dane niepublikowane dostarczone wraz z modelami Wnioskodawcy). Uwzględnione dawkowanie i częstotliwość zabiegów zgodne były z opublikowanymi informacjami w tym zakresie [76]-[82], [87]-[89].

Dodatkowe informacje na temat dawek i długości stosowania porównywanych interwencji przedstawiono w rozdziale 3.5.2. niniejszego opracowania.

Szczegóły dotyczące wnioskowanej technologii i wyboru komparatorów przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Analizie problemu decyzyjnego [40].

2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

Zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Jakavi® obejmują:

- leczenie 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 (wskazanie numer 1 – nieobjęte wnioskiem, obecnie objęte refundacją [37]);
- leczenie dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem (wskazanie numer 2 – nieobjęte niniejszym wnioskiem, stanowiące przedmiot innego wniosku o refundację);
- leczenie pacjentów w wieku 12 lat i starszych z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie kortykosteroidami lub innymi rodzajami leczenia układowego (wskazanie numer 3 – wnioskowane wskazanie) [57].

Niniejsza analiza dotyczy pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana w ramach wskazania 3., dlatego nie przedstawiano oszacowań populacyjnych odnoszących się do pozostałych wskazań. Rozbieżności pomiędzy zarejestrowanym a wnioskowanym wskazaniem dotyczą wyłącznie definicji poprzedniej terapii cechującej się niewystarczającą odpowiedzią – zarejestrowane wskazanie obejmuje kortykosteroidy lub inne rodzaje leczenia układowego, podczas gdy wnioskowane wskazanie definiuje wyłącznie niewystarczającą odpowiedź na kortykosteroidy, zgodnie z założeniami badań REACH 2 i REACH 3. Mając na uwadze, iż kortykosteroidy stanowią pierwszą linię leczenia u zdecydowanej większości pacjentów z GvHD, nie należy oczekiwać różnicy w liczebności populacji wynikającej z innego brzmienia wnioskowanego wskazania.

W opracowaniu uwzględniono charakterystyki i wyniki zdrowotne pacjentów zgodne z założeniami i wynikami modeli ekonomicznych Wnioskodawcy.

Uwzględniono dane dotyczące uczestników badań rejestracyjnych o akronimach REACH 2 i REACH 3. Mając na uwadze międzynarodowy charakter ww. badań można uznać, że dane z tych badań odzwierciedlają charakter docelowej populacji dla wnioskowanej technologii.

Charakterystyki pacjentów wpływające na wyniki analizy przedstawiono poniżej.

Tabela 2. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji (dane z publikacji [101], [102] lub niepublikowane dane dostarczone wraz z modelami analiz ekonomicznych).

	Ostra GvHD	Przewlekła GvHD
Średnia masa ciała (kg)		
Średnia powierzchnia ciała (m ²)		
Średni wiek w latach		
Odsetek mężczyzn (%)		

2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH

Na podstawie wyników przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o. o. przeglądu systematycznego badań klinicznych i opracowań wtórnych [41] ustalono, że porównywane opcje leczenia różnią się skutecznością kliniczną.

Na podstawie wyników badań klinicznych REACH 2 i REACH 3 wykazano, że stosowanie ruksolitynibu w miejsce BAT wiąże się m.in. z:

- wyższym prawdopodobieństwem odpowiedzi na leczenie (główny punkt końcowy badań);
- dłuższym przeżyciem wolnym od niepowodzeń leczenia;
- niższym ryzykiem progresji choroby;
- wyższą jakością życia;

- dłuższym okresem utrzymania odpowiedzi na leczenie [41].

Wyniki badań REACH 2 i REACH 3 wskazują na nieistotnie różne przeżycie całkowite chorych z porównywanych grup. Niemniej jednak, należy mieć na uwadze, iż dane OS nie były dojrzałe w badaniu REACH 3 (nie osiągnięto mediany OS w żadnej z grup) i dane te stanowiły tylko drugorzędowy punkt końcowy (badania nie zaplanowano na wykrycie różnicy w OS). Co więcej, zjawisko *cross-over* (pacjenci z grupy kontrolnej mogli stosować ruksolitynib w przypadku niepowodzenia BAT) znacznie komplikowało wiarygodną ocenę OS w badaniach.

W badaniu REACH 2, w którym dane OS były bardziej dojrzałe niż w badaniu REACH 3, mediana przeżycia całkowitego była liczbowo dłuższa w grupie leczonej ruksolitynibem. [REDACTED]

Zidentyfikowane źródła danych klinicznych o niższej wiarygodności potwierdziły skuteczność i zadowalający profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii [41].

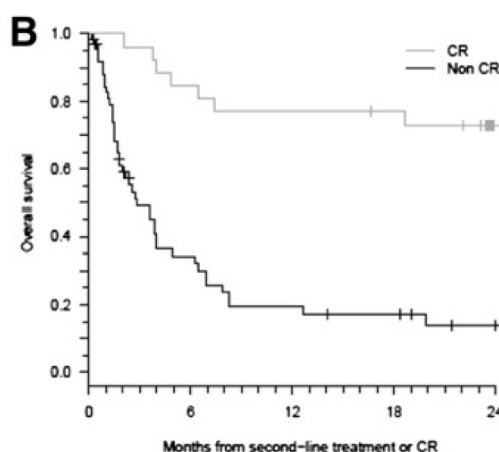
W opracowaniu uwzględniono źródła danych cechujące się najwyższą wiarygodnością – wyniki randomizowanych, prospektywnych badań klinicznych REACH 2 i REACH 3 porównujących wnioskowaną technologię z BAT. Wykorzystano modele analiz ekonomicznych Wnioskodawcy opracowanych na podstawie indywidualnych danych klinicznych pacjentów włączonych do ww. badań.

Mając na uwadze ograniczone informacje na temat długoterminowych efektów klinicznych stosowania porównywanych opcji terapeutycznych, w analizie uwzględniono główny punkt końcowy badań klinicznych REACH 2 i REACH 3 jako determinant skuteczności porównywanych interwencji, wpływający na długoterminowe prognozy zdrowotne analizowanych pacjentów. Pominięto tym samym potencjalne dodatkowe efekty kliniczne wnioskowanej technologii nie związane z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie. Co więcej, w analizie podstawowej uwzględniono długoterminowe efekty kliniczne zależne tylko od odpowiedzi na leczenie (np. OS, jakość życia, zasoby medyczne zużywane w trakcie standardowej opieki medycznej nad pacjentami z GvHD), które zostały określone na podstawie danych pacjentów z obydwu ramion badań REACH 2 i REACH 3 (grupowanie pacjentów tylko ze względu na status odpowiedzi; z pominięciem ramienia badania). Takie podejście wydaje się wysoce konserwatywne (zaniżające dodatkowy efekt kliniczny wnioskowanej technologii) jeżeli weźmie się pod uwagę fakt, iż liczba pacjentów z odpowiedzią na leczenie była istotnie wyższa po zastosowaniu ruksolitynibu niż po zastosowaniu BAT (tj. długoterminowe prognozy zdrowotne w grupie BAT mogą być częściowo zawyżone o dodatkowy efekt kliniczny ruksolitynibu). Niemniej jednak, brak dojrzałości danych z badań

klinicznych w długoterminowej perspektywie czasowej podyktował uwzględnienie tak konserwatywnego podejścia analitycznego.

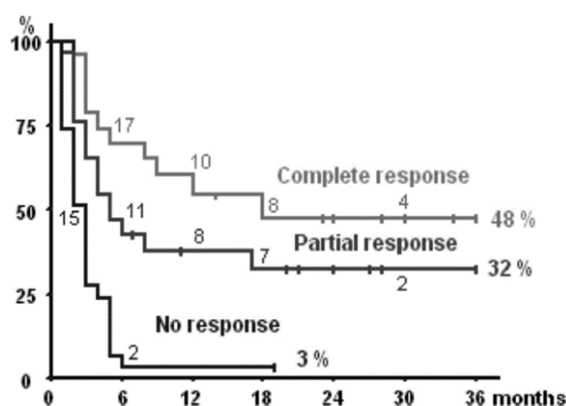
Pomimo wynikającego z projektu badań braku jednoznacznego potwierdzenia wpływu wnioskowanej technologii na przeżycie całkowite pacjentów z OS, dostępne dane kliniczne potwierdzają, że odpowiedź na leczenie jest istotnym czynnikiem predykcyjnym przeżycia całkowitego zarówno pacjentów z ostrą GvHD jak i pacjentów z przewlekłą GvHD.

W jednośrodkowym badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym we Francji przez Xhaard i wsp. [113] oceniono przeżycie 93 kolejnych pacjentów z ostrą GvHD leczonych mykofenolanem mofetylu (56%), etanerceptem (23%) lub inolimomabem (22%) w latach 1999-2010 (na podstawie polityki leczenia GvHD, w ośrodku stosowano mykofenolanu mofetylu w latach 1999-2003, a od 2004 r. stosowano etanercept lub inolimomab). Pacjenci, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź na leczenie drugiej linii, mieli znacznie lepsze wskaźniki przeżycia niż ci, którzy nie osiągnęli pełnej odpowiedzi (rysunek poniżej).



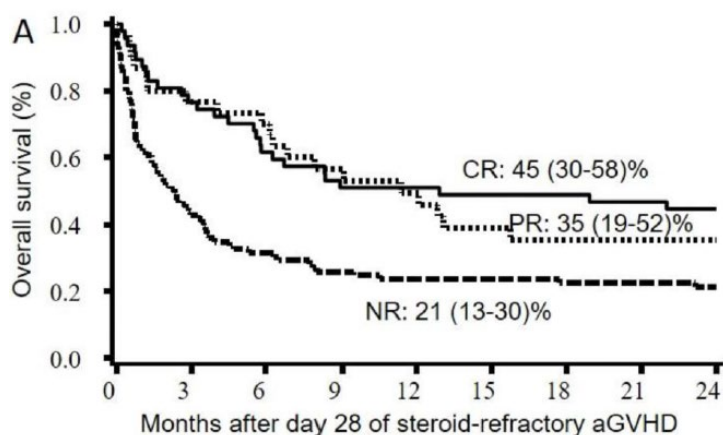
Rysunek 1. Przeżycie całkowite (OS) pacjentów z ostrą GvHD z całkowitą odpowiedzią i bez całkowitej odpowiedzi na leczenie II linii w badaniu [113].

Podobnie, w wielośrodkowym retrospektywnym badaniu przeprowadzonym we Francji, Hiszpanii i Niemczech, obejmującym 85 pacjentów leczonych inolimomabem w latach 1998-2002 [114], wykazano, że OS był istotnie skorelowany z odpowiedzią na leczenie ($p = 0,000021$; rysunek poniżej).



Rysunek 2. Zależne od odpowiedzi na leczenie całkowite przeżycie (OS) pacjentów z ostrą GvHD po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami [114].

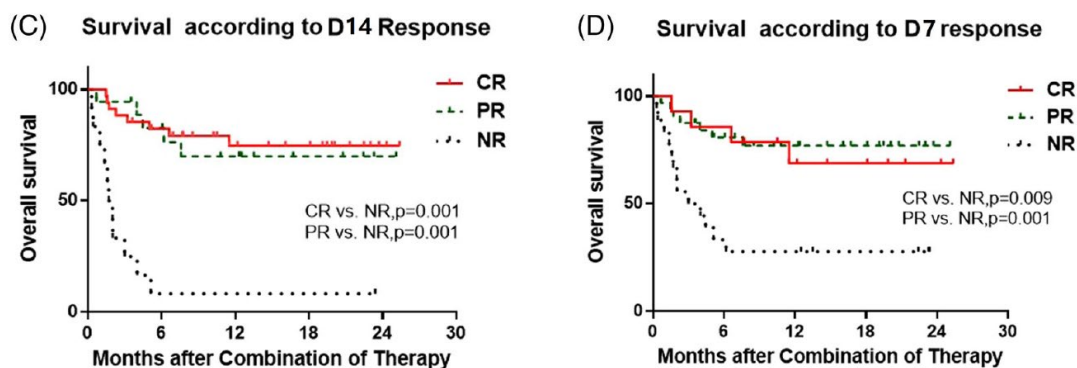
Dodatkowo, Rashidi i wsp. 2019 [115] zbadał zależność OS od odpowiedzi na leczenie interwencjami uwzględnionymi w BAT badania REACH 2 u pacjentów z ostrą GvHD. Dwuletnie wskaźniki OS były najwyższe u osób z całkowitą odpowiedzią, następnie u osób z częściową odpowiedzią, a osoby nieodpowiadające na leczenie miały najniższy OS (rysunek poniżej). W badaniu tym oceniono odpowiedź po 28 dniach leczenia, czyli tak jak w badaniu rejestracyjnym dla wnioskowanej technologii – badaniu REACH 2.



Rysunek 3. Zależne od odpowiedzi na leczenie przeżycie całkowite (OS) pacjentów z ostrą GvHD po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami w badaniu [115].

Zidentyfikowano także prospektywne, otwarte, jednoramienne badanie ruksolitynibu w skojarzeniu z etanerceptem u 64 pacjentów z ostrą GvHD stopnia III-IV z Chinach [116]. W badaniu tym stwierdzono, że odpowiedź na to skojarzone leczenie w 7. i 14. dniu była czynnikiem predykcyjnym dłuższego OS. Pacjenci z całkowitą lub częściową odpowiedzią w 7. dniu mieli istotnie dłuższy OS niż pacjenci bez odpowiedzi (jednoroczny OS: 68,8% vs 76,9% vs 27,8%, $p < 0,01$). Podobnie pacjenci, którzy osiągnęli całkowitą lub częściową odpowiedź w 14. dniu, mieli istotnie dłuższe przeżycie niż pacjenci bez odpowiedzi (jednoroczny OS: 74,7% vs 69,9% vs 8,3%, $p < 0,01$). W ramach regresji z wykorzystaniem

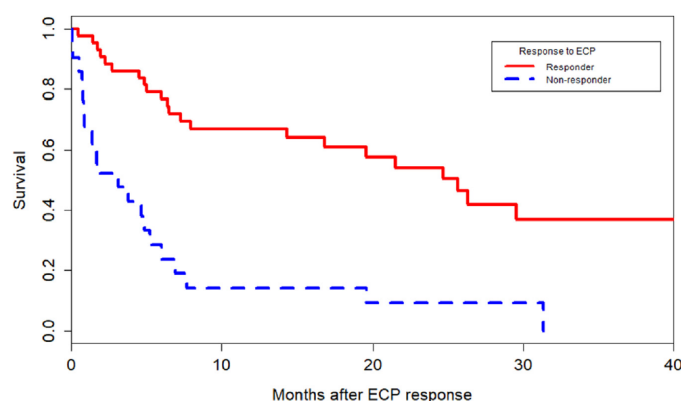
modelu Cox'a autorzy zidentyfikowali uzyskanie pełnej odpowiedzi w dniu 14. jako korzystny niezależny czynnik prognostyczny OS u wszystkich pacjentów (OR = 0,14; 95% CI, 0,04 do 0,47; P = 0,001) [116].



Rysunek 4. Zależne od odpowiedzi na leczenie całkowite przeżycie (OS) pacjentów z ostrą GvHD po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami w badaniu [116].

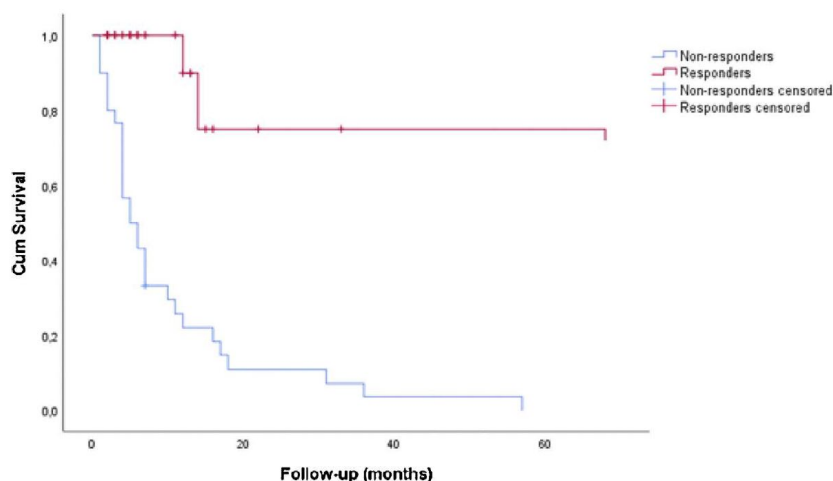
Korelację uzyskania odpowiedzi na leczenie z dłuższym OS potwierdzono także w innych retrospektywnych badaniach oceniających efekty kliniczne fotoferezy pozaustrojowej wśród pacjentów z ostrą GvHD po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami [117]-[119].

Badanie [117], w którym oceniano efekty kliniczne fotoferezy pozaustrojowej w leczeniu ostrej GvHD w kohorcie 65 pacjentów z 7 ośrodków transplantacyjnych z Hiszpanii, wykazało, że pacjenci, którzy osiągnęli ogólną odpowiedź w 28. dniu leczenia, mieli istotnie dłuższe OS w porównaniu z pacjentami nieodpowiadającymi na leczenie (HR = 4,26; P < 0,0001). W tym badaniu mediana OS wyniosła 15,8 miesiąca wśród pacjentów z całkowitą odpowiedzią w porównaniu do 3,1 miesiąca u pacjentów bez odpowiedzi (rysunek poniżej).



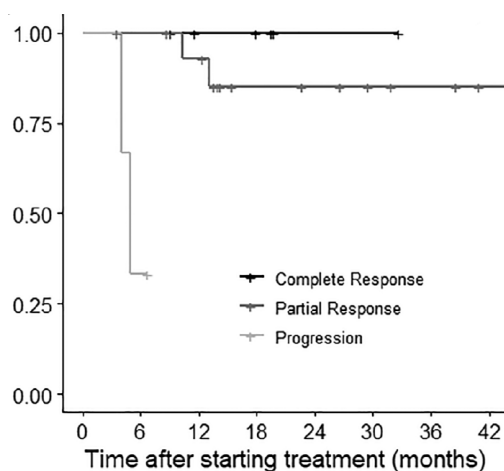
Rysunek 5. Zależne od odpowiedzi na leczenie całkowite przeżycie (OS) pacjentów z ostrą GvHD po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami w badaniu [117].

W badaniu 75 pacjentów z ostrą GvHD po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami, z 4 ośrodków transplantacyjnych w Turcji [118] stwierdzono, że pacjenci z ogólną odpowiedzią mieli przewagę w zakresie przeżycia w porównaniu z pacjentami bez odpowiedzi (mediana OS: 68 miesięcy vs 5 miesięcy), a wieloczynnikowe modele regresji wykazały, że brak odpowiedzi na leczenie był czynnikiem prognostycznym krótszego OS.



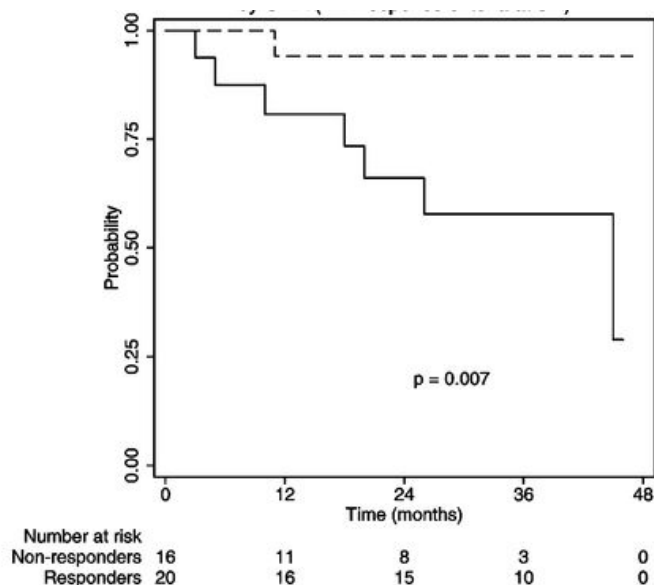
Rysunek 6. Zależne od odpowiedzi na leczenie całkowite przeżycie (OS) pacjentów z ostrą GvHD po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami w badaniu [118].

W mniejszym badaniu [119], w którym zbadano 37 pacjentów leczonych w 5 hiszpańskich ośrodkach, stwierdzono, że pacjenci, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź po 28 dniach leczenia mieli dłuższe OS (mediana ponad 47 miesięcy) w porównaniu z pacjentami, którzy osiągnęli częściową odpowiedź lub brak odpowiedzi (mediana 12,3 miesiąca; $P = 0,031$; rysunek poniżej).



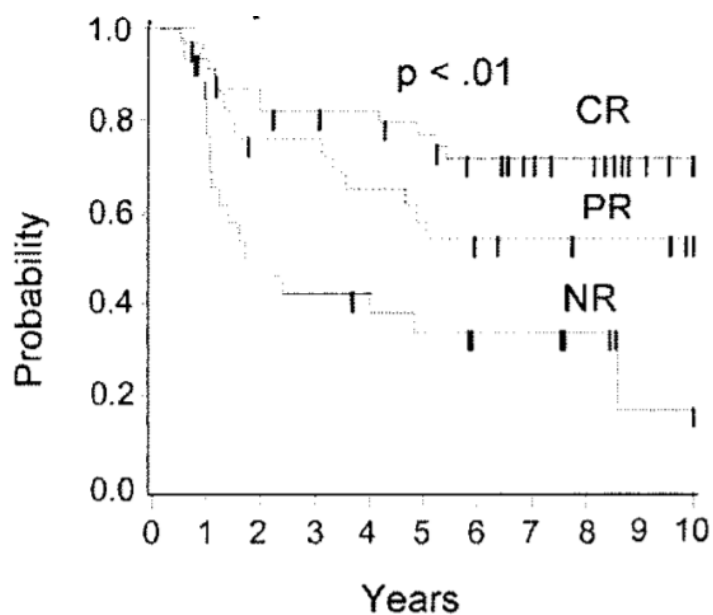
Rysunek 7. Zależne od odpowiedzi na leczenie całkowite przeżycie (OS) pacjentów z ostrą GvHD po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami w badaniu [119].

Odpowiedź na leczenie jest również czynnikiem predykcyjnym OS wśród pacjentów z przewlekłą GvHD. Prospektywne badanie II fazy oceniające efekty leczenia imatynibem pacjentów z przewlekłą GvHD po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami [120] wykazało, że ogólna odpowiedź na leczenie po 6 miesiącach jest istotnym czynnikiem prognostycznym OS. Wśród 36 pacjentów, którzy żyli po 6 miesiącach, 46-miesięczny wskaźnik OS był istotnie wyższy u pacjentów z odpowiedzią w porównaniu z pacjentami nieodpowiadającymi na leczenie (94% vs 58%; rysunek poniżej) [120].



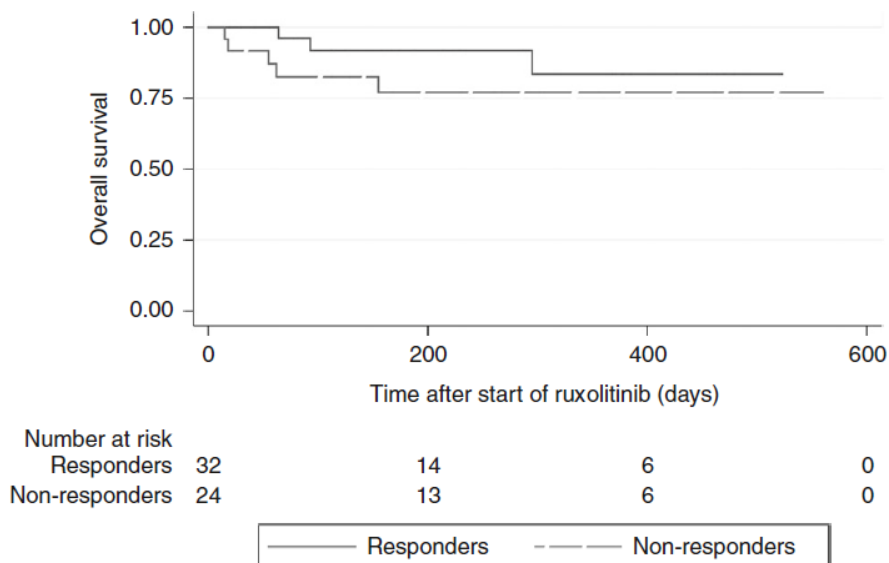
Rysunek 8. Zależne od odpowiedzi na leczenie całkowite przeżycie (OS) pacjentów z przewlekłą GvHD po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami w badaniu [120].

W innym prospektywnym badaniu kohortowym, uwzględniającym 159 pacjentów z przewlekłą GvHD leczonych m.in. kortykosteroidami i lekami immunosupresyjnymi stwierdzono, że wśród pacjentów, którzy przeżyli ≥ 6 miesięcy, OS malał w następującej kolejności: całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź i brak odpowiedzi. Częściowa odpowiedź i brak odpowiedzi były istotnym czynnikiem predykcyjnym wyższego ryzyka zgonu w analizie wieloczynnikowej – zaobserwowano 2,5-krotny wzrost ryzyka zgonu wśród pacjentów z częściową odpowiedzią (95% CI, 1,1 do 6,1; $P = 0,04$) oraz 4,5-krotny wzrost wśród pacjentów bez odpowiedzi na leczenie (95% CI, 1,9 do 10,5; $P = 0,0006$) [121].



Rysunek 9. Zależne od odpowiedzi na leczenie całkowite przeżycie (OS) pacjentów z przewlekłą GvHD w badaniu [121].

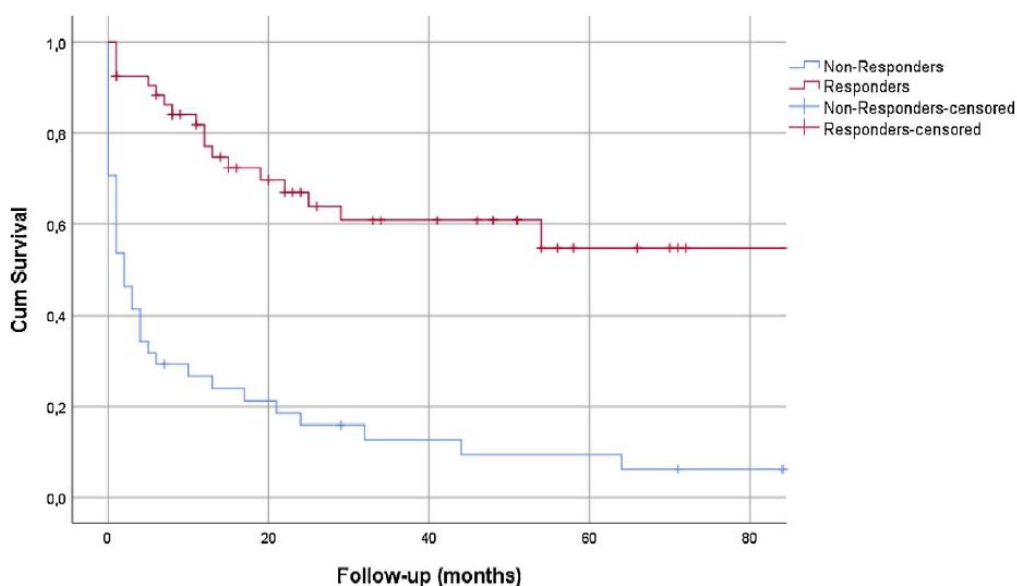
Przeprowadzone w Hiszpanii, retrospektywne, wieloośrodkowe badanie [122] oceniło efekty ruksolitynibu wśród 56 pacjentów z przewlekłą GvHD po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami. W badaniu tym stwierdzono, że OS po 1 roku od rozpoczęcia leczenia ruksolitynibem wyniosło 83% u pacjentów z odpowiedzią, w porównaniu z OS równym 76% u pacjentów nieodpowiadających na leczenie. Niemniej jednak, w badaniu uwzględniono najlepszą uzyskaną odpowiedź jako czynnik predykcji OS (rysunek poniżej).



Rysunek 10. Zależne od odpowiedzi na leczenie całkowite przeżycie (OS) pacjentów z przewlekłą GvHD po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami w badaniu [122].

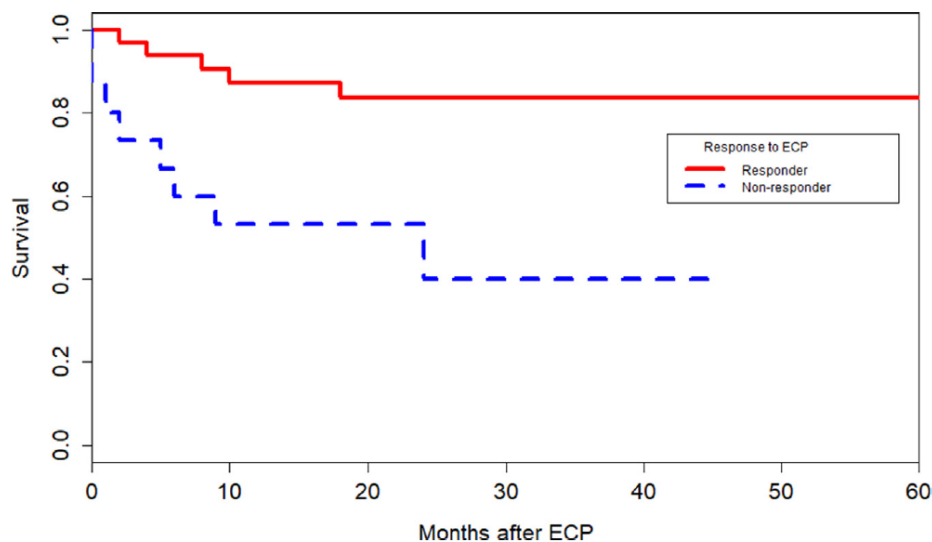
Korelację uzyskania odpowiedzi na leczenie z dłuższym OS potwierdzono także w innych retrospektywnych badaniach oceniających efekty kliniczne fotoferezy pozaustrojowej wśród pacjentów z przewlekłą GvHD po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami [117], [119], [123], [124]. Niemniej jednak, w badaniach tych uwzględniono różne definicje odpowiedzi oraz moment jej oceny.

Badanie 100 pacjentów z przewlekłą GvHD po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami z Turcji, którzy otrzymali fotoferezę pozaustrojową [123], wykazało, że uzyskanie odpowiedzi było istotnym czynnikiem predykcyjnym dłuższego OS (mediana OS wynosiła 91 miesięcy dla pacjentów z odpowiedzią i tylko 2 miesiące dla osób nieodpowiadających na leczenie; rysunek poniżej).



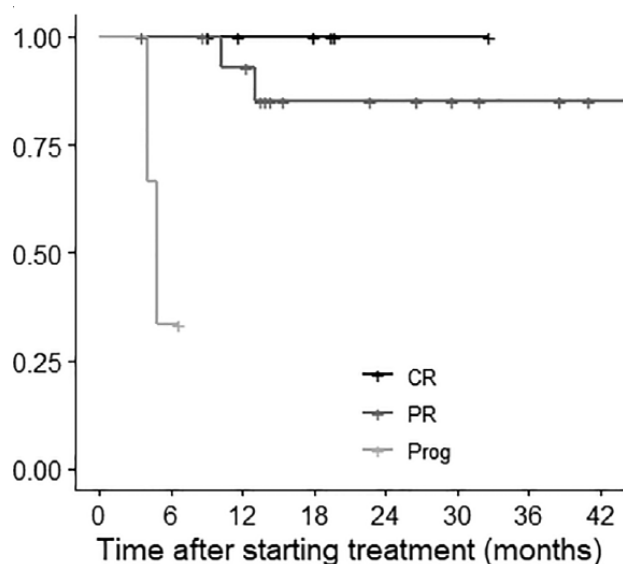
Rysunek 11. Zależne od odpowiedzi na leczenie całkowite przeżycie (OS) pacjentów z przewlekłą GvHD po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami w badaniu [123].

W badaniu [117], w kohorcie 48 pacjentów z wielu ośrodków z Hiszpanii, stwierdzono, że pacjenci odpowiadający na leczenie mieli znacznie dłuższy OS w porównaniu z pacjentami nieodpowiadającymi na leczenie (HR = 4,8; P = 0,003). W tym badaniu mediana OS nie została osiągnięta u pacjentów z odpowiedzią, a wyniosła 24 miesiące u pacjentów nieodpowiadających na leczenie (rysunek poniżej).



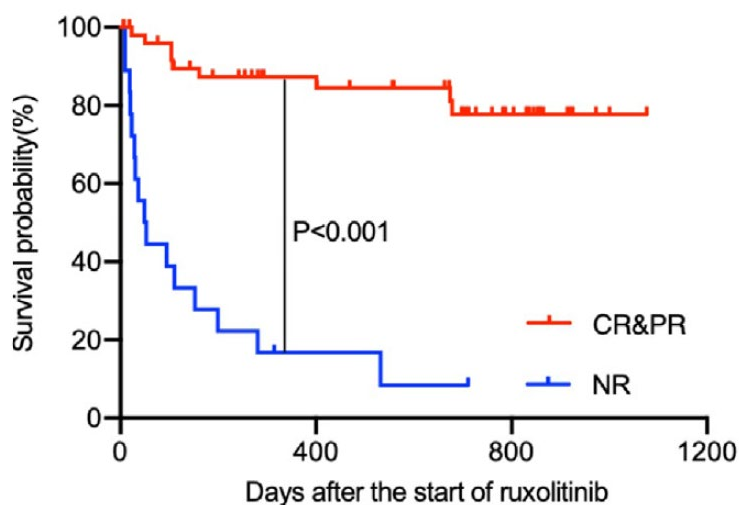
Rysunek 12. Zależne od odpowiedzi na leczenie całkowite przeżycie (OS) pacjentów z przewlekłą GvHD po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami w badaniu [117].

W mniejszym badaniu, 25 pacjentów 5 hiszpańskich ośrodków [119] stwierdzono, że pacjenci, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź na leczenie mieli dłuższe OS w porównaniu z pacjentami, którzy osiągnęli częściową odpowiedź lub brak odpowiedzi ($P = 0,031$; rysunek poniżej).



Rysunek 13. Zależne od odpowiedzi na leczenie całkowite przeżycie (OS) pacjentów z przewlekłą GvHD po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami w badaniu [119].

Zidentyfikowano także retrospektywne badanie ruksolitynibu w leczeniu przewlekłej GvHD po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami u 70 pacjentów z Chin [124]. Pacjenci, którzy osiągnęli całkowitą lub częściową odpowiedź w 24 tygodniu od rozpoczęcia leczenia ruksolitynibem, mieli istotnie wyższy roczny wskaźnik OS (84,5%; 95% CI, 73,9%-95,1%) niż pacjenci bez odpowiedzi (16,7%; 95% CI, 0%; $P < 0,001$; rysunek poniżej).



Rysunek 14. Zależne od odpowiedzi na leczenie całkowite przeżycie (OS) pacjentów z przewlekłą GvHD po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami w badaniu [124].

Przedstawione powyżej wyniki prospektywnych i retrospektywnych badań pacjentów z GvHD dostarczają dowodów na korelację wystąpienia odpowiedzi na leczenie z poprawą długoterminowego OS, co potwierdza przeprowadzenie modelowania, którego podstawowym determinantem różnic w skuteczności klinicznej porównywanych interwencji jest ogólna odpowiedź na leczenie.

W analizie uwzględniono również możliwość występowania komplikacji choroby i zdarzenia niepożądane najczęściej związane z leczeniem GvHD.

Szczegóły na temat wartości parametrów dotyczących skuteczności porównywanych interwencji przedstawiono w rozdziale 3.5. niniejszego opracowania

3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ

3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA

Strategia analityczna niniejszego opracowania uwzględnia wykonanie analizy ekonomicznej w oparciu o przeprowadzony *de novo* przegląd systematyczny medycznych baz danych, w celu określenia efektywności analizowanej interwencji.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych, przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. [41].

W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych, zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych [41].

Ocena wiarygodności danych klinicznych została przeprowadzona zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. *Evidence-Based Medicine*) [4].

W opracowaniu zaadaptowano modele Wnioskodawcy przygotowane na potrzeby ubiegania się o refundację w krajach europejskich i w Kanadzie. Modele zostały dostosowane do warunków polskich poprzez przystosowanie raportowania wyników do wymogów obowiązujących w Polsce oraz uwzględnienie danych kosztowych i założeń modelowania odzwierciedlających warunki polskie (np. wysokość stóp dyskontowych, koszty jednostkowe leków). W niniejszym opracowaniu uwzględniono modele zmodyfikowane w oparciu o komentarze ekspertów oceniających wnioski refundacyjny przygotowany w warunkach kanadyjskich.

Z niniejszym opracowaniem dostarczono 3 modele w skoroszytach MS Excel: model analizy ekonomicznej dla subpopulacji pacjentów z ostrą GvHD, model analizy ekonomicznej dla subpopulacji pacjentów z przewlekłą GvHD oraz model analizy wpływu na budżet (ang. *Budget Impact Analysis; BIA*) i analizy racjonalizacyjnej (tzw. model BIA).

Kalkulacja kosztów jednostkowych i założeń analiz znajduje się w arkuszach „PL_data” i „ankiety” modelu BIA; w modelach analiz ekonomicznych arkusz „PL_data” uwzględnia wyłącznie wypadkowe koszty jednostkowe skopiowane z arkusza „PL_data” modelu BIA.

W modelach analiz ekonomicznych znajdują się również arkusze z wynikami modeli analizy ekonomicznej, wykorzystywanymi w analizie wpływu na budżet (arkusze „Do_BIA” modeli analiz ekonomicznych, które skopiowano do arkusza „Dane_modeleCUA” modelu BIA).

Wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [34], [35].

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz
- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W opracowaniu pominięto perspektywę społeczną, gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich mogących mieć znaczenie przy ocenie zasadności ekonomicznej stosowania wnioskowanej technologii w miejsce komparatorów nie zostały zmierzone w warunkach polskich (brak badań oceniających m.in. koszty pośrednie GvHD w Polsce).

Z uwagi na bardzo zbliżone wyniki analizy kosztów z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej w analizie podstawowej przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej uwzględniające koszty z perspektywy płatnika publicznego. Wariant odzwierciedla wyniki z obydwu perspektyw. Zidentyfikowane kategorie kosztu różniącego porównywane opcje terapeutyczne z perspektywy świadczeniobiorcy (por. rozdział 3.6.) nie wpływają istotnie na wyniki analizy, o czym świadczą wyniki analizy wrażliwości (scenariusz SA02).

3.3. HORYZONT CZASOWY

Wnioskowana technologia jest stosowana wśród pacjentów z analizowanej populacji do zgonu lub do zaprzestania leczenia z innych powodów (szczegóły w rozdziale 2.2. i Analizie problemu decyzyjnego [40]).

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono różnice w skuteczności klinicznej porównywanych opcji leczenia. Tym samym, horyzont adekwatny do każdego porównania obejmuje okres manifestacji efektów klinicznych wnioskowanej technologii.

Dowody naukowe wskazują, że stosowanie wnioskowanej technologii przekłada się na długoterminowe efekty kliniczne pod postacią przedłużenia przeżycia całkowitego i zwiększenia jakości życia, biorąc pod uwagę bezprecedensowe zwiększenie prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie oraz przedłużenie przeżycia wolnego od niepowodzeń leczenia.

Horyzont czasowy dla rozważanego problemu decyzyjnego obejmuje oczekiwany czas życia pacjentów z analizowanej populacji. Uwzględniono 15-letni horyzont czasowy wśród pacjentów z ostrą GvHD oraz 40-letni horyzont czasowy wśród pacjentów z przewlekłą GvHD. Są to okresy odpowiadające oczekiwanej długości życia pacjentów z analizowanej populacji określonej na podstawie wyników modelowania (w ramach tych horyzontów czasowych większość pacjentów umiera).

Co więcej, uwzględnione horyzonty czasowe są krótsze niż oczekiwana długość życia osoby z populacji ogólnej Polski będącej w wieku najmłodszego uczestnika badań klinicznych REACH 2 [101] i REACH 3 [102] (oczekiwana dalsza długość życia kobiety i mężczyzny w wieku 12 lat wynosi w Polsce odpowiednio 60,98 i 69,04 roku [46]). Aspekt ten zapewnia, że w zadanym horyzoncie czasowym żadna z grup wieku modelowanych kohort pacjentów nie będzie żyła dłużej niż standardowa osoba z populacji generalnej Polski.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono horyzont czasowy wynoszący od 5 lat do maksymalnego technicznego horyzontu czasowego modelu (45 lat dla ostrej GvHD oraz 61 lat dla przewlekłej GvHD).

Horyzont czasowy analizy został ustalony na takim samym poziomie zarówno dla kosztów, jak i dla efektów zdrowotnych.

3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono różnice w efektach zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii i komparatorów. Ustalono, że dodatkowy efekt wnioskowanej technologii obejmuje zwiększenie prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie, wydłużenie okresu skutecznego leczenia i przeżycia całkowitego (por. rozdział 2.4.). Przedstawione efekty dotyczą zarówno zmiany jakości życia chorych jak i przedłużenia życia chorych.

Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych pod postacią lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Przeprowadzono analizę inkrementalną polegającą na ocenie wysokości inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3], jako podstawowe punkty końcowe niniejszej analizy uwzględniono inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności określone dla wyników zdrowotnych pod postacią QALY.

Próg opłacalności ustalono na poziomie 175 926 PLN za dodatkowy QALY (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2018 – 2020) [30], [36].

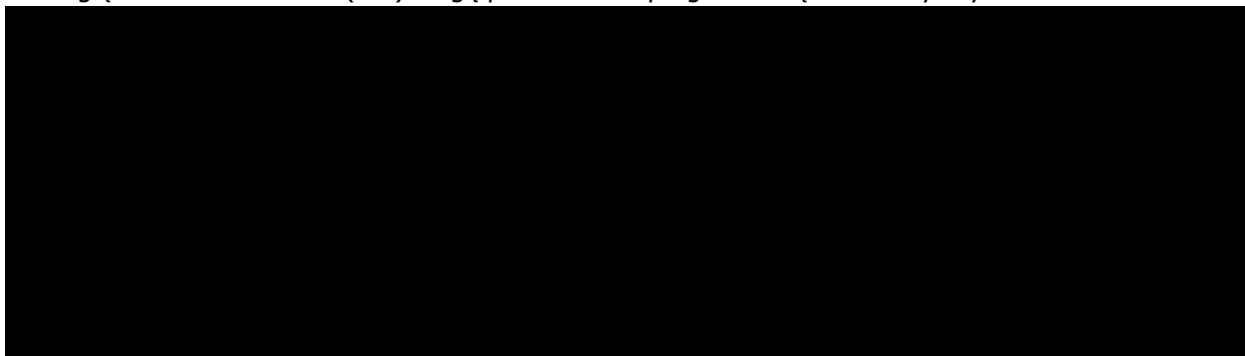
Nie przeprowadzono estymacji bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności, ponieważ na etapie Analizy klinicznej [41] zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne REACH 2 i REACH 3 wskazujące na przewagę wnioskowanej technologii nad BAT.

Na tej podstawie uznano, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30] (nie przedstawiono oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3]).

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono pod postacią:

- zestawienia kosztów-konsekwencji (zgodnie z § 5 ust. 2 pkt 1 rozporządzenia [3]);
- różnicy w kosztach i efektach pomiędzy porównywanymi interwencjami;
- inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (zgodnie z § 5 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia [3]);
- cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

Przy estymacji progowych cen w wariacie bez RSS przedstawiono progowe ceny zbytu netto, które po uwzględnieniu stawki VAT (8%) mogą przedstawiać progowe urzędowe ceny zbytu.



W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie ww. punkty końcowe analizy (w ramach części zasadniczej raportu przedstawiono wnioskowanie z przeprowadzonej analizy wrażliwości oraz diagramy tornado – wszystkie ww. punkty końcowe zostały przedstawione w modelu dołączonym do niniejszego opracowania, w arkuszach „SA_CUA”, „SA_CUA_plot” i „PSA” modeli analiz ekonomicznych oraz w Aneksie).

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 symulacji) przedstawiono z uwzględnieniem:

- estymacji punktowej punktu końcowego analizy (średnia i mediana) i estymacji przedziałowej (95% obustronny przedział ufności i przedział kwartyłowy, ang. *Interquartile Range*; IQR);
- prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest opłacalna względem komparatora.

Przy estymacji przedziałowej zastosowano podejście nieparametryczne polegające na ocenie percentyli zbioru wyników symulacji.

3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

Model Markowa został opracowany w programie Microsoft Excel w celu uchwycenia wszystkich kosztów i wyników zdrowotnych związanych ze stosowaniem ruksolitynibu i BAT w leczeniu pacjentów z GvHD i niewystraczającą odpowiedzią na leczenie kortykosteroidami.

Ze względu na odrębny moment oceny odpowiedzi na leczenia oraz odmienne rokowania chorych, w opracowaniu wykorzystano dwa modele Markowa: jeden dla pacjentów z ostrą GvHD oraz drugi dla pacjentów z przewlekłą GvHD.

Wykorzystano modele Markowa, w których prawdopodobieństwa przejścia między stanami zdrowia zmienia się w czasie w oparciu o parametryczne modele OS, parametryczne modele czasu trwania odpowiedzi oraz parametryczne modele czasu trwania leczenia.

W modelu kohorta pacjentów była przypisywana do leczenia ruksolitynibem lub BAT w punkcie początkowym analizy. Pacjenci w każdej kohorcie rozpoczynają od wyjściowego stanu zdrowia choroby (bazowa choroba), który składa się z serii stanów tunelowych, które tworzą pierwszy etap modelu. Te stany tunelowe zostały uwzględnione w celu dokładnego uchwycenia ryzyka zgonu pacjentów (w oparciu o tygodniowe skumulowane wskaźniki zgonu z badań klinicznych) oraz częstotliwości przerywania leczenia przed momentem oceny odpowiedzi. Model dla ostrej GvHD składał się z 4. tygodniowych stanów tunelowych (ocena odpowiedzi w 28 dniu leczenia), a model dla przewlekłej GvHD składał się z 6. 4-tygodniowych stanów tunelowych (ocena odpowiedzi po około 6 miesiącach, tj. 168 dniu leczenia lub 24 tygodniu).

Po pierwszym etapie modelowania kohorta pacjentów dzielona jest na pacjentów odpowiadających lub pacjentów nieodpowiadających na leczenie.

W modelu dla ostrej GvHD uwzględniono także alternatywny scenariusz zakładający wyodrębnienie pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie. Niemniej jednak, model dla przewlekłej GvHD nie uwzględnia tego scenariusza, ponieważ liczba pacjentów z całkowitą odpowiedzią w badaniu REACH 3 była bardzo niska (11 i 5 chorych odpowiednio w grupach ruksolitynibu i BAT), co uniemożliwiało przeprowadzenie wiarygodnych analiz z uwzględnieniem osobnego stanu dla pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie.

Po momencie oceny odpowiedzi na leczenie, pacjenci w stanach zdrowia związanych z odpowiedzią (tj. odpowiadający ogółem w analizie podstawowej lub w przypadku ostrej GvHD w alternatywnym scenariuszu: pacjenci z odpowiedzią całkowitą i pacjenci z odpowiedzią częściową) mogą utrzymać odpowiedź i pozostać w tym samym stanie zdrowia, utracić odpowiedź i przejść do stanu zdrowia bez odpowiedzi lub umrzeć podczas każdego kolejnego cyklu horyzontu czasowego analizy. Pacjenci w stanie zdrowia bez odpowiedzi mogą pozostać w tym stanie lub umrzeć podczas każdego kolejnego cyklu horyzontu czasowego analizy.

Prawdopodobieństwa ww. przejść określono na podstawie dopasowania modeli parametrycznych przeżycia do danych pacjentów z badań REACH 2 i REACH 3 sklasyfikowanych zgodnie ze statusem odpowiedzi w 28 dniu dla ostrej GvHD lub 168 dniu dla przewlekłej GvHD.

Ogółem, podjęto następujące kroki w celu uzyskania modeli parametrycznych OS i długości trwania odpowiedzi (obydwa modele uwzględniały status odpowiedzi) oraz modeli parametrycznych czasu do dyskontynuacji leczenia (w oparciu o ramię badania i status odpowiedzi):

- przeanalizowano dane pacjentów z REACH 2 i REACH 3 według statusu odpowiedzi;
- do danych pacjentów z badań rejestracyjnych dopasowano modele przeżycia (wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-normalny, log-logistyczny, uogólniony gamma i gamma) przy użyciu R wersji 3.6.172 (pakiety flexsurvreg i flexsurv);
- testowano założenia proporcjonalności hazardu; z wykorzystaniem modelu Cox'a obliczono HR dla poszczególnych zmiennych;
- określono parametry i statystyki dopasowania modeli parametrycznych (tj. kryterium informacyjne Akaike'a, kryterium informacyjne bayesowskie).

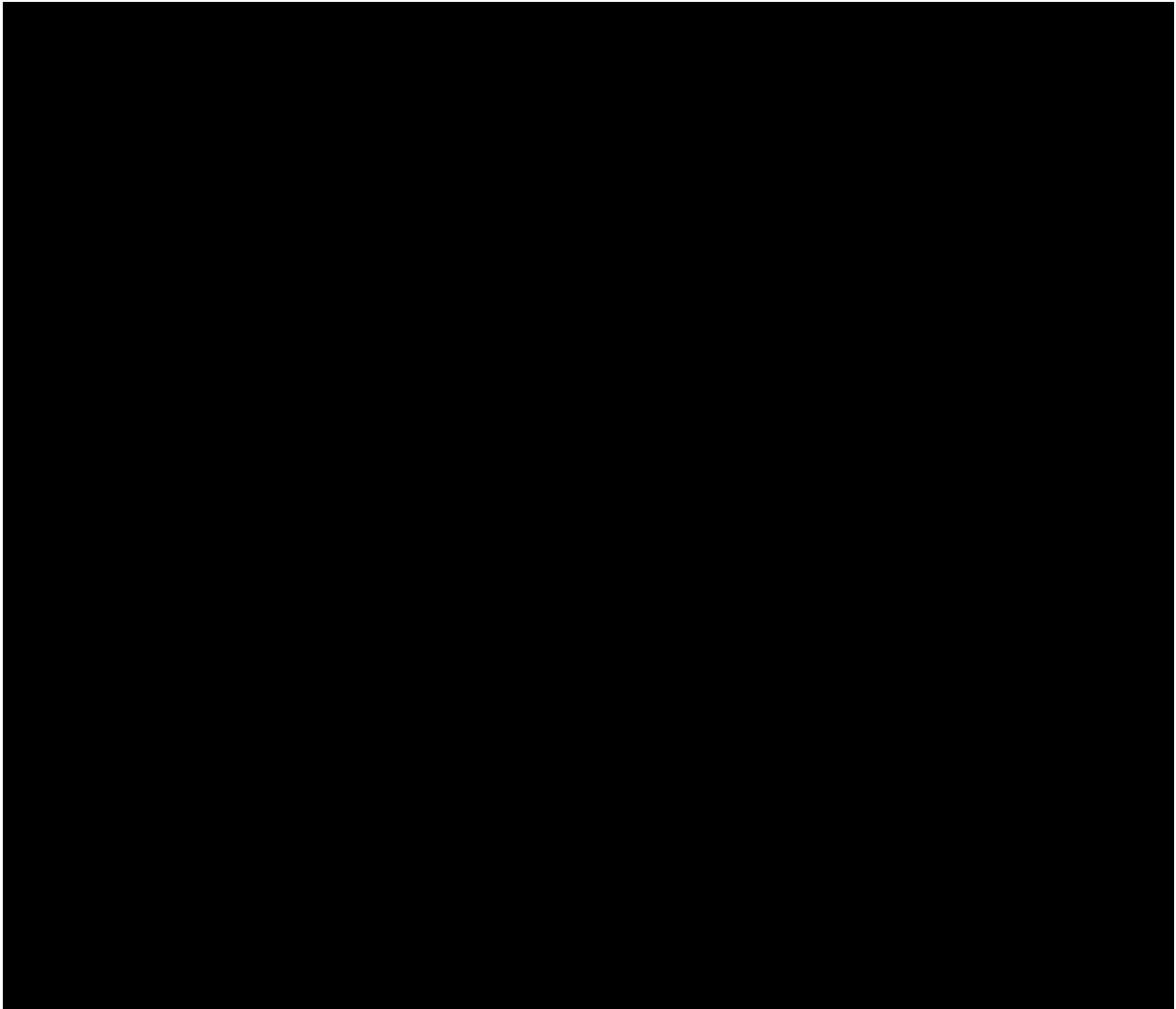
Wyboru modeli parametrycznych dokonano na podstawie:

- stopnia poprawności dopasowania modelu w oparciu o analizy statystyczne kryterium informacyjnego Akaike'a, kryterium bayesowskiego (im niższe tym lepsze dopasowanie modelu do danych z badania);

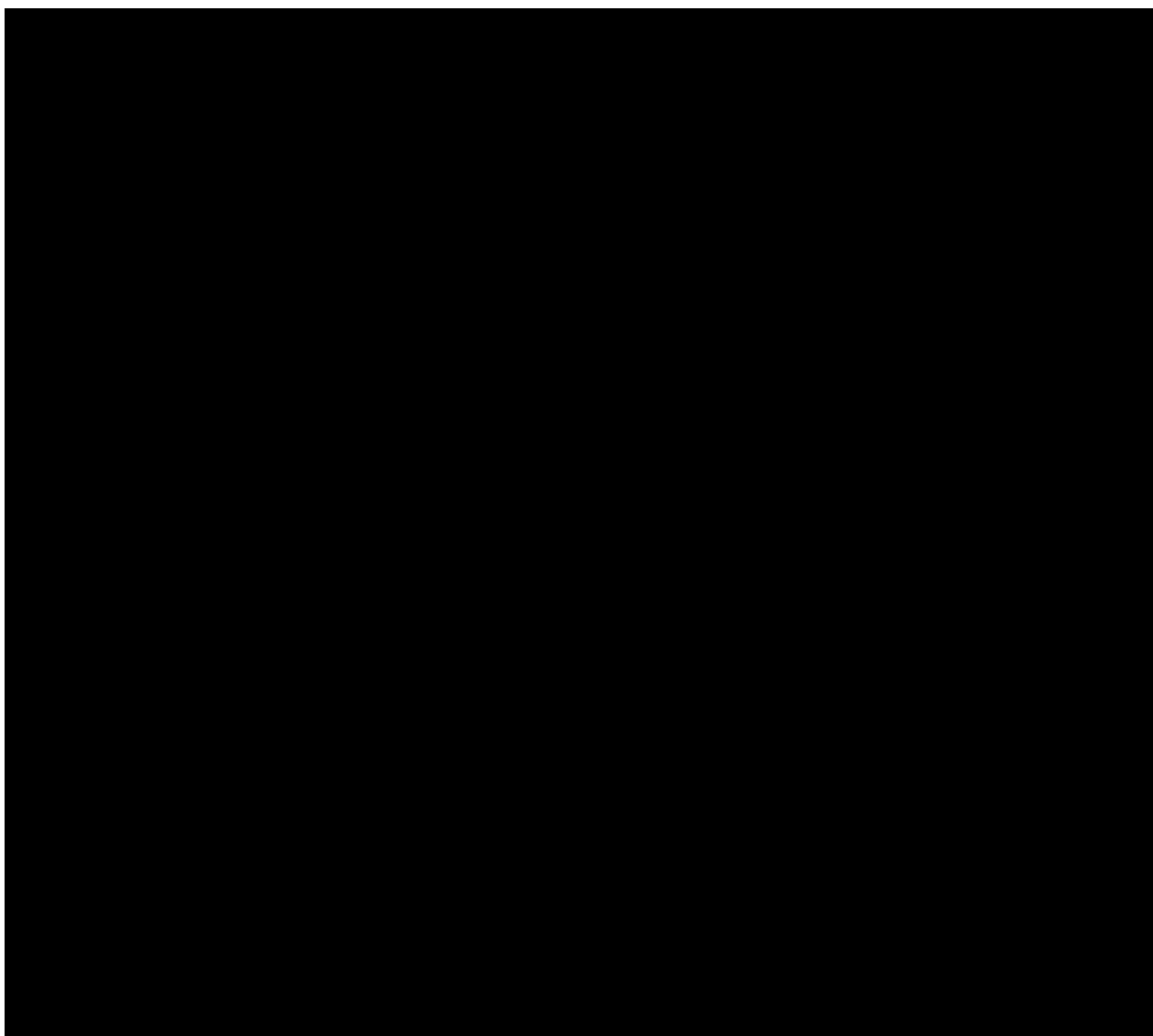
- wiarygodności klinicznej prognoz (np. brak tzw. „ogonowania”, tj. przeżycia grupy chorych, które rozciąga się w nieskończoność).

Poza podstawowymi stanami zdrowia modele uwzględniały dodatkowo koszty i utraty użyteczności związane z powikłaniami choroby i zdarzeniami niepożądanymi. Zdarzenia te nie były modelowane w ramach oddzielnych stanów zdrowia, ponieważ przyjęto, że ekstrapolacja danych OS z badań REACH 2 i REACH 3 uwzględniała zwiększone ryzyko zgonu związane z tymi zdarzeniami. Mając na uwadze ograniczone informacje w literaturze na ten temat oraz stosunkowo niewielką liczbę zdarzeń w badaniach REACH 2 i REACH 3, powikłania choroby i zdarzenia niepożądane rejestrowano wyłącznie jako jednorazowe obniżenie użyteczności i ponoszony koszt w medianie czasu do danego zdarzenia obserwowanego w badaniach rejestracyjnych dla wnioskowanej technologii.

Strukturę modeli przedstawiono na rysunkach poniżej.



Model dla przewlekłej GvHD został opracowany na podstawie modelu dla ostrej GvHD. Różnica w strukturze obydwu modeli dotyczyła: długości okresu przed oceną odpowiedzi na leczenie, wydłużenia maksymalnego horyzontu czasowego analizy i dostosowania momentu oceny odpowiedzi.



W analizie wykorzystano definicje odpowiedzi i braku odpowiedzi zgodnie z projektem badań REACH 2 i REACH 3.

W modelu uwzględniono cykl o długości 4 tygodni (28 dni), ze względu na wykorzystywaną jednostkę czasu w analizach przeżycia, przeprowadzanych w analizie.

Korekta połowy cyklu (obliczona z wykorzystaniem metody opartej na tablicach trwania życia) została zastosowana do wszystkich kosztów i wyników zdrowotnych w modelu po zakończeniu pierwszego etapu horyzontu czasowego (bez stanów przed oceną odpowiedzi na leczenie). Pominęto korektę na pierwszym etapie horyzontu czasowego analizy w celu zapewnienia poprawnej oceny kosztów stosowania porównywanych interwencji w punkcie początkowym analizy.

3.5.1. ALTERNATYWNE WARIANTY MODELOWANIA

W ramach analizy podstawowej wykorzystano dane dotyczące OS w zależności od statusu odpowiedzi na leczenie, z uwzględnieniem skumulowanego ryzyka zgonu w okresie przed oceną odpowiedzi.

Jako wariant alternatywny w modelu dla przewlekłej GvHD uwzględniono taką samą, dla obydwu ramion badania REACH 3, funkcję OS określoną na podstawie danych dla wszystkich uczestników badania (niezależnie od grupy).

W ramach tego wariantu, OS dla wszystkich pacjentów z badania REACH 3 (tj. łącznie dla grupy ruksolitynibu i BAT) był ekstrapolowany na horyzont czasowy analizy. Wariant ten testowano w analizie wrażliwości, ponieważ nie uzyskano istotnej różnicy w OS w 6-miesięcznym okresie obserwacji badania REACH 3 (HR = 1,09; 95% CI: 0,65 do 1,82; P = 0,3764).

W tym podejściu struktura modelu odzwierciedla typowe podejście w ramach modeli oceniających funkcje przeżycia łącznie dla wszystkich stanów (ang. *Partition Survival Model*). Ograniczeniem tego podejścia był fakt, że przypisując funkcję OS dla wszystkich pacjentów we wszystkich modelowych stanach zdrowia (tj. pacjentów odpowiadających i nieodpowiadających), zignorowane zostały dostępne dowody naukowe potwierdzające korelację odpowiedzi na leczenie z OS (por. rozdział 2.4.). Tym samym, w ramach alternatywnego wariantu okres odpowiedzi na leczenie jest prawdopodobnie niedoszacowany, a okres braku odpowiedzi – przeszacowany. Konsekwencją tego podejścia jest niedoszacowanie dodatkowego zysku QALY po zastosowaniu wnioskowanej technologii.

W przypadku danych z badania REACH 2 dla pacjentów z ostrą GvHD, dostępne dane OS były bardziej dojrzałe (57,8% zgonów w ramieniu ruksolitynibu i 58,7% zgonów w ramieniu BAT). W przypadku pacjentów z ostrą GvHD zaobserwowano pozytywny wpływ stosowania ruksolitynibu na OS. Tym samym, nie testowano wariantu pomijanego różnice w OS między interwencjami, ale jako alternatywny wariant uwzględniono niezależną ekstrapolację OS w grupach ruksolitynibu i BAT. Zasady przeprowadzenia tego wariantu były zgodne z tymi dla przewlekłej GvHD, z tą różnicą, że uwzględniono osobne funkcje OS dla porównywanych grup pacjentów. Niemniej jednak, również w tym przypadku należy oczekiwać nieprawidłowych okresów odpowiedzi i braku odpowiedzi po zastosowaniu porównywanych interwencji.

3.5.2. DAWKOWANIE I DŁUGOŚĆ STOSOWANIA PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI

Za wyjątkiem globuliny antytymocytarnej, której zużycie w analizie podstawowej określono na poziomie zużycia świadczeń o kodzie 5.52.01.0001461 („ostre sterydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania

przeszczepu”) [68] rozliczanych co 2 tygodnie oraz fotoforezy pozaustrojowej, przeprowadzanej w Polsce [redacted] zużycie pozostałych opcji terapeutycznych BAT określono na podstawie zużycia obserwowanego w badaniach REACH 2 i REACH 3 (dane niepublikowane, dostarczone wraz z modelami Wnioskodawcy).

Dawkowanie interwencji w modelu nadzorowano co tydzień w pierwszym roku leczenia, w celu lepszego uchwycenia zmian dawkowania. W grupie BAT w modelu zastosowano średnią dzienną dawkę tygodniową przed ewentualnym przejściem do leczenia ruksolitynibem lub zmianą leczenia w obrębie BAT (dodanie nowej interwencji lub zamiana na inną).

Szczegółowe informacje przedstawiono w arkuszach „JAKAVI Dosing” i „BAT Dosing” modeli ekonomicznych.

Długość stosowania porównywanych interwencji, tj. odsetek pacjentów kontynuujących stosowanie danej interwencji w kolejnych cyklach, określono w ramach analizy podstawowej na podstawie estymatorów Kaplan-Meier przeżycia na poszczególnych interwencjach w badaniach REACH 2 i REACH 3.

W przypadku badania REACH 3 przyjęto dodatkowo wykładniczy spadek tego odsetka w sytuacji, w której estymatory Kaplan-Meier nie osiągnęły zerowego wykorzystania danej interwencji.

Szczegóły przedstawiono w arkuszach „DoT” modeli ekonomicznych.

W analizie wrażliwości testowano odrębne warianty oceny długości stosowania poszczególnych interwencji:

- ekstrapolację przeżycia na leczeniu osobno w porównywanych grupach (łącznie wszystkie interwencje w BAT) z wykorzystaniem najlepiej dopasowanych modeli parametrycznych;
- danych Kaplan-Meier osobno w porównywanych grupach, ale łącznie dla wszystkich interwencji w BAT;
- danych Kaplan-Meier do momentu oceny odpowiedzi na leczenie i następnie ekstrapolacja zgodnie z odpowiedzią na leczenie (osobne modele parametryczne dla ramion badań i pacjentów różniących się odpowiedzią na leczenie).

Na uwagę zasługują fakt, iż warianty analizy wrażliwości uwzględniają ocenę czasu leczenia w grupie kontrolnej, z uwzględnieniem wszystkich interwencji łącznie. Takie podejście jest wysoce niezgodne z praktyką kliniczną mając na uwadze różne schematy podawania, różną skuteczność i profil bezpieczeństwa interwencji uwzględnionych w BAT.

3.5.3. PRZEŻYCIE CAŁKOWITE (OS)

3.5.3.1. OSTRA GVHD

Przeprowadzono ocenę przeżycia całkowitego (OS) dla ogółu pacjentów odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie w 28. dniu stosowania ruksolitynibu lub BAT, zgodnie z projektem REACH 2. Pacjenci, którzy zmarli przed 28. dniem nie zostali uwzględnieni w tej analizie.

[Redacted text]

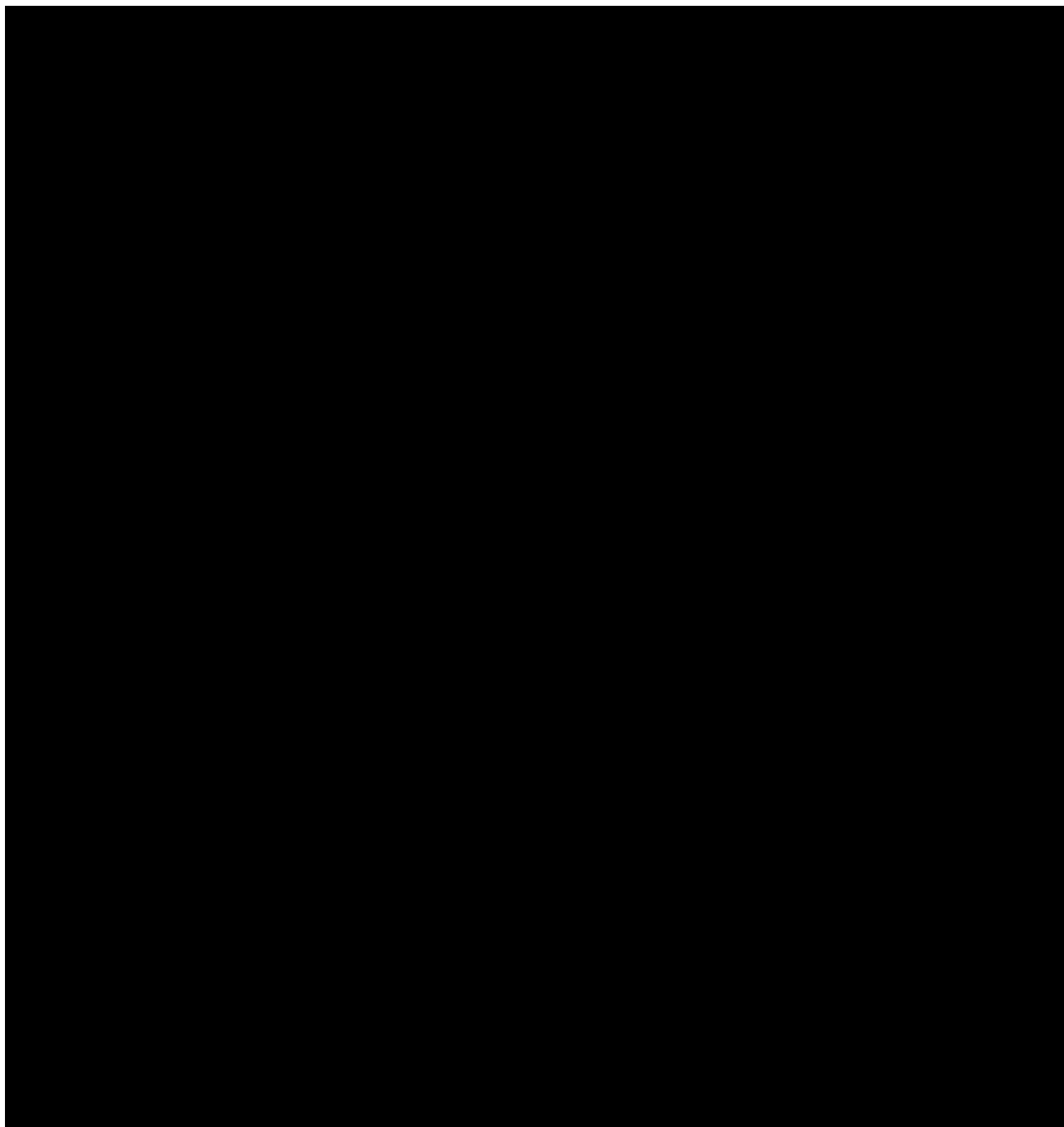
[Redacted text]

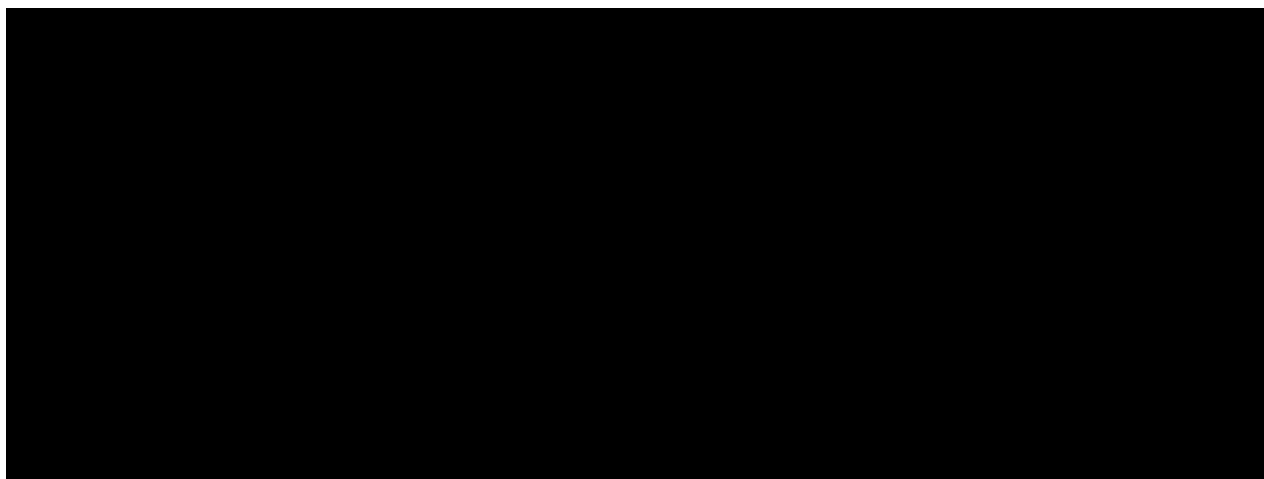
Przedstawione powyżej dane zostały adjustowane w celu odzwierciedlenia czasu, jaki upłynął od oceny odpowiedzi na leczenie – również w modelu pacjenci nie zostali wprowadzeni do stanów z odpowiedzią i bez odpowiedzi przed oceną odpowiedzi na leczenie.

Model ekonomiczny uwzględnia elastyczność w ekstrapolacji OS przy użyciu wielu różnych podejść. W analizie podstawowej, OS z badania REACH 2 dla pacjentów odpowiadających i nieodpowiadających (łącznie pacjentów leczonych ruksolitynibem lub BAT), intra- i ekstrapolowano przy użyciu modeli osobno dopasowanych do danych pacjentów z porównywanych grup (odpowiadających vs nieodpowiadających). Podejście to zapewniało najlepsze dopasowanie do danych z badania REACH 2,

ale ignoruje związek między tymi dwiema krzywymi, ponieważ unikalne parametryczne krzywe przeżycia mogą być wybrane na podstawie najlepszego dopasowania do każdego zestawu danych (tj. ogółem reagujących i nieodpowiadających). Opcjonalne podejścia z uwzględnieniem wspólnych funkcji lub korektą funkcji jednej grupy przy pomocy HR testowano w analizie wrażliwości.

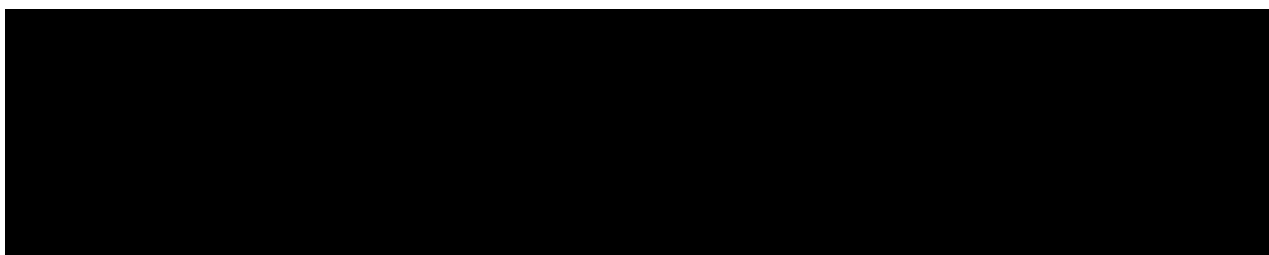
Poprawność dopasowania modeli parametrycznych przedstawiono poniżej.



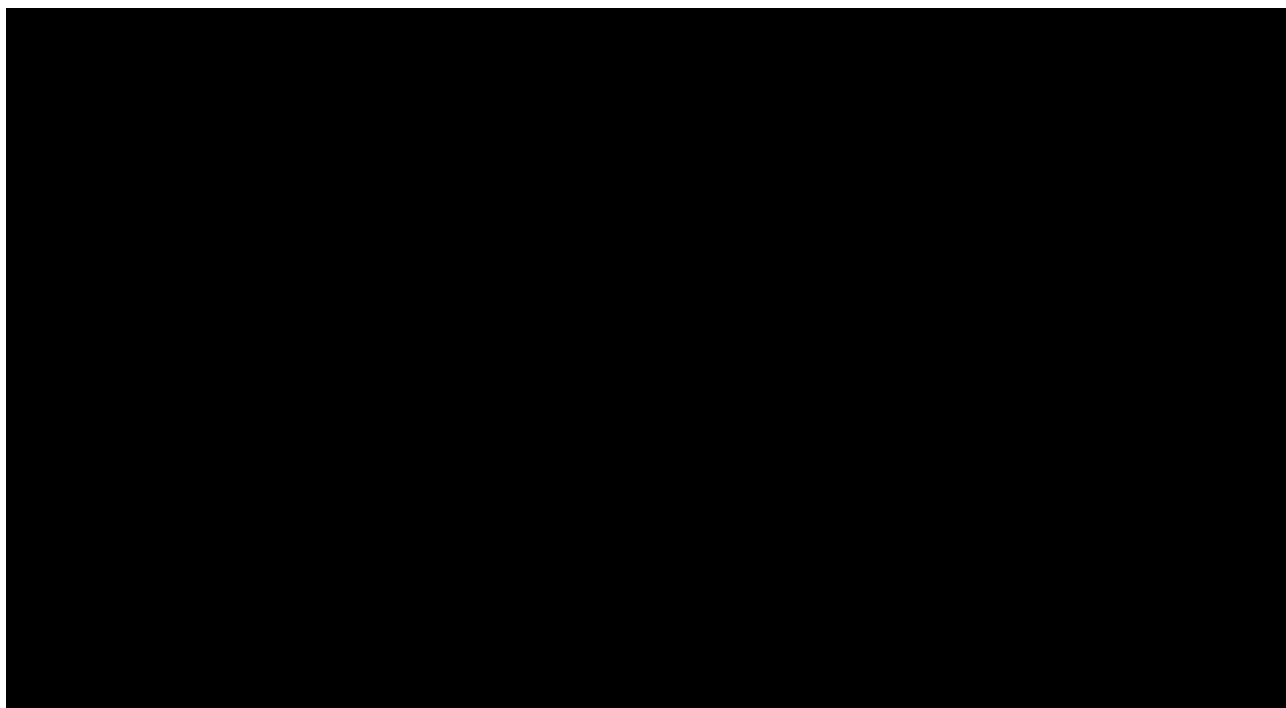


W analizie podstawowej wybrano modele Weibull'a, ponieważ zapewniały one wiarygodne klinicznie prognozy długoterminowego przeżycia całkowitego (OS) i dobre dopasowanie statystyczne do danych z badania REACH 2 (tj. niskie kryteria informacyjne) w porównaniu z innymi klinicznie wiarygodnymi modelami (tj. wykładniczym i gamma). Pomimo tego, że model uogólniony gamma dostarczył najlepszego statystycznego dopasowania do danych z badania (najniższe wartości kryteriów informacyjnych), prognozy OS z wykorzystaniem tego modelu nie były wiarygodne klinicznie – zaobserwowano przeżycie grupy pacjentów ciągnące się w bardzo długim horyzoncie czasowym, przy czym nie zidentyfikowano dowodów naukowych potwierdzających możliwość występowania tego zjawiska w praktyce klinicznej.

Dane dla modeli Weibulla przedstawiono poniżej.

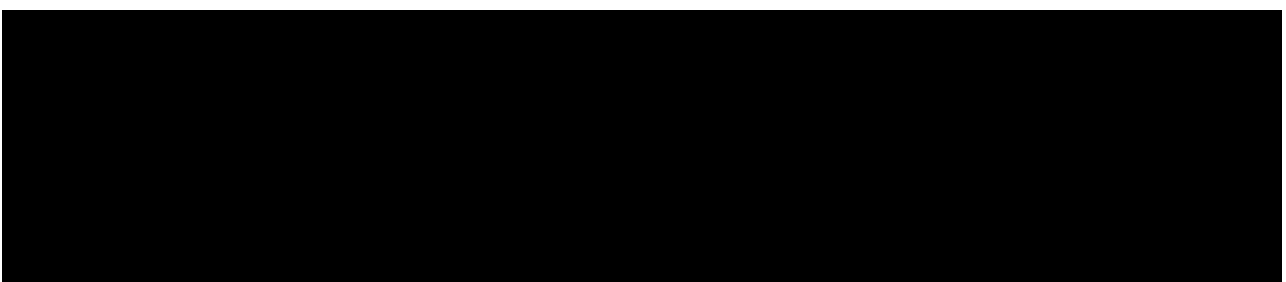


Dopasowanie wybranego modelu przedstawiono poniżej.



Oprócz opisanego OS od momentu oceny odpowiedzi w modelu uwzględniono także ocenę ryzyka zgonu przed oceną odpowiedzi w celu dokładnego oszacowania kosztów i QALY z korektą o pacjentów, którzy zmarli na pierwszym etapie modelowania. Mając na uwadze wyniki badania REACH 2 (dojrzałość około 50%), wskazujące na przewagę kliniczną wnioskowanej technologii w zakresie OS, w opracowaniu uwzględniono różnice w ryzyku zgonu przed oceną odpowiedzi na leczenie.

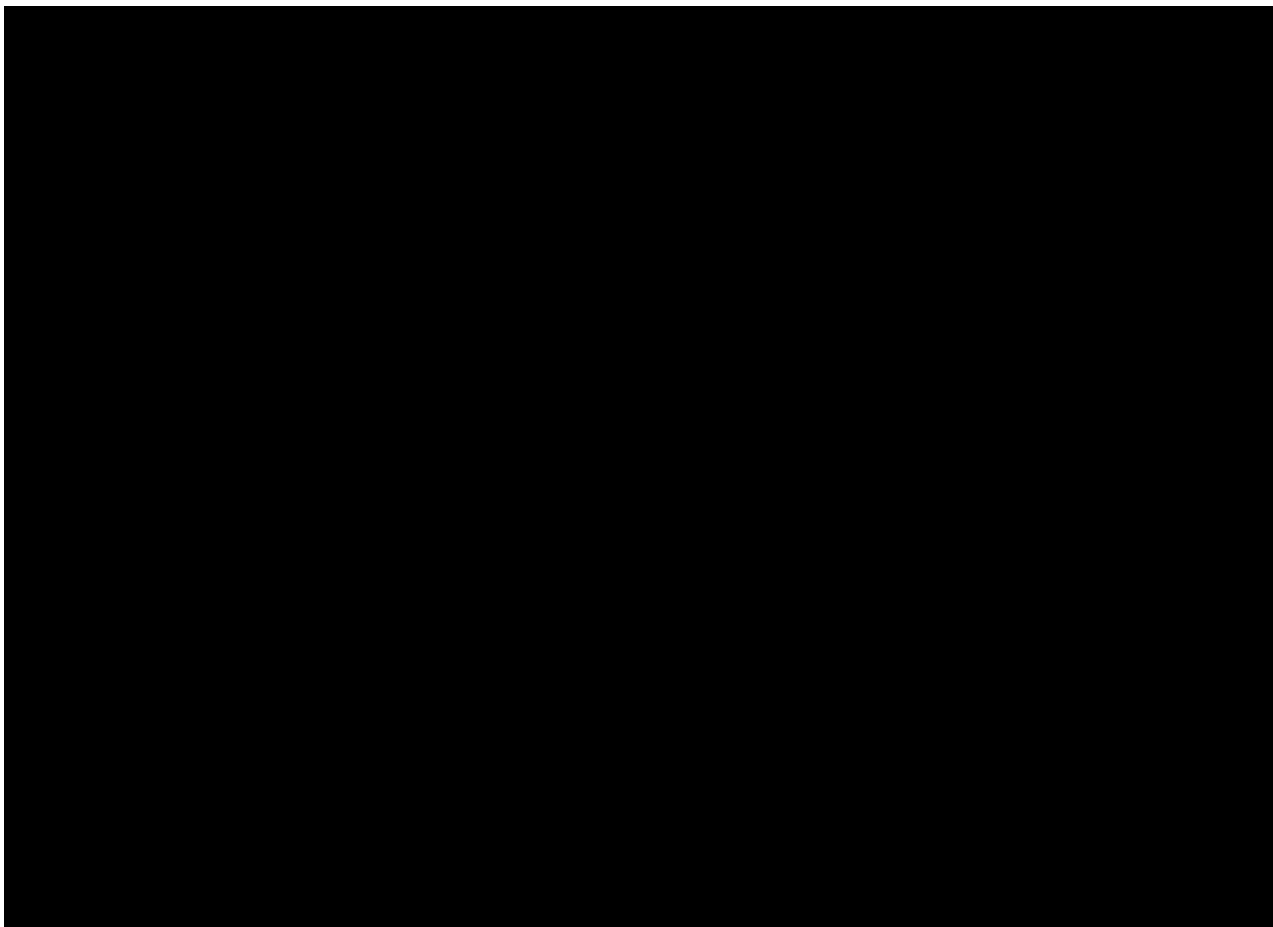
Wykorzystane dane przedstawiono poniżej.



W analizie wrażliwości testowano scenariusz, w którym ww. ryzyko było takie same w obydwu grupach pacjentów.

3.5.3.2. PRZEWLEKŁA GVHD

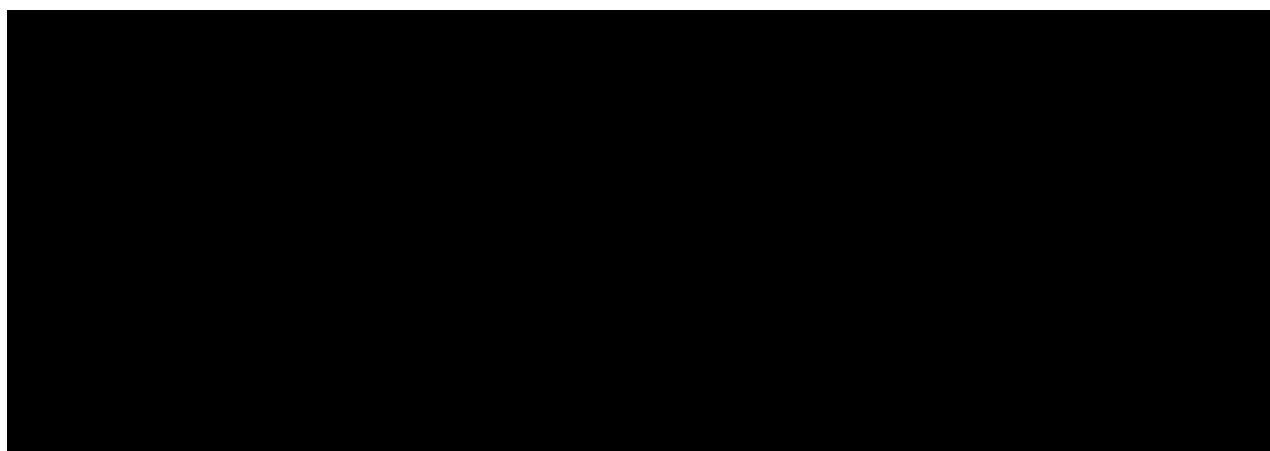
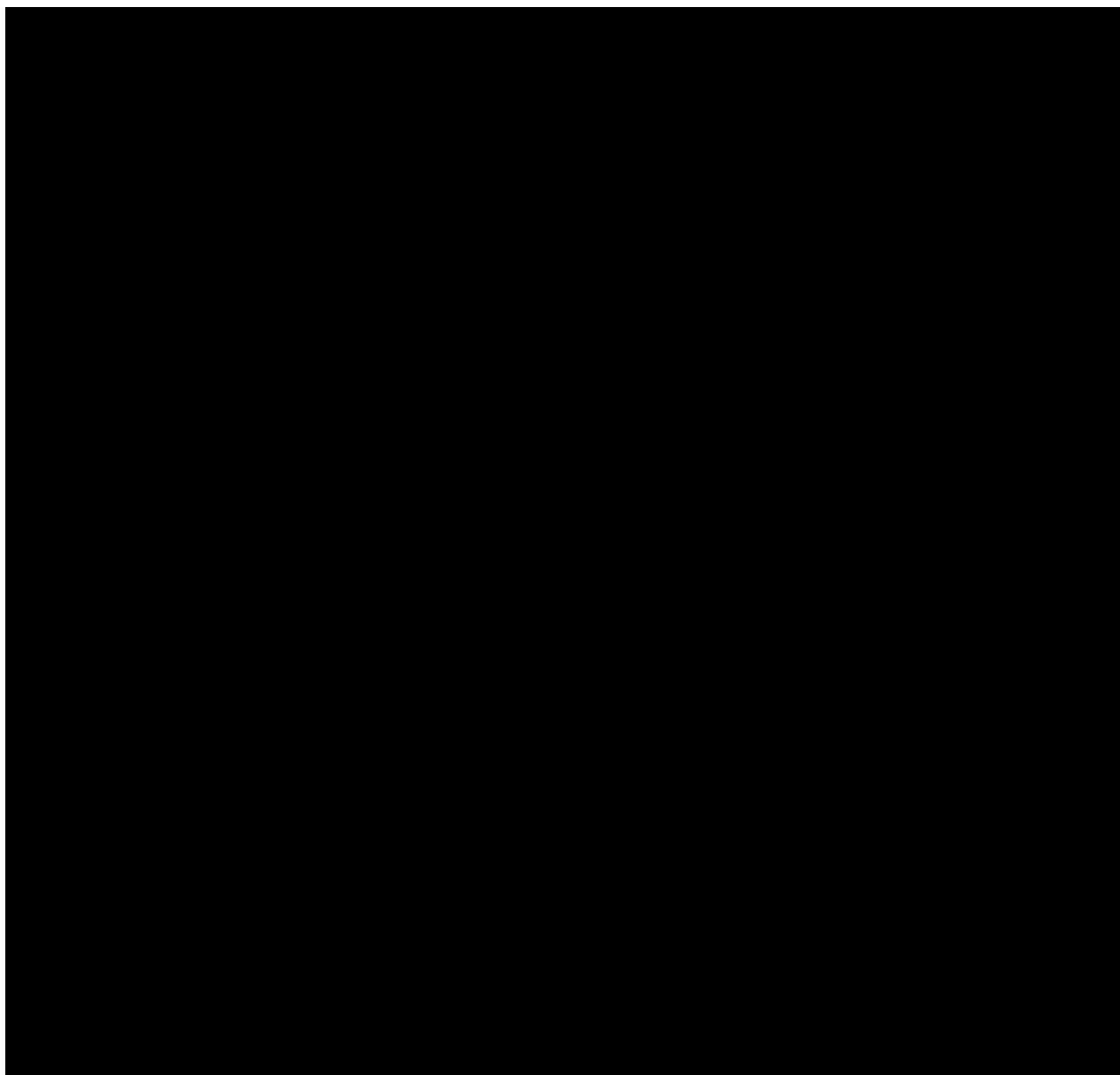
Przeprowadzono ocenę OS dla ogółu pacjentów odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie w 168. dniu stosowania ruksolitynibu lub BAT, zgodnie z projektem REACH 3. Pacjenci, którzy zmarli przed 168. dniem nie zostali uwzględnieni w tej analizie.



Ze względu na niedojrzałość danych OS, model ekonomiczny dla przewlekłej GvHD uwzględnił dwa warianty ekstrapolacji OS dla odpowiadających i nieodpowiadających pacjentów: ekstrapolację z wykorzystaniem połączonych modeli parametrycznych lub z uwzględnieniem HR, który modyfikował estymatory OS określone dla pacjentów nieodpowiadających. Pierwszym wariantem posłużono się w analizie podstawowej, gdyż uwzględniał on wyższą liczbę zdarzeń niż miałyby to miejsce w przypadku osobnych funkcji przeżycia.

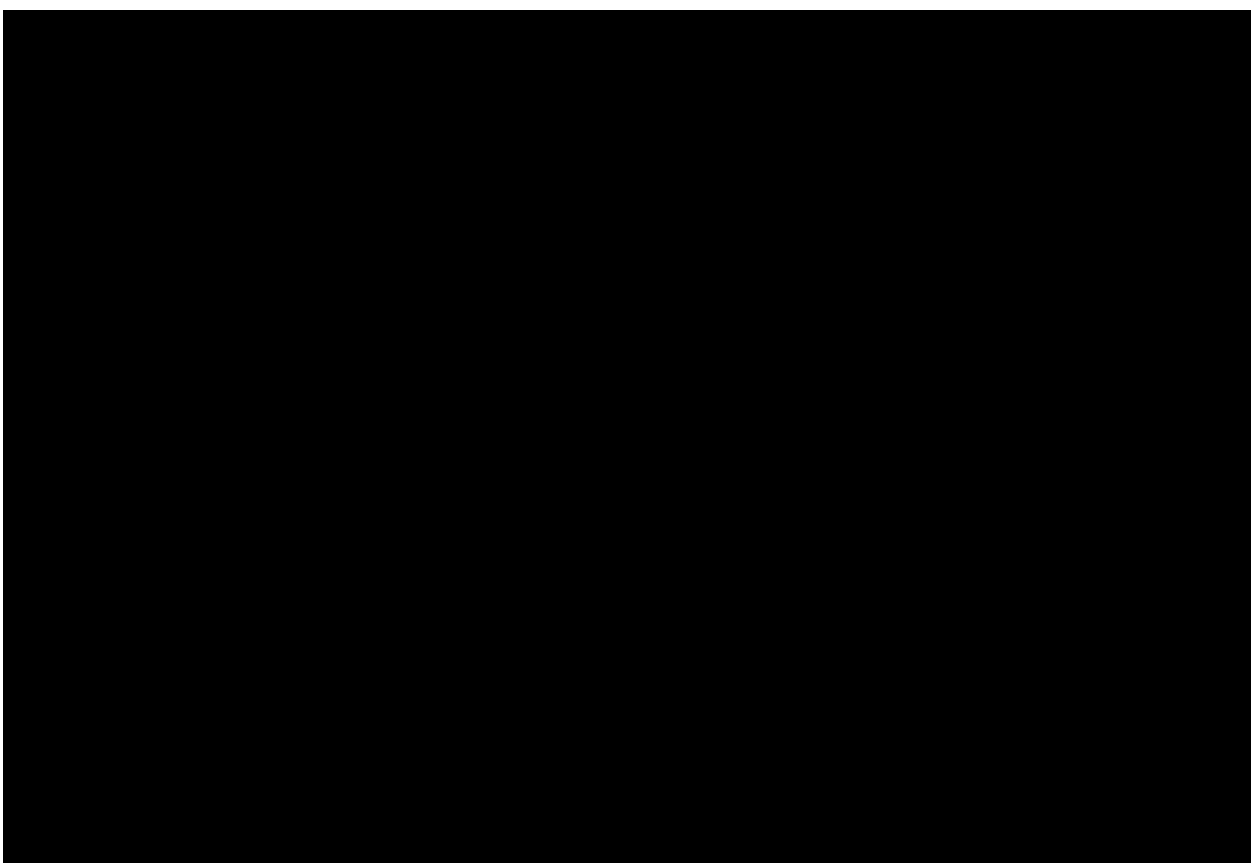
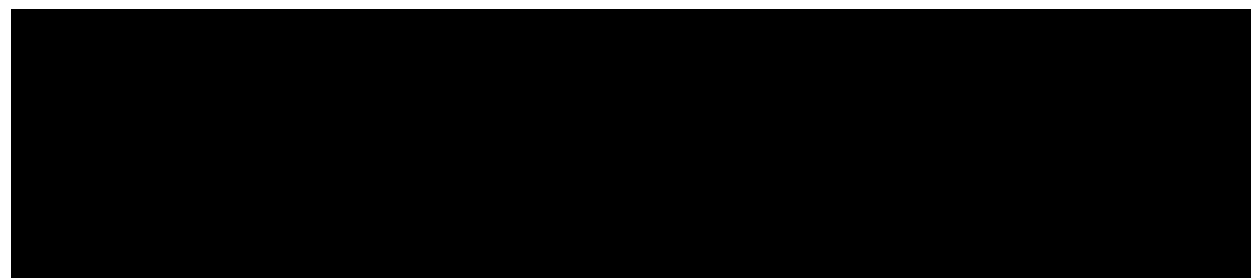
Odstąpiono od przeprowadzenia ekstrapolacji z wykorzystaniem osobnych modeli OS dla odpowiadających i nieodpowiadających pacjentów ze względu na bardzo niską liczbę zdarzeń w grupie pacjentów odpowiadających – brak możliwości dopasowania większości modeli parametrycznych oraz niska wiarygodność dopasowania pozostałych modeli.

Poprawność dopasowania modeli parametrycznych przedstawiono poniżej.



W analizie podstawowej wybrano modele Weibull'a, ponieważ zapewniały one wiarygodne klinicznie prognozy długoterminowego przeżycia całkowitego (OS) i dobre dopasowanie statystyczne do danych z badania REACH 3 (tj. niskie wartości kryterium informacyjnego) w porównaniu z innymi klinicznie wiarygodnymi modelami (tj. wykładniczym i gamma). Pomimo tego, że model uogólniony gamma dostarczył najlepszego statystycznego dopasowania do danych z badania (najniższe wartości kryteriów informacyjnych), prognozy OS z wykorzystaniem tego modelu nie były wiarygodne klinicznie.

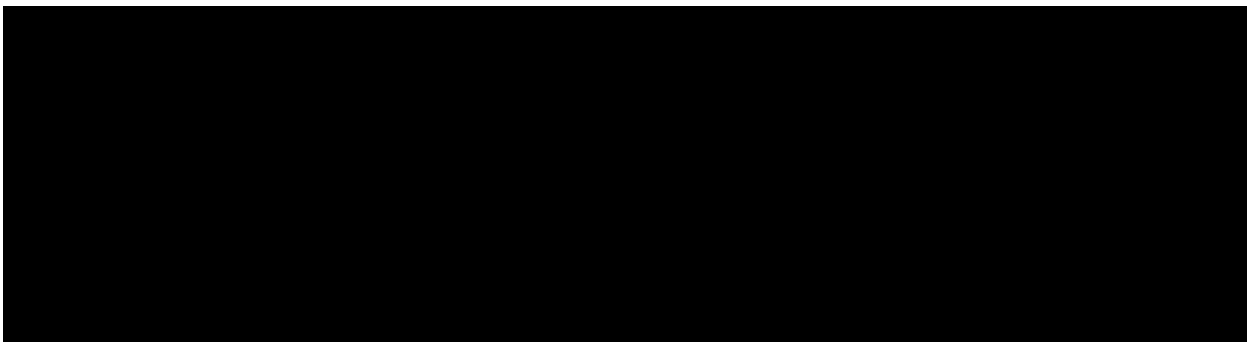
Dane dla modeli Weibull'a przedstawiono poniżej.



Oprócz opisanego OS od momentu oceny odpowiedzi w modelu uwzględniono także ocenę ryzyka zgonu przed oceną odpowiedzi, w celu dokładnego oszacowania kosztów i QALY z korektą o pacjentów, którzy zmarli na pierwszym etapie modelowania. Mając na uwadze niewielką dojrzałość danych OS z badania

REACH 3 w opracowaniu uwzględniono takie same ryzyko zgonu dla obydwu grup pacjentów (ruksolitynib vs BAT) przed oceną odpowiedzi na leczenie.

Wykorzystane dane przedstawiono poniżej.



3.5.4. RYZYKO ZGONU OSÓB Z POPULACJI GENERALNEJ

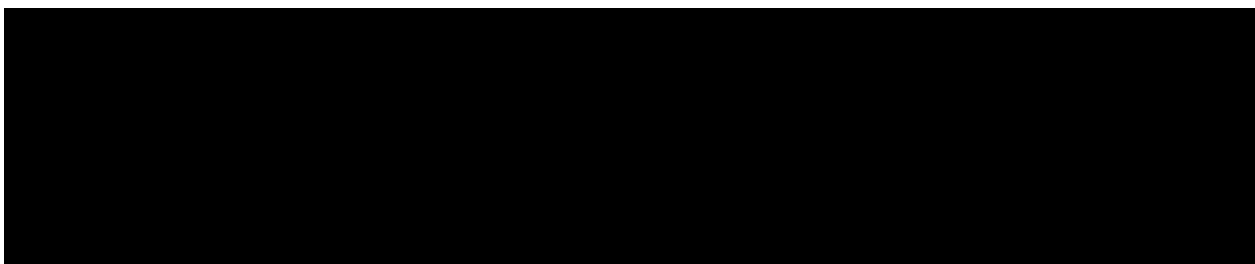
Dane dotyczące ryzyka zgonu osoby z populacji generalnej Polski z 2020 roku [46] (szczegóły w arkuszach „Life Tables” modeli analizy ekonomicznej) zostały wykorzystane do oceny prawdopodobieństwa zgonu osoby z populacji generalnej Polski będącej w takim samym wieku oraz o takiej samej płci, jak uczestnicy badań REACH 2 lub REACH 3.

Dane te zostały wykorzystane wyłącznie do określenia minimalnego, nieprzekraczalnego ryzyka zgonu i były uwzględnione w modelu wyłącznie w sytuacji, w której ryzyko zgonu określone na podstawie parametrycznych modeli OS było niższe niż ryzyko zgonu osób z populacji ogólnej Polski. Tym samym, dane te wykorzystano wyłącznie jako zabezpieczenie przed zbyt niskim ryzykiem zgonu w horyzoncie czasowym analizy.

W analizie podstawowej ryzyko zgonu pacjentów było zawsze wyższe od bazowego ryzyka zgonu osób z populacji generalnej Polski.

3.5.5. OCENA ODPOWIEDZI

Wykorzystane w modelach ekonomicznych wskaźniki występowania odpowiedzi określono na podstawie pierwszorzędowego punktu końcowego badań klinicznych REACH 2 i REACH 3 – dane poniżej.



Należy zwrócić uwagę na fakt, iż dane dotyczące odpowiedzi w ostrej GvHD pochodzą z ostatecznej analizy danych pacjentów z badania REACH 2 i nieznacznie różnią się od danych przedstawionych w publikacji [103].

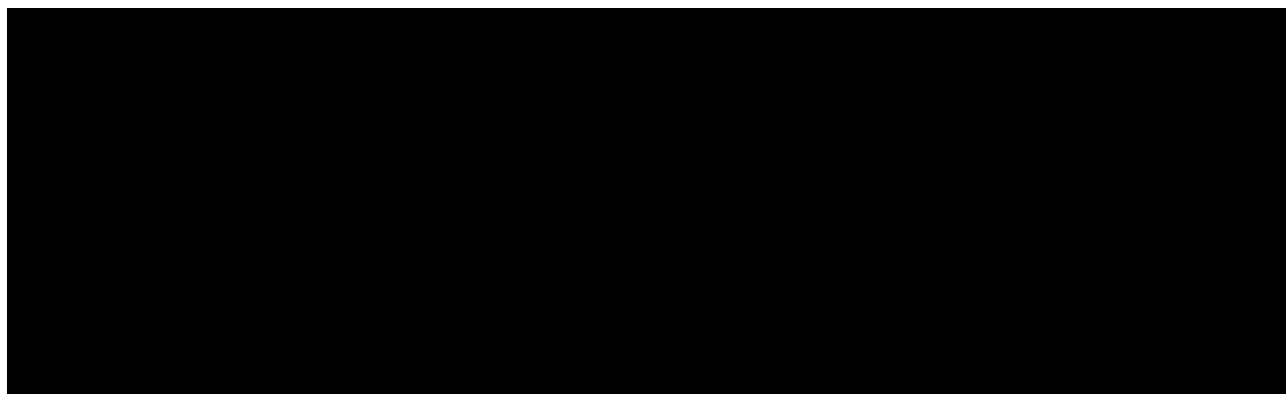
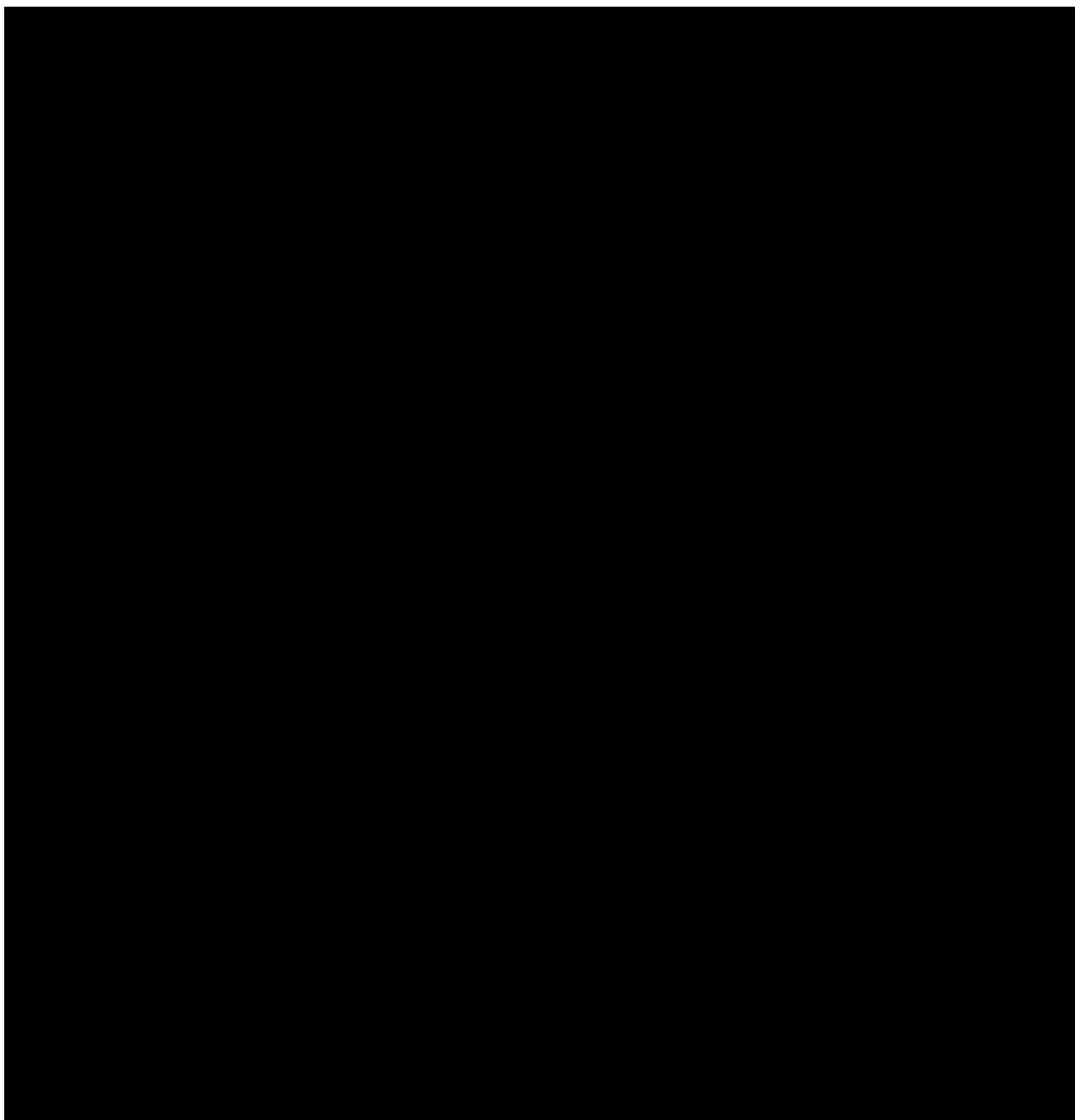
Odsetek odpowiedzi w momencie oceny został wykorzystany bezpośrednio w modelu do przypisania pacjentów do stanów zdrowia odpowiadających i nieodpowiadających. Odsetek pacjentów, którzy nie odpowiadali na leczenie, obliczono jako dopełnienie do 100% sumy odsetka odpowiadających oraz odsetka pacjentów umierających przed oceną odpowiedzi.

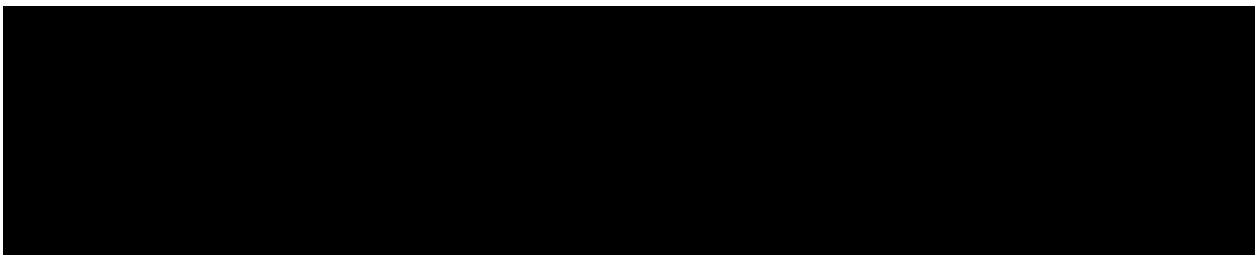
3.5.6. CZAS TRWANIA ODPOWIEDZI

Prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi w modelach ekonomicznych oparto na analizie danych czasu do utraty odpowiedzi z badań klinicznych REACH 2 i REACH 3. Czas do utraty odpowiedzi zdefiniowano jako czas od pierwszej odpowiedzi do progresji GvHD lub dodania nowej terapii systemowej GvHD. Uwzględniono korektę o ryzyka zdarzeń konkurencyjnych (ostra GvHD: początek przewlekłej GvHD lub zgon bez progresji; przewlekła GvHD: tylko zgon jako obserwacja odcięta, tj. censor).

3.5.6.1. OSTRA GVHD

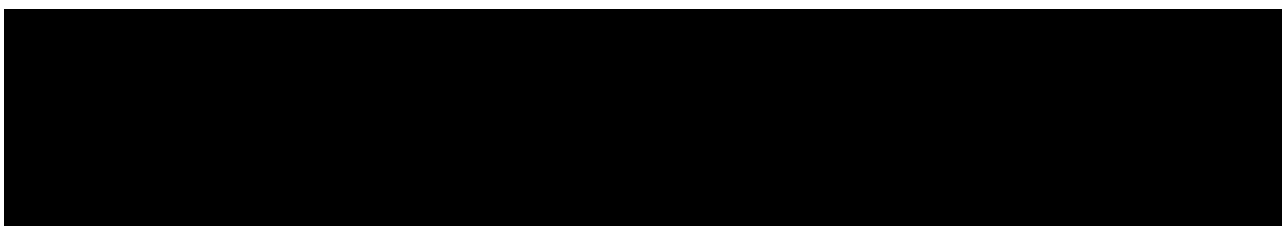
Poprawność dopasowania modeli parametrycznych przedstawiono poniżej.





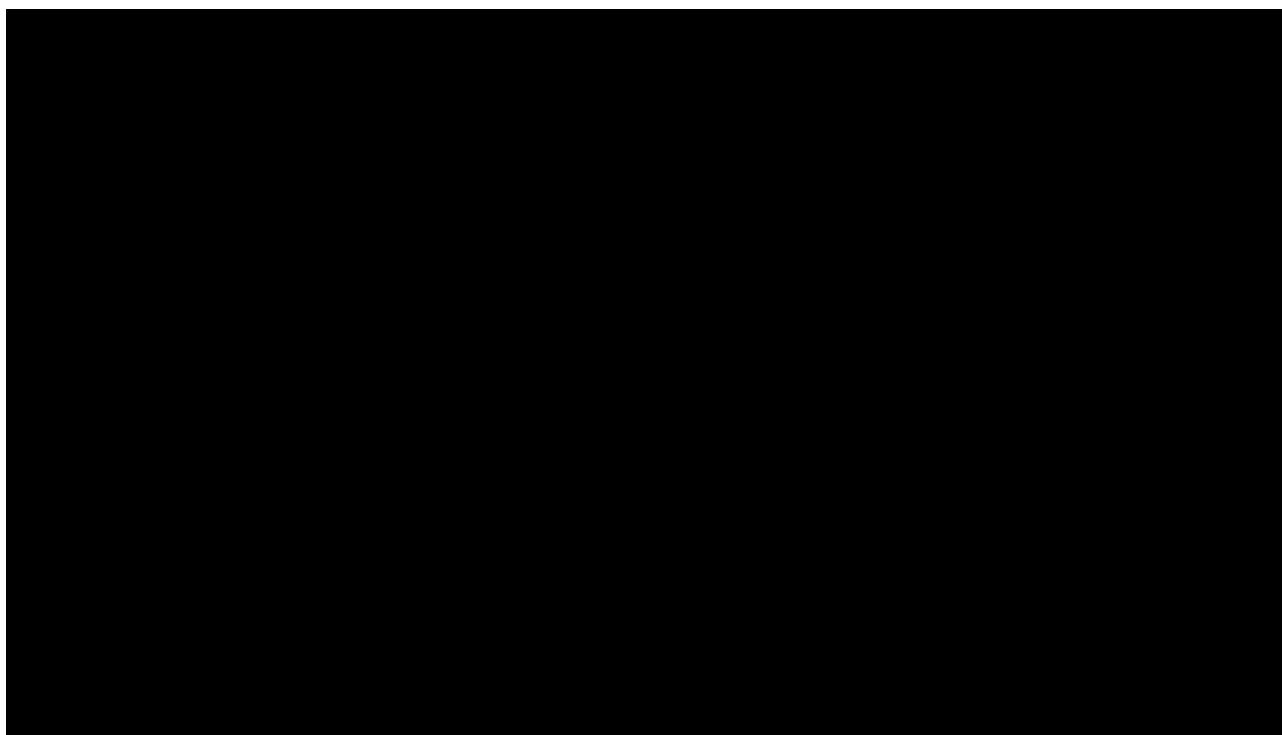
W przypadku ruksolitynibu wybrano model wykładniczy, ponieważ zapewniał najlepsze statystyczne dopasowanie do danych z badania REACH 2 (tj. najniższe kryterium bayesowskie), dobre dopasowanie wizualne do danych REACH 2 i prognozował wiarygodny czas trwania odpowiedzi. Dodatkowo, wybór ten okazał się konserwatywny, ponieważ model wykładniczy przewidywał najkrótszy czas trwania odpowiedzi spośród wszystkich testowanych parametrycznych modeli przeżycia.

W przypadku BAT wybrano model log-normalny, ponieważ zapewniał dobre dopasowanie statystyczne i wizualne do danych z REACH 2 (model uogólniony gamma miał najniższe kryteria informacyjne, ale przewidywany czas trwania odpowiedzi nie był wiarygodny klinicznie ze względu na „ogonowanie”).

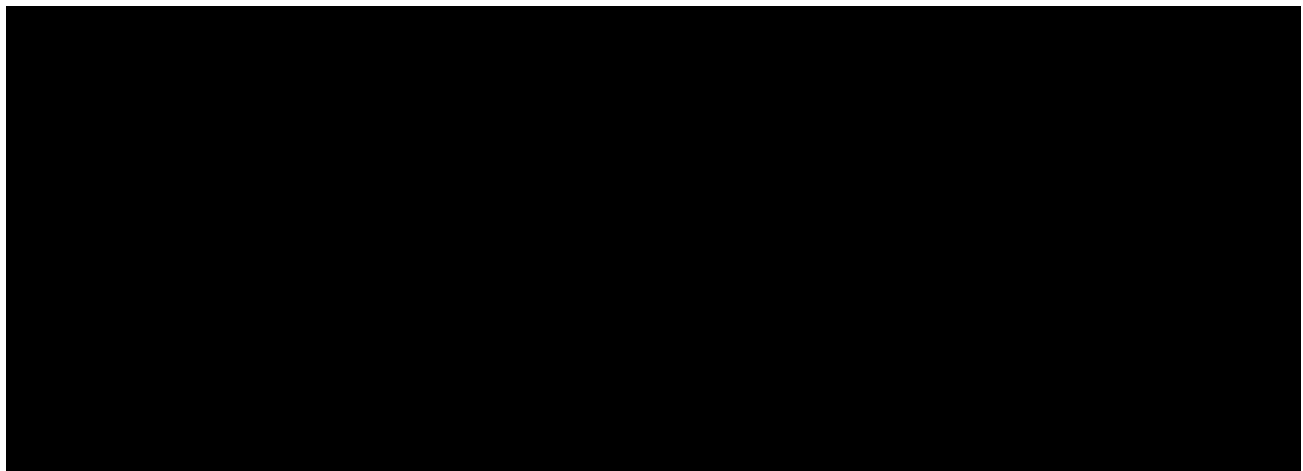
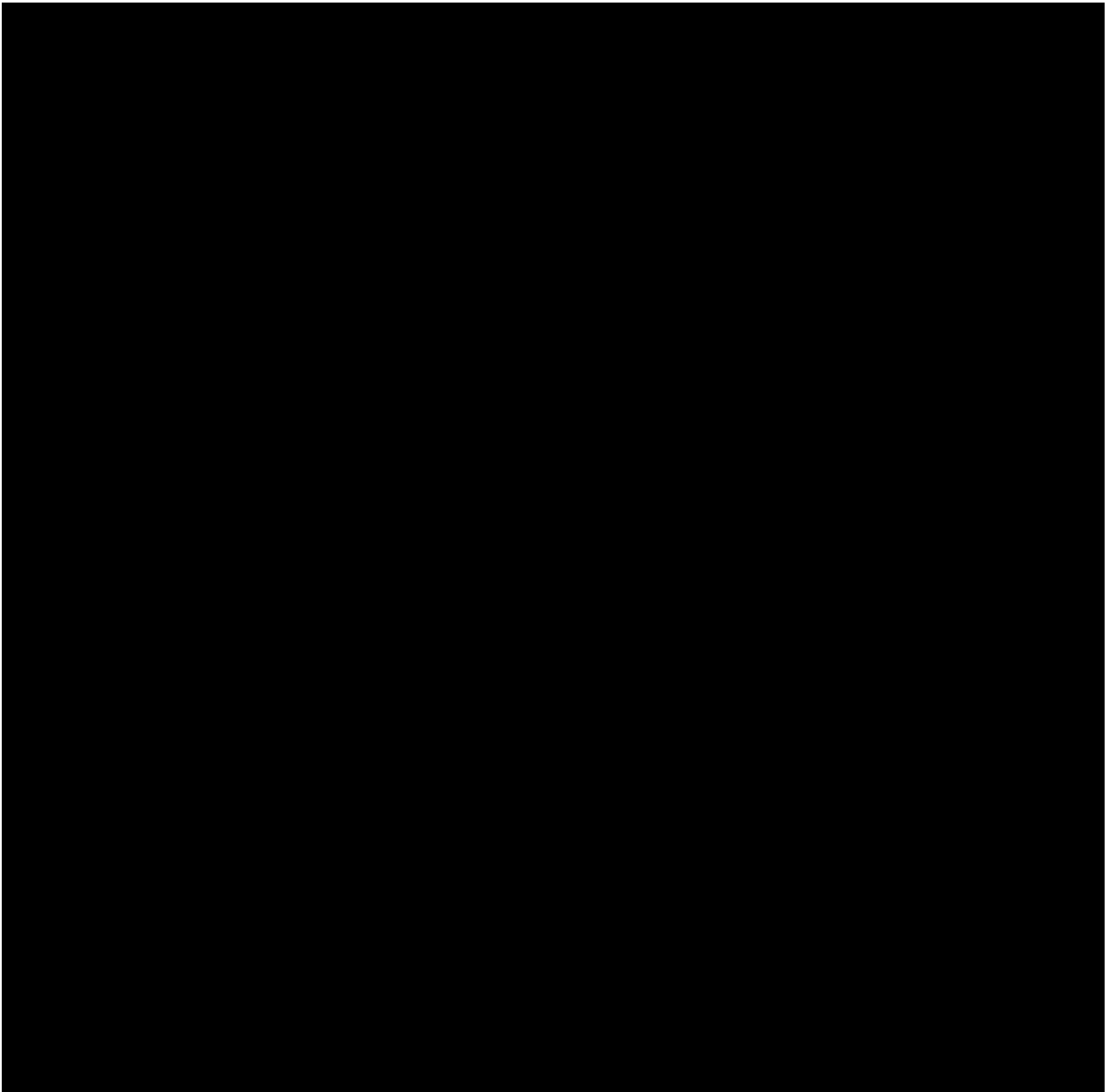


3.5.6.2. PRZEWLEKŁA GVHD

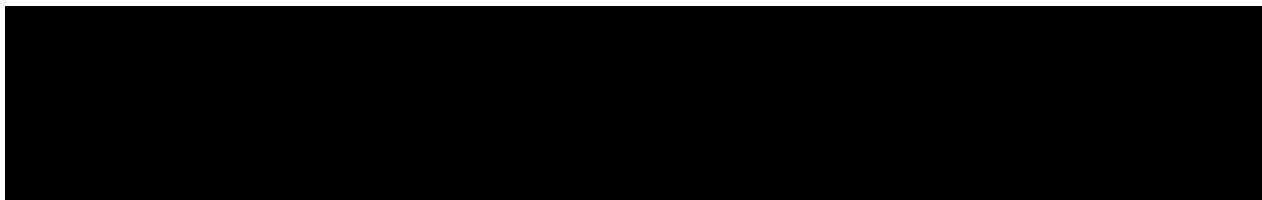
Przeprowadzona analiza post-hoc czasu trwania odpowiedzi na leczenie ruksolitynibem lub BAT wykazała, że u pacjentów z odpowiedzią otrzymujących ruksolitynib czas ten był dłuższy niż u pacjentów z odpowiedzią otrzymujących BAT (rysunek poniżej).



Do ww. danych dopasowano modele parametryczne. Poprawność dopasowania modeli parametrycznych przedstawiono poniżej.



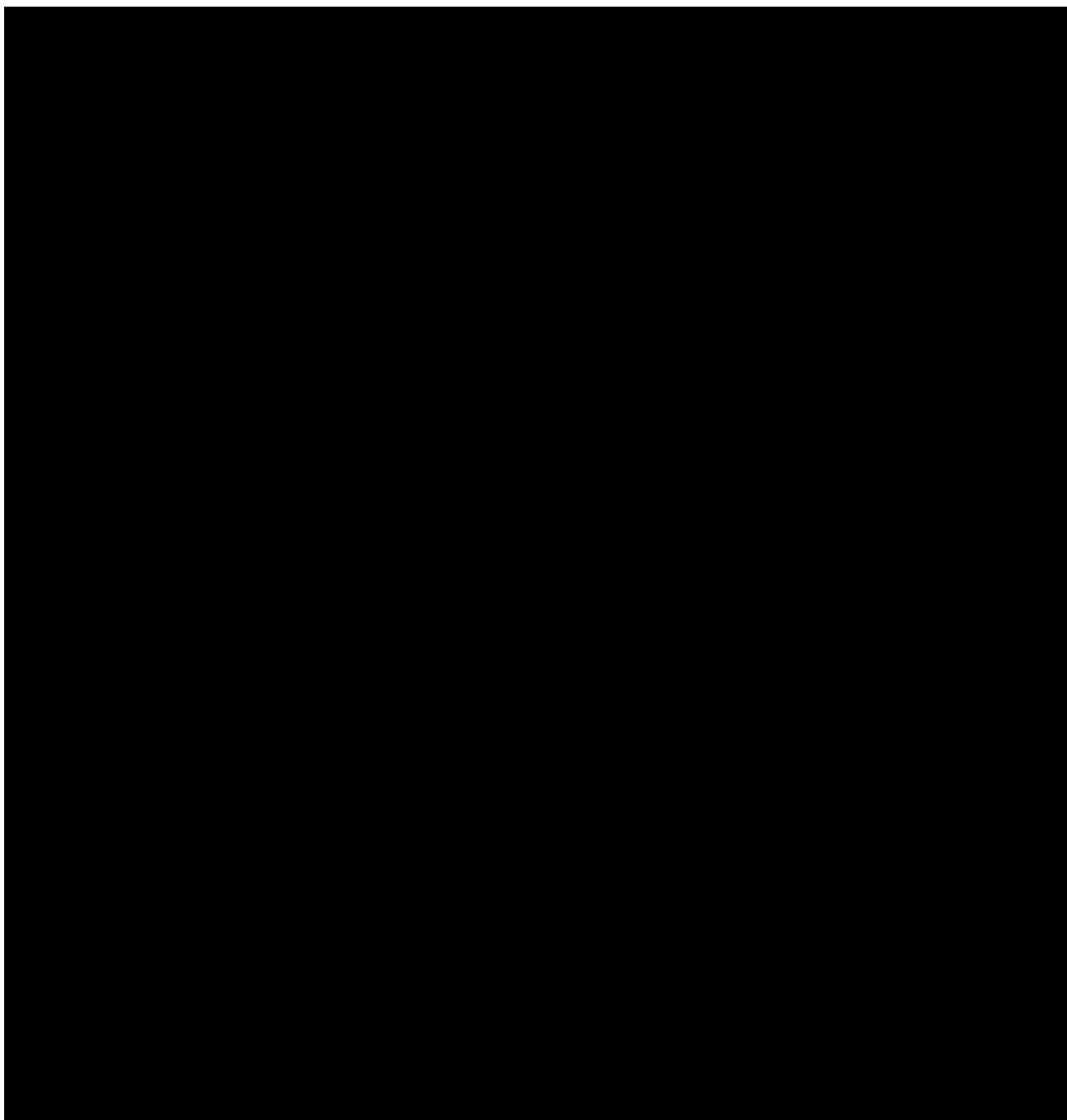
Wybrano modele wykładnicze do ekstrapolacji czasu trwania odpowiedzi w obydwu grupach, ponieważ zapewniały one najlepsze statystyczne dopasowanie do danych z badania REACH 3 (tj. najniższe kryterium bayesowskie), dobre wizualne dopasowanie do danych REACH 3 i przewidywały wiarygodny czas trwania odpowiedzi.



3.5.7. WYPADKOWE PRZEŻYCIE CAŁKOWITE W MODELACH

W obydwu modelach w pierwszej kolejności określono odsetki żywych i martwych pacjentów w każdym cyklu. Na pierwszym etapie modelowania skumulowane ryzyko zgonu pacjentów otrzymujących ruksolitynib lub BAT wykorzystano do obliczenia odsetka pacjentów, którzy żyją w okresie przed oceną odpowiedzi. Po momencie oceny odpowiedzi, przeżycie całkowite (OS) na cykl obliczano osobno dla każdego ramienia, przy użyciu ekstrapolowanych krzywych OS dla pacjentów z odpowiedzią i pacjentów nieodpowiadających ważonych odsetkiem odpowiedzi w momencie jej oceny. Te same modele OS dla odpowiadających i nieodpowiadających przypisano dla grupy z ruksolitynibem i grupy z BAT. Niemniej jednak, odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie różni się w zależności od ramienia leczenia, co prowadzi do dłuższego OS dla ruksolitynibu w porównaniu z BAT w horyzoncie czasowym.

Wypadkowe krzywe OS przedstawiono poniżej.



3.5.8. KOMPLIKACJE CHOROBY I ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

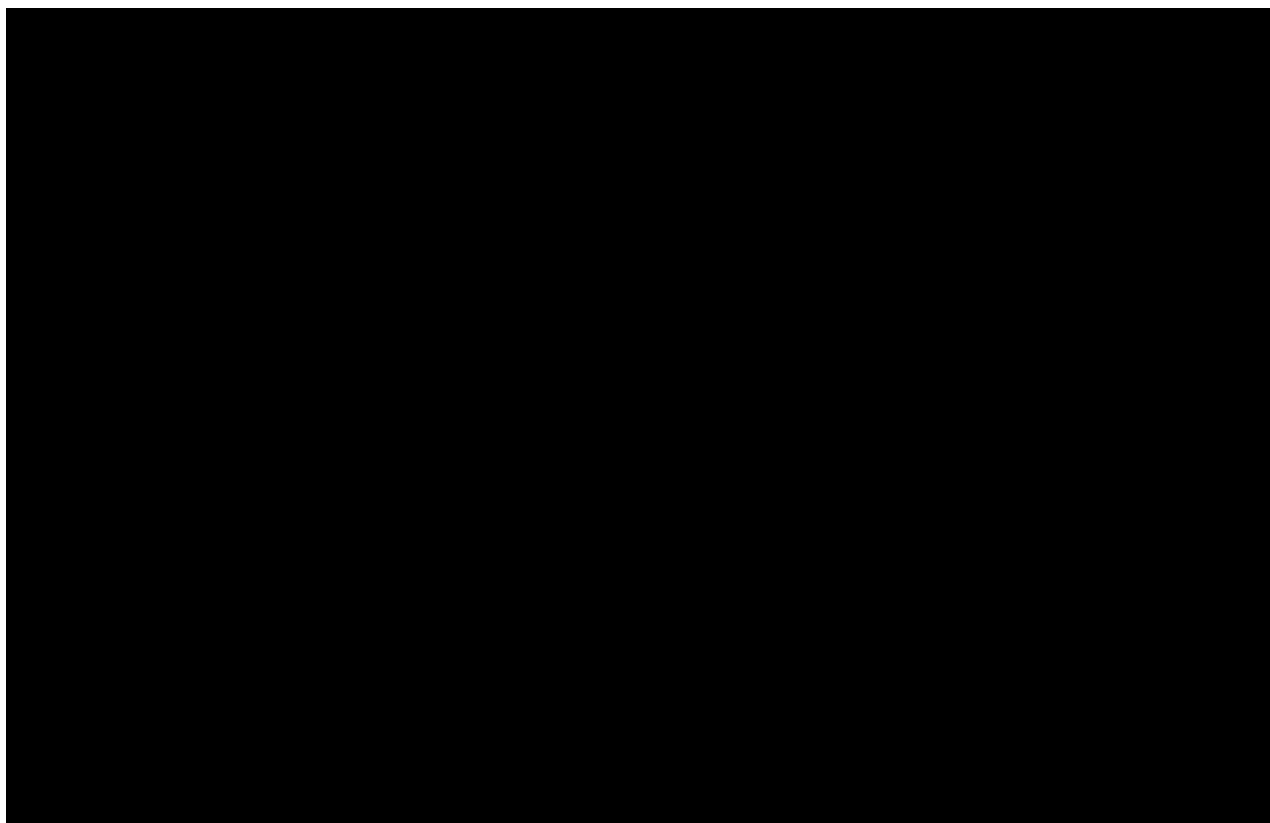
Profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii był bardzo zbliżony do komparatora [41]. Niemniej jednak, w opracowaniu uwzględniono istotne komplikacje choroby oraz zdarzenia niepożądane.

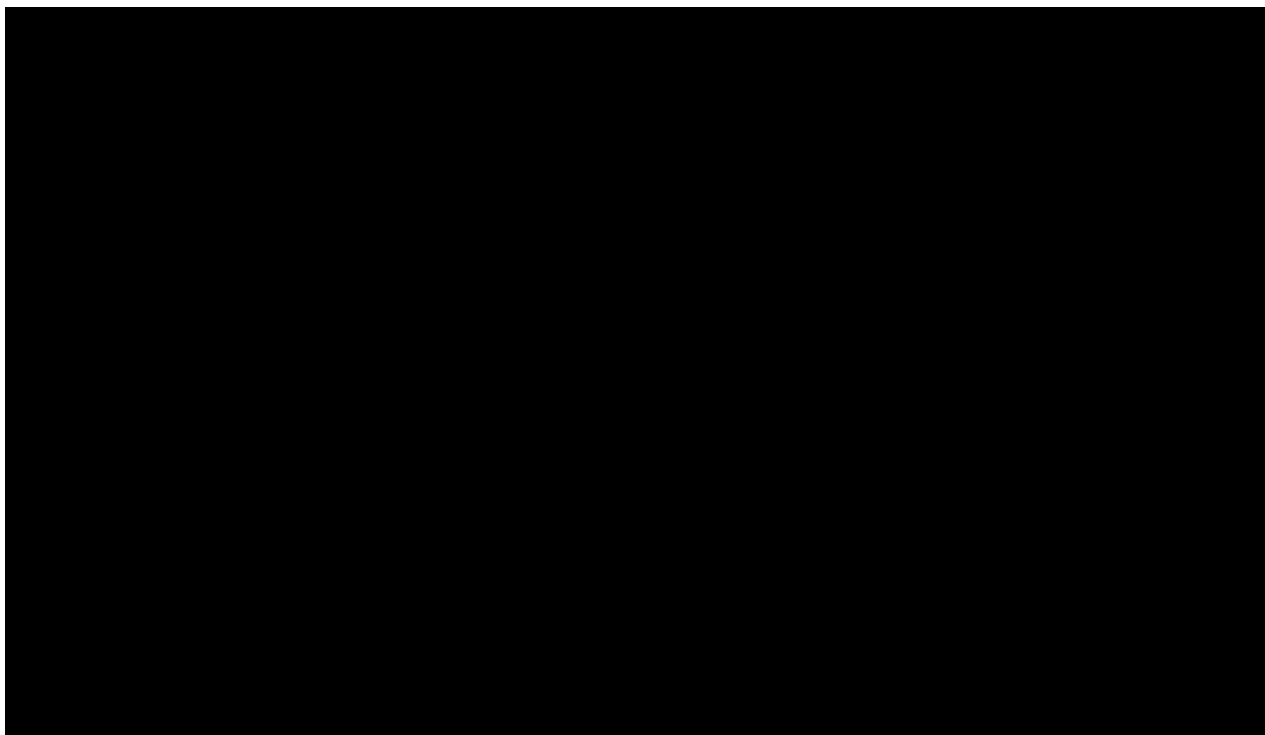
Model uwzględniał dwa główne powikłania ostrej GvHD: nawrót/progresję nowotworu złośliwego i transformację do przewlekłej GvHD oraz dwa powikłania przewlekłej GvHD: nawrót/progresję nowotworu złośliwego i nawrót przewlekłej GvHD.

Zdarzenia te występują w dłuższym okresie obserwacji i z tego powodu odsetek pacjentów doświadczających tych powikłań został oparty na częstości występowania zdarzeń z ostatecznej analizy danych REACH 2 lub REACH 3. W przypadku nawrotu przewlekłej GvHD, dane z REACH 3 nie dostarczały odpowiednich danych. Tym samym, wykorzystano dane z innych źródeł: badania [125] w przypadku ruksolitynibu oraz badań [120] i [126] w przypadku BAT.

Ponadto uwzględniono zdarzenia stopnia 3 lub wyższego, które wystąpiły do momentu oceny odpowiedzi i cechowały się potencjalnym związkiem z leczeniem ruksolitynibem lub BAT. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły te AE oparto na częstości występowania wszystkich AE stopnia 3 lub wyższego do momentu oceny odpowiedzi z podejrzeniem związku z badanym leczeniem w populacji objętej oceną bezpieczeństwa w celu uchwycenia tylko zdarzeń niepożądanych występujących przed możliwością zmiany leczenia w badaniu REACH 2 lub REACH 3.

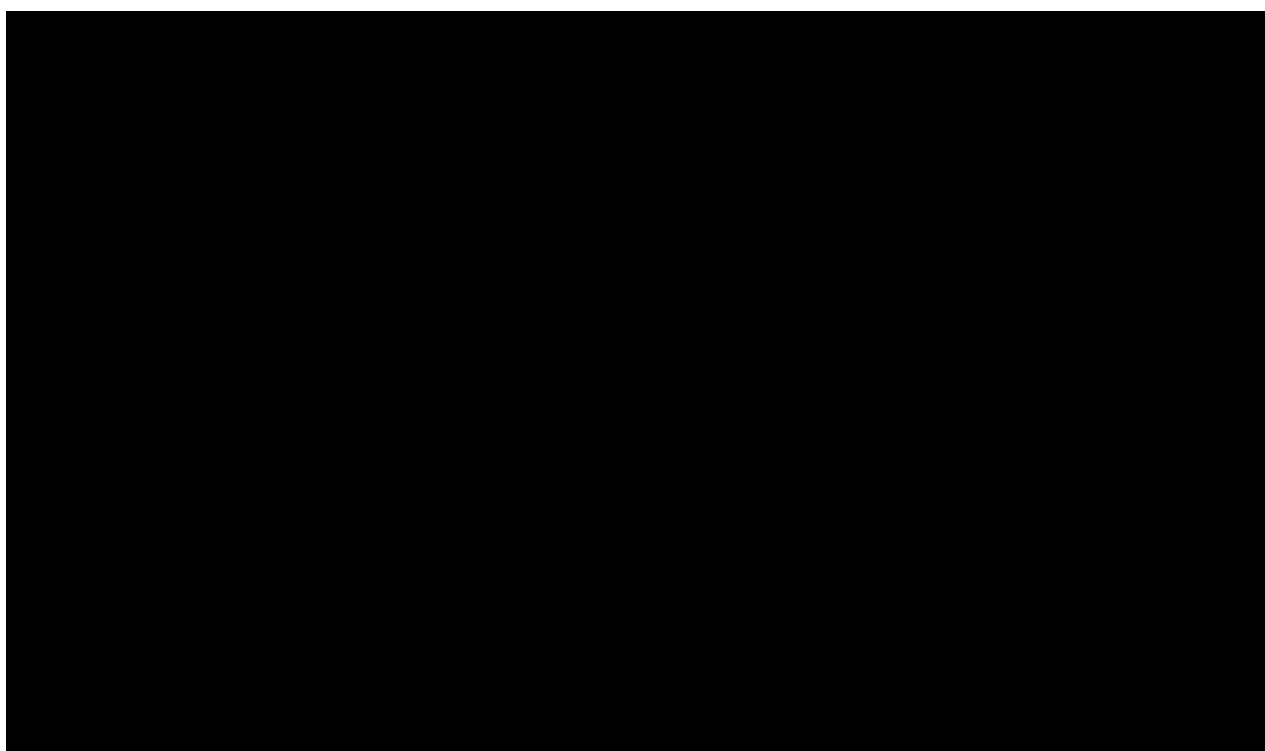
Częstotliwość występowania zdarzeń została przedstawiona poniżej.





Czas wystąpienia analizowanych zdarzeń od rozpoczęcia leczenia był wykorzystywany do określenia momentu uwzględnienia kosztu i utraty użyteczności w związku z wystąpieniem danego zdarzenia. Uwzględniono medianę czasu do wystąpienia zdarzeń pochodzącą z analizy przeżycia (komplikacje choroby) lub analizy danych dotyczących momentu raportowania poszczególnych zdarzeń.

Dane przedstawiono poniżej.



3.5.9. KOLEJNE LINIE LECZENIA

Wśród pacjentów nieodpowiadających na leczenie uwzględniono stosowanie kolejnych linii. W przypadku obydwu ramion uwzględniono interwencje BAT.

Tym samym, w opracowaniu uznano średnie wykorzystanie kolejnych linii leczenia na takim samym poziomie, jak w przypadku komparatora – przyjęto, że pacjent w sytuacji braku odpowiedzi będą kontynuować kolejne interwencje z grona BAT (tj. przechodziłby przez kolejne dostępne opcje terapeutyczne).

3.5.10. WAGI UŻYTECZNOŚCI

Przeprowadzono przegląd systematyczny w celu zidentyfikowania badań związanych z oceną wag użyteczności pacjentów z GvHD (por. rozdział 12.1.). Zidentyfikowano 7 badań:

- niepublikowane dane z badania REACH 2 dostarczone wraz z modelem oryginalnym;
- niepublikowane dane z badania REACH 3 dostarczone wraz z modelem oryginalnym;
- badanie [95];
- badanie [96];

- badanie [98];
- badanie [99]
- badanie [100].

Modele oryginalne uwzględniały wagi użyteczności określone na podstawie analizy danych EQ-5D-3L z badań klinicznych dla wnioskowanej technologii (REACH 2 dla ostrej GvHD oraz REACH 3 dla przewlekłej GvHD).

Spośród wszystkich zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym źródeł danych, tylko dane z badań REACH 2 i REACH pozwalały na dokładną ocenę wagi użyteczności GvHD z podziałem na stany uwzględnione w modelu. Badania [95], [96], [98], [99], [100] raportowały tylko ogólne wagi użyteczności GvHD, jako komplikacji allo-HCT i na tej podstawie nie zostały uwzględnione w opracowaniu.

Aby dostosować się do stanów zdrowia w modelu i uwzględnić zmiany EQ-5D w czasie, model uwzględniał trzy różne zestawy wag użyteczności odnoszące się do różnych okresów leczenia i stanów zdrowia przedstawione poniżej.

Ostra GvHD:

- 1) etapu pierwszego do momentu uzyskania odpowiedzi;
- 2) okres od tygodnia 4 do tygodnia 11 dla stanów z odpowiedzią i brakiem odpowiedzi na leczenie; 3) okres od tygodnia 12 dla stanów z odpowiedzią i brakiem odpowiedzi na leczenie.

Przewlekła GvHD:

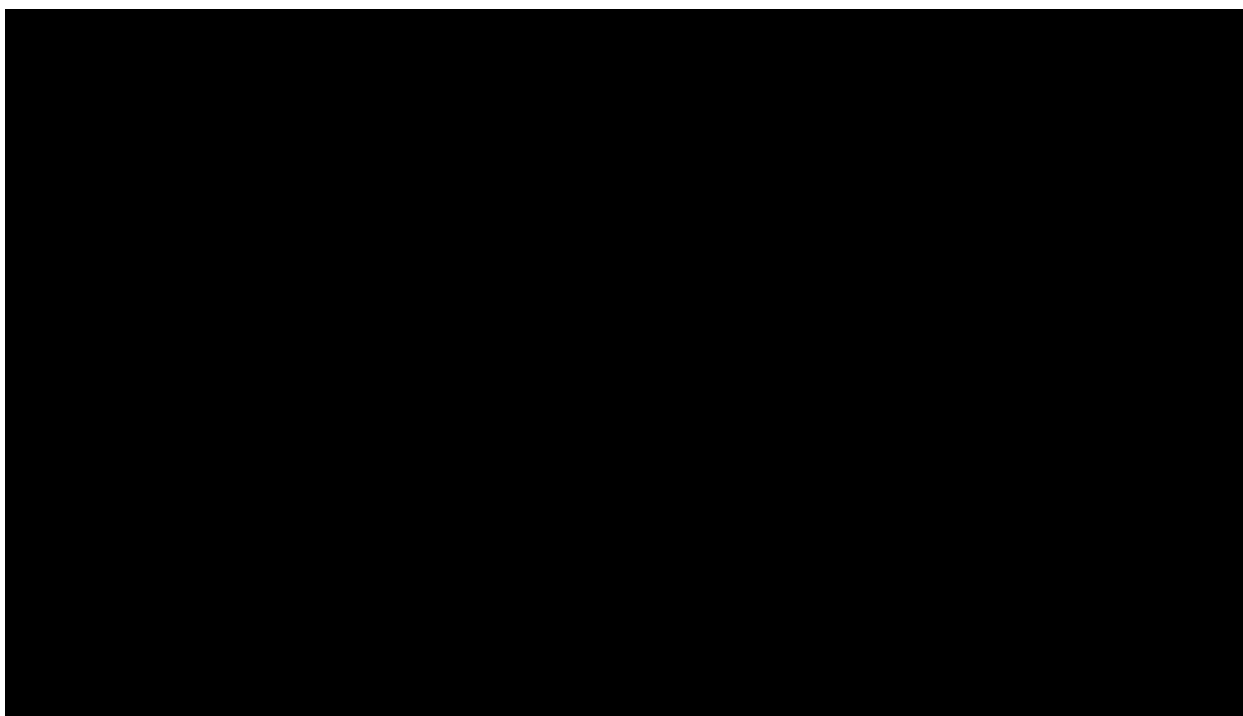
- 1) etapu pierwszego do momentu uzyskania odpowiedzi;
- 2) okres od tygodnia 24 do tygodnia 55 dla stanów z odpowiedzią i brakiem odpowiedzi na leczenie;
- 3) okres od tygodnia 56 dla stanów z odpowiedzią i brakiem odpowiedzi na leczenie.

Podejście to pozwoliło uchwycić istotne klinicznie zmiany w jakości życia pacjenta, które prawdopodobnie nie są statyczne w horyzoncie czasowym i zależą nie tylko od statusu odpowiedzi, ale również od czasu, jaki upłynął od rozpoczęcia leczenia czy momentu oceny odpowiedzi.

Wagi użyteczności analizowano według statusu odpowiedzi dla wszystkich pacjentów niezależnie od leczenia (tj. wszystkich pacjentów z ruksolitynibem i BAT łącznie) w celu zwiększenia wiarygodności przeprowadzonych obliczeń (zwiększona liczebność próby do analizy), przy braku jednoznacznych dowodów potwierdzających wyższą jakość życia pacjentów leczonych ruksolitynibem, wynikającą z innych przyczyn niż indukcja i utrzymanie odpowiedzi na leczenie.

Mając na uwadze różne wejściowe wartości wag użyteczności pacjentów włączonych do badań klinicznych, wartości wag użyteczności dla poszczególnych stanów zostały określone na podstawie zmian wag użyteczności osobno dla pacjentów odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie.

Wykorzystane dane przedstawiono w tabeli poniżej.



Jako wariant alternatywny wag użyteczności, modele ekonomiczne uwzględniają również wyniki analizy regresji wag użyteczności, które łącznie uwzględniają dane EQ-5D podczas każdej wizyty kontrolnej w badaniach REACH 2 i REACH 3.

Ze względu na dożywotni horyzont czasowy w opracowaniu uwzględniono obniżenie wag użyteczności wynikające ze starzenia się obserwowanej kohorty pacjentów.

Okres obserwacji dostępnych badań REACH 2 i REACH 3 był zbyt krótki do oceny wpływu wieku. Wykorzystano więc dane dotyczące wag użyteczności osób z populacji generalnej Polski [47] (szczegóły w arkuszach „Age-adjusted Utilities”).

Tabela 19. Zależne od wieku wagi użyteczności osób z populacji polskiej [47].

Grupa wieku	Mężczyźni	Kobiety
18-24	0,975	0,960
25-34	0,966	0,958
35-44	0,946	0,942
45-54	0,916	0,891

Grupa wieku	Mężczyźni	Kobiety
55-64	0,852	0,870
65-74	0,831	0,802
75+	0,767	0,712

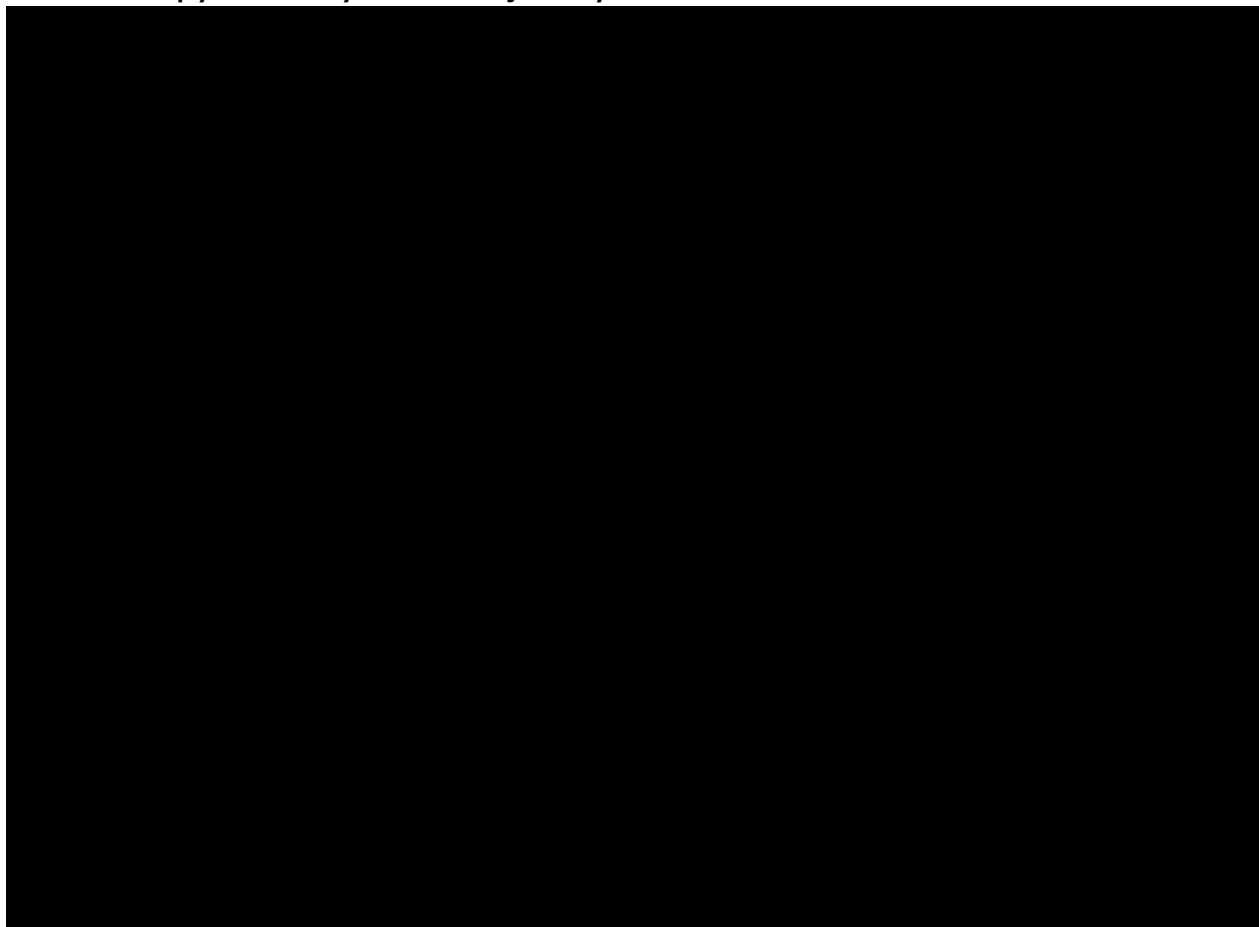
Utratę użyteczności wynikającą z wystąpienia dodatkowych zdarzeń określono na podstawie opublikowanych informacji oraz informacji dotyczących okresu występowania zdarzeń pochodzących z modelu oryginalnego (długość hospitalizacji i leczenia ambulatoryjnego dla poszczególnych produktów rozliczeniowych w warunkach kanadyjskich).

Utratę użyteczności dla nawrotu/progresji nowotworu złośliwego obliczono jako różnicę między wartościami użyteczności dla pacjentów po przeszczepie z GvHD i pacjentów z wtórną ostrą białaczką szpikową lub jej nawrotem, określonych w ramach przeglądu systematycznego [127].

Utratę użyteczności dla transformacji do przewlekłej GvHD lub nawrotu przewlekłej GvHD obliczono jako różnicę między wartościami wag użyteczności dla choroby wyjściowej i progresywnej choroby z modelu ekonomicznego dla przewlekłej GvHD [128].

Uwzględnione dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Wpływ dodatkowych zdarzeń na jakość życia.



3.5.11. IMPLEMENTACJA DYSKONTOWANIA

W modelu analizy użyteczności-kosztów uwzględniono dyskontowanie przyszłych wyników zdrowotnych i kosztów do pierwszego cyklu.

Na uwagę zasługuje fakt, że estymację niektórych kategorii kosztu ponoszonego wśród pacjentów z analizowanej populacji przeprowadzono na podstawie wyników modelowania: średniego, zdyskontowanego (przy uwzględnieniu stopy dyskontowej dla kosztów; por. rozdział 3.7.) zużycia jednostek zasobów medycznych (np. liczby dawek dobowych analizowanej substancji czynnej) i ich kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej.

Mając na uwadze przemienność operacji mnożenia i dzielenia, iloczyn: zdyskontowanej liczby jednostek świadczenia oraz kosztu jednostkowego jest równoznaczny ze zdyskontowanym kosztem danego świadczenia, wg zasady:

$$\frac{A \cdot B \cdot C}{D} = \frac{A}{D} \cdot B \cdot C$$

Analogicznie postępowano z wynikami zdrowotnymi.

3.5.12. PODSUMOWANIE MODELOWANIA

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w 64-bitowej wersji Excel® dla Microsoft 365 (Microsoft Corporation, Redmond, WA; model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications*; VBA).

Model zawiera nowe funkcje tablic dynamicznych. Może nie działać poprawnie w programie Excel w wersji 15 i wcześniejszych (zalecana jest aktualna wersja programu Excel dla kompilacji Microsoft 365).

Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także przeprowadzania i kosztów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji określono w oparciu o opublikowane dane, informacje od ekspertów klinicznych z Polski (por. rozdział 12.4.) oraz dane pochodzące z badań klinicznych sponsorowanych przez Wnioskodawcę (dane dostępne autorom modelu oryginalnego). Przyjęte w ramach analizy wartości wszystkich parametrów zostały zestawione z dostępnymi danymi odnalezionymi w wyniku przeglądu medycznych baz danych. Wykorzystano i przedstawiono tylko te informacje, które w zadowalający sposób odzwierciedlały warunki postępowania w Polsce, odpowiadały charakterystyce pacjentek włączonych do niniejszego badania oraz mieściły się w normach europejskich.

Szczegółowe informacje na temat źródeł informacji uwzględnionych w ramach analizy przedstawiono w rozdziałach: 2.2., 3.6. – 3.9. niniejszego opracowania.

3.6. OCENA KOSZTÓW

Celem analizy było porównanie kosztów leczenia pacjentów z analizowanej populacji w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu leczniczego Jakavi® (ruksolitynib) oraz aktualnych schematów postępowania wśród pacjentów w wieku 12 lat i starszych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie kortykosteroidami.

Określono koszty z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych) i świadczeniobiorcy (por. rozdział 3.2.).

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę przede wszystkim te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej opcji terapeutycznej (w pierwszej kolejności brano pod uwagę mierzalne koszty, których źródło bezpośrednio wpływało na wysokość kosztu inkrementalnego).

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektywy płatnika publicznego lub z perspektywy świadczeniobiorcy.

Uwzględniono wszystkie kategorie kosztów związane z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji, zidentyfikowane na podstawie: efektów klinicznych raportowanych w referencyjnych badaniach klinicznych REACH 2 i REACH 3, przeprowadzanego modelowania oraz przeglądu dostępnej literatury dotyczącej analizowanego problemu decyzyjnego.

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i z pominięciem proponowanego RSS dla wnioskowanej technologii. [REDACTED]

[REDACTED]

Koszt leków refundowanych w Polsce określono na poziomie: średniego kosztu w Polsce w listopadzie 2022 roku [86] (dane dostępne w lutym 2023 roku) lub średniego kosztu w I połowie 2022 roku [134], [135] w przypadku leków szpitalnych oraz aktualnych cen wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] w przypadku leków nabywanych w aptece.

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach [63]-[73] (lipiec 2022).

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [30].

W opracowaniu uwzględniono dwa algorytmy oceny kosztów:

- identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych lub innych zasobów → identyfikacja kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej → ocena sumarycznego kosztu stanowiącego bezpośrednie dane wejściowe modelowania;
- identyfikacja źródeł informacji raportujących sumaryczne koszty mogące zostać wykorzystane jako bezpośrednie dane wejściowe modelowania → identyfikacja roku analizy kosztów zidentyfikowanego źródła → korekta raportowanych kosztów z uwzględnieniem wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych, CPI (ang. *Consumer Price Index*).

Wyżej wymienione dane następnie posłużyły do określenia średnich, całkowitych kosztów opieki z wykorzystaniem modelu decyzyjnego opisanego w rozdziale 3.5. (punkty końcowe niniejszej analizy ekonomicznej przedstawione w rozdziale 4.).

Wykorzystane w opracowaniu informacje na temat CPI przedstawiono w arkuszu „PL_data” modelu BIA (uwzględniono miesięczny wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 2015 – 2022 wg GUS [75]). CPI uwzględniono wyłącznie w ramach alternatywnych wariantów oceny kosztu fotoferezy pozaustrojowej (wg danych z [62]) oraz koszu globuliny antytymocytarnej (wg danych [58]).

Szczegóły dotyczące kalkulacji wszystkich kategorii kosztowych uwzględnionych w opracowaniu, jak i szczegóły dotyczące zużycia zasobów medycznych, których koszt został uwzględniony przy ocenie wysokości kategorii kosztów omówionych w niniejszym rozdziale, przedstawiono w modelach dołączonych do niniejszego opracowania (arkusz „PL_data” modelu BIA, arkusz „Drug Costs”, „JAKAVI Dosing”, „BAT Dosing”, „Treatment Administration”, „Resource Use” i „Concomitant Med Dosing” modeli analizy ekonomicznej).

3.6.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię pacjentów z GvHD po allo-HCT i z niewystarczającą odpowiedzią na kortykosteroidy w Polsce.

Zasoby uwzględnione w analizie związane są przede wszystkim z kosztami z perspektywy płatnika publicznego; uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne.

Dane kosztowe zebrano we lipcu 2022 roku i są one aktualne na dzień złożenia przez Wnioskodawcę wniosku refundacyjnego. Aktualizację danych kosztowych przeprowadzono w lutym 2023 roku (data odjęcia: 20.02.2023)

Wycenę świadczeń uwzględnionych w niniejszym opracowaniu zestawiono w tabeli poniżej oraz w arkuszu „PL_data” modelu BIA dołączonego do niniejszego opracowania.

Tabela 21. Wycena świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.

Grupa	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena	Źródło
-	5.52.01.0001461	Ostre sterydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu	24 620,00 PLN	[68]
-	5.52.01.0001006	Przewlekłe odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu)	3 342,00 PLN	[68]
-	5.52.01.0001023	Powikłania nieinfekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) > 3 dni	6 572,00 PLN	[68]
-	5.52.01.0001462	Powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) > 3 dni	12 143,00 PLN	[68]
-	5.52.01.0001463	Ciężkie powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku, wymagające intensywnego leczenia przeciwgrzybiczego i/lub przeciwwirusowego - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu > 3 dni	25 512,00 PLN	[68]
-	5.52.01.0001493	Powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) < 4 dni	4 178,00 PLN	[68]
-	5.52.01.0001494	Powikłania nieinfekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) < 4 dni	2 395,00 PLN	[68]
-	5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16 PLN	[71]

Grupa	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena	Źródło
-	5.08.08.0000046	Diagnostyka w programie leczenia niedokrwiistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek	324,48 PLN	[72]
-	5.08.08.0000049	Diagnostyka w programie leczenia niskorosłych dzieci z zespołem Turnera		
-	5.08.08.0000035	Diagnostyka w programie leczenia dystonii ogniskowych i połowicznego kurczu twarzy		
-	5.08.08.0000099	Diagnostyka w programie leczenia zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona		
-	5.08.08.0000037	Diagnostyka w programie leczenia spastyczności w mózgowym porażeniu dziecięcym		
W11	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00 PLN	[65]
-	5.08.05.0000176	Hospitalizacja jednego dnia w pozostałych przypadkach	322,00 PLN	[70]
S01	5.51.01.0016001	Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż.	36 153,00 PLN	[66]
S07	5.51.01.0016007	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	417,00 PLN	[66]
D48	5.51.01.0004048	Zapalenie płuc	1 602,00 PLN	[66]
S04	5.51.01.0016004	Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni	1 195,00 PLN	[66]
-	-	Świadczenia OAiIT [73]; szczegóły w arkuszu „Dane_PL” modelu BIA	Średnia: 3 428,15 PLN, od 850,68 PLN do 4 906,14 PLN	[73]
-	-	Fotofereza pozaustrojowa	5 000 PLN	Eksperti, [103]

W opracowaniu uwzględniono sugerowane ceny wnioskowanej technologii oraz koszty jednostkowe leków przedstawione poniżej.

Tabela 22. Uwzględnione koszty jednostkowe leków w PLN.

	Jednostka	Płatnik publiczny	Świadczeniobiorca	Źródło
Metylprednisolon	Za 10 mg	0,42 PLN	0,34 PLN	[37], [134][83]
Prednisolon	Za 10 mg	0,59 PLN	0,63 PLN	[37], [134]
Prednison	Za 10 mg	0,59 PLN	0,43 PLN	[37], [134]
Cyklosporyna	Za 100 mg	5,22 PLN	0,21 PLN	[37], [134]
Takrolimus	Za 1 mg	3,76 PLN	0,12 PLN	[37], [134]
Globulina antytymocytna	Za 1 mg (wariant alternatywny)	41,50 PLN	0 PLN	[58], [75]
Metotreksat	Za 2,5 mg	6,60 PLN	0,13 PLN	[37], [134]
Mykofenolan mofetylu	Za 500 mg	1,49 PLN	0,44 PLN	[37], [134]
Ewerolimus	Za 1 mg	29,27 PLN	0,11 PLN	[37], [134]
Sirolimus	Za 1 mg	16,68 PLN	0,11 PLN	[37], [134]
Etanercept	Za 25mg/0,5mL	94,75 PLN	0 PLN	[86]
Infliksymab	Za 100 mg	276,68 PLN	0 PLN	[86]
Imatynib	Za 100 mg	1,20 PLN	0 PLN	[86]

	Jednostka	Płatnik publiczny	Świadczeniobiorca	Źródło
Ibrutynib	Za 140 mg	125,41 PLN	0 PLN	[134], [135]
Rytuksymab (5.08.10.0000055)	Za 100 mg	354,83 PLN	0 PLN	[86]

Koszt leków ambulatoryjnych został określony na podstawie kosztu oficjalnego tych leków wg aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] oraz danych sprzedażowych NFZ w I połowie 2022 roku [134]. Uwzględniono średni ważony rynkiem sprzedaży leków refundowanych koszt jednostkowy tych leków.

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

3.6.2. KATEGORIE KOSZTU ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM PORÓWNYWANYCH LEKÓW

3.6.2.1. KOSZT WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII

Zgodnie z sugerowanym sposobem refundacji, w ramach niniejszej analizy uwzględniono finansowanie produktu leczniczego Jakavi® w ramach części B Wykazu. W analizie uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej „1152.0, Ruksolitynib” (por. rozdział 2.1). Przyjęto, że refundacja ruksolitynibu we wnioskowanym wskazaniu nie spowoduje zmiany limitu w grupie 1152.0 i wszystkie prezentacje wnioskowanej technologii będą miały limit finansowania na poziomie własnych cen hurtowych brutto (limit wyznaczany przez prezentację zawierającą 56 tabletek po 5 mg substancji czynnej; por. rozdział 2.1.).

Przy uwzględnieniu aspektów wyceny leków refundowanych opisanych w Ustawie o refundacji [30], na podstawie sugerowanej przez Wnioskodawcę ceny zbytu netto, określono urzędowe ceny produktu leczniczego i limit finansowania (por. tabela poniżej).

Mając na uwadze wykorzystanie we wnioskowanym wskazaniu tylko prezentacji produktu Jakavi® zawierających 5 mg lub 10 mg ruksolitynibu w tabletkach [57], przeprowadzono obliczenia uwzględniające liniową zależność kosztu refundacji ruksolitynibu i zawartości substancji czynnej.

3.6.2.2. KOSZT KOMPARATORÓW

Metotreksat, mykofenolan mofetylu, ewerolimus i sirolimus finansowane są ze środków publicznych w ramach części A1 Wykazu leków refundowanych [37].

Wycenę fotoferezy pozaustrojowej ustalono na poziomie dopłaty do leczenia z funduszu POLTRANSPLANT (5 tys. PLN [103]). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wycenę tej procedury na poziomie 13 979,26 PLN zgodnie z wynikami badania [62] (koszt przekonwertowany do PLN zgodnie z kursem wg NBP [74] oraz zaktualizowany do obecnych cen zgodnie z CPI wg GUS [75]).

Rytuksymab, ibrutynib, imatynib, infliksymab, etanercept i globulina antytymocytarna są wśród pacjentów z analizowanej populacji finansowane ze środków publicznych pośrednio (w ramach świadczeń szpitalnych) lub bezpośrednio za zgodą płatnika z pominięciem ogólnodostępnych dla chorych sposobów refundacji.

W analizie podstawowej uwzględniono koszt ww. opcji terapeutycznych na poziomie kosztu odpowiednich świadczeń szpitalnych (5.52.01.0001461 w przypadku globuliny antytymocytarnej) lub średniego kosztu leków stosowanych w obrębie ogólnodostępnych sposobów finansowania (programy lekowe dla pacjentów z innymi chorobami niż GvHD lub chemioterapia; dotyczy: rytuksymabu, ibrutynibu, imatynibu, infliksymabu, etanerceptu).

Uwzględniono średni koszt leku w Polsce w listopadzie 2022 roku [86] (dane dostępne w lutym 2023 roku) lub średni koszt leku w I połowie 2022 roku [134], [135] w przypadku leków szpitalnych oraz aktualne ceny leków zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [37] w przypadku leków nabywanych w aptece.

Dane przedstawiono poniżej.

Tabela 24. Koszt jednostkowy schematów BAT uwzględniony w analizie podstawowej.

	Koszt, NFZ	Koszt, pacjent	Opis	Źródło
Globulina antytymocytarna	24 620,00 PLN	0 PLN	Za leczenie i pobyt	5.52.01.0001461 [68]
Fotofereza pozaustrojowa	5 000,00 PLN	0 PLN	Za 1 procedurę i pobyt	eksperci,
Metotreksat	6,60 PLN	0,13 PLN	Za 2,5 mg	[37], [134]
Mykofenolan mofetylu	1,49 PLN	0,44 PLN	Za 500 mg	[37], [134]
Ewerolimus	29,27 PLN	0,11 PLN	Za 1 mg	[37], [134]
Sirolimus	16,68 PLN	0,11 PLN	Za 1 mg	[37], [134]
Etanercept	94,75 PLN	0 PLN	Za 25mg/0,5mL	[86]
Inflixymab	276,68 PLN	0 PLN	Za 100 mg	[86]
Imatynib	1,20 PLN	0 PLN	Za 100 mg	[86]
Ibrutynib	125,41 PLN	0 PLN	Za 140 mg	[134], [135]
Rytuksymab	354,83 PLN	0 PLN	Za 100 mg	5.08.10.0000055 [68]

3.6.2.3. KOSZT PODAWANIA I MONITOROWANIA LECZENIA

Mając na uwadze doustną drogę podania wnioskowanej technologii koszt podawania/wydawania leków Jakavi® w ramach proponowanego programu określono z uwzględnieniem porady ambulatoryjnej rozliczanej co 28 dni. Uwzględniono koszt porady na poziomie kosztu świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (5.08.07.0000004; 108,16 PLN) [71].

Mając na uwadze podobny zakres świadczeń diagnostycznych w proponowanym programie lekowym dla wnioskowanej technologii oraz programów leków z najniższą wyceną ryczałtu za diagnostykę (głównie badania moczu i krwi), roczny ryczałt za diagnostykę w proponowanym programie lekowym wyznaczono na poziomie 324,48 PLN, tj. wyceny świadczeń: 5.08.08.0000046, „Diagnostyka w programie leczenia niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek”, 5.08.08.0000049 „Diagnostyka w programie leczenia niskorosłych dzieci z zespołem Turnera”, 5.08.08.0000035 „Diagnostyka w programie leczenia dystonii ogniskowych i połowiczego kurczu twarzy”, 5.08.08.0000099 „Diagnostyka w programie leczenia zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona” i 5.08.08.0000037 „Diagnostyka w programie leczenia spastyczności w mózgowym porażeniu dziecięcym” [72].

Łącznie koszt podawania/wydania i monitorowania ruksolitynibu określono na poziomie 2,38 PLN w przeliczeniu na 1 podanie tego leku (około 4,76 PLN na dobę leczenia).

W przypadku BAT koszt monitorowania i podawania/wydania leków określono na poziomie: kosztu porady „W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu” (44 PLN) [65] co miesiąc w przypadku leków ambulatoryjnych oraz świadczenia 5.08.05.0000176 „hospitalizacja jednego dnia w pozostałych przypadkach” (322 PLN) [70] w trakcie podawania dożylnego leków (dotyczy: globuliny antytymocytarnej w wariantach alternatywnym wyceny, infliksymabu i rytuksymabu).

Mając na uwadze wysoką intensyfikację opieki medycznej wśród pacjentów z analizowanej populacji i związane z tym częste konsultacje z lekarzami różnych specjalności w analizie przyjęto, że realizacja proponowanego programu lekowego i realizacja większości schematów BAT nie będzie związana z zużyciem dodatkowych zasobów medycznych dotyczących podawania, wydawania leków oraz monitorowania leczenia GvHD. Wszystkie potencjalne dodatkowe zasoby medyczne zużywane są wśród tych pacjentów w ramach standardowej opieki medycznej.

3.6.3. KOSZT LECZENIA KOMPLIKACJI I ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH

Koszt komplikacji choroby raportowanych w badaniach REACH 2 i REACH 3 określono przy uwzględnieniu założeń modelu centralnego (leczenie w ramach hospitalizacji, głównie białaczek) dopasowując dane zdarzenie do optymalnego dla świadczeniodawcy świadczenia medycznego. Tym samym koszt progresji lub nawrotu choroby nowotworowej wyceniono na poziomie 36 153,00 PLN zgodnie z wyceną grupy S01 „Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż.” [66]. W praktyce progresja/nawrót nowotworu może wiązać się z długotrwałym leczeniem farmakologicznym i sumaryczny koszt takiego postępowania może być często kilkukrotnie wyższy od przyjętego. Niemniej jednak, konserwatywnie przyjęto koszt na poziomie jednorazowego pobytu pacjenta w szpitalu z kompleksową diagnostyką i leczeniem.

Koszt transformacji ostrej GvHD do przewlekłej postaci GvHD (model ostrej GvHD) lub nawrót przewlekłej postaci GvHD (model przewlekłej GvHD) określono na podstawie jednorazowego świadczenia o kodzie 5.52.01.0001006 („Przewlekłe odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu)”) i wycenie 3 342,00 PLN [68].

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych określono przy założeniu, że każde uwzględnione w opracowaniu zdarzenie niepożądane będzie wymagało hospitalizacji w ramach osobnych świadczeń, niezwiązanych z

realizacją programu lekowego (identyfikacji dokonano na podstawie grupera JGP, przy uwzględnieniu danego zdarzenia jako głównego powodu hospitalizacji).

Uwzględnione koszty leczenia zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.

	Koszt, płatnik publiczny	Uwagi	Źródło
Infekcja CMV	4 178,00 PLN	5.52.01.0001462	[68], założenie
Trombocytopenia	417,00 PLN	S07, podstawowe rozpoznanie ICD-10: D69.6; http://jgp.uhc.com.pl/	[66], założenie
Anemia	417,00 PLN	S07, podstawowe rozpoznanie ICD-10: D64; http://jgp.uhc.com.pl/	[66], założenie
Obniżenie płytek krwi, krwinek białych, neutrofilii	417,00 PLN	Tak jak dla trombocytopenii	Założenie
Neutropenia	417,00 PLN	S07, podstawowe rozpoznanie ICD-10: D70; http://jgp.uhc.com.pl/	[66], założenie
Zapalenie płuc	1 602,00 PLN	D48, podstawowe rozpoznanie ICD-10: J18.9; http://jgp.uhc.com.pl/	[66], założenie
Leukopenia	417,00 PLN	S07, podstawowe rozpoznanie ICD-10: D72; http://jgp.uhc.com.pl/	[66], założenie
Wzrost ALT, AST lub GGT	417,00 PLN	Tak jak dla trombocytopenii	Założenie
Pancytopenia	417,00 PLN	Tak jak dla trombocytopenii	[66], założenie
Nadciśnienie	0 PLN	-	Założenie
Ból głowy	0 PLN	-	Założenie
Sepsa	4 178,00 PLN	5.52.01.0001462	[68], założenie
Gorączka	417,00 PLN	Tak jak dla trombocytopenii	[66], założenie
Zakażenie dróg moczowych	417,00 PLN	Tak jak dla trombocytopenii	[66], założenie

W analizie wrażliwości testowano również alternatywne (wyższe) wyceny leczenia zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem wyłącznie świadczeń z katalogu [68] dedykowanych chorym po przeszczepach (szczegóły w arkuszu „Dane_PL” modelu BIA).

3.6.4. KOSZT DODATKOWEJ OPIEKI MEDYCZNEJ

W ramach niniejszej analizy uwzględniono koszt:

- dodatkowego leczenia systemowego, tj. kortykosteroidów, cyklosporyny i takrolimusa w przypadku ostrej GvHD oraz kortykosteroidów w przypadku przewlekłej GvHD;
- świadczeń medycznych związanych ze standardową opieką pacjentów z analizowanej populacji (hospitalizacji, porad ambulatoryjnych i wizyt w szpitalnej izbie przyjęć poza zdarzeniami związanymi z komplikacjami choroby i zdarzeniami niepożądanymi).

Zużycie dodatkowego leczenia systemowego oraz częstotliwość zużywania świadczeń medycznych standardowej opieki pacjentów z analizowanej populacji określono na podstawie danych z badań klinicznych REACH 2 i REACH 3 (dane niepublikowane, dostarczone wraz z modelami Wnioskodawcy). W przypadku dodatkowego leczenia systemowego uwzględniono tygodniowe zużycie leków osobno dla ramion badań REACH 2 i REACH 3 – uwzględniono potencjalne różnice w zużyciu dodatkowego leczenia wynikające z różnic w skuteczności klinicznej porównywanych interwencji.

Szczegółowe informacje na temat tygodniowych dawek leków składających się na dodatkową opiekę medyczną przedstawiono w arkuszach „Concomitant Med Dosing” modeli analizy ekonomicznej.

Wyceny kosztu leków składających się na dodatkową opiekę medyczną dokonano na podstawie kosztu oficjalnego tych leków wg aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] oraz danych sprzedażowych NFZ w I połowie 2022 roku [134]. Uwzględniono średni ważony rynkiem sprzedaży leków refundowanych koszt jednostkowy tych leków (tabela poniżej).

Tabela 26. Koszt jednostkowy dodatkowych leków.

	Koszt, NFZ	Koszt, pacjent	Uwagi
Metyloprednisolon	0,42 PLN	0,34 PLN	Za 10 mg
Prednisolon	0,59 PLN	0,63 PLN	Za 10 mg
Prednison	0,59 PLN	0,43 PLN	Za 10 mg
Cyklosporyna	5,22 PLN	0,21 PLN	Za 100 mg
Takrolimus	3,76 PLN	0,12 PLN	Za 1 mg

W przypadku świadczeń medycznych związanych ze standardową opieką pacjentów z analizowanej populacji (hospitalizacji, porad ambulatoryjnych i wizyt w szpitalnej izbie przyjęć) uwzględniono zależne od odpowiedzi na leczenie częstotliwości rozliczania tych świadczeń, odsetek pacjentów, u których są rozliczane oraz długość pobytu pacjenta w szpitalu na podstawie wyników badań REACH 2 i REACH 3. Powyższe dane dotyczyło średniego okresu obserwacji wynoszącego około 1 roku (0,93 roku w REACH 2 i 1,13 roku w REACH 3). Tym samym, realizując konserwatywne podejście do rozważnego problemu decyzyjnego w opracowaniu uwzględniono ww. świadczenia tylko przez 52 tygodnie horyzontu czasowego analizy.

Szczegółowe informacje na temat zużycia ww. zasobów przedstawiono w arkuszach „Resource Use” modeli analizy ekonomicznej.

Wyceny kosztów jednostkowych ww. świadczeń dokonano przy uwzględnieniu: porady „W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu” (44 PLN) [65] w przypadku każdej konsultacji z lekarzem, braku kosztu dodatkowych wizyt w szpitalnej izbie przyjęć (ryczałt dobowy [63]), wyceny całego pobytu pacjenta w szpitalu niezależnie od liczby dni pobytu zgodnie z aktualnym sposobem wyceny pobytów

chorego w szpitalu [66], [68] (w przypadku pobytu chorego na oddziałach przeszczepu szpiku kostnego uwzględniono wycenę pobytu na poziomie kosztu świadczenia 5.52.01.0001494 „Powikłania nieinfekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) < 4 dni”, tj. 2 395 PLN [66]; w przypadku pobytu na oddziale ogólnym uwzględniono wycenę pobytu na poziomie kosztu grupy S04, 5.51.01.0016004 „Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni”, tj. 1 195 PLN [66]) oraz minimalnej wyceny osobodnia pobytu pacjenta na oddziale intensywnej terapii (850,68 PLN wg [73]). Uwzględnione koszty jednostkowe przedstawiono poniżej.

Tabela 27. Koszty jednostkowe opieki standardowej.

	Koszt, NFZ	Uwagi	Założenie
Oddział przeszczepu szpiku	2 395,00 PLN	Za pobyt	5.52.01.0001494 [68]
Szpitalna izba przyjęć	0,00 PLN	Ryczałt dobowy [63]	-
Oddział ogólny szpitala	1 195,00 PLN	Za pobyt	Grupa S04 [66]
Oddział intensywnej terapii	850,68 PLN	Za osobodzień (minimalny)	[73]
Porada specjalistyczna	44,00 PLN	Za wizytę	W11 [65]
Porada ogólna	44,00 PLN	Za wizytę	W11 [65]
Nagła porada specjalistyczna	44,00 PLN	Za wizytę	W11 [65]
Wizyta specjalisty	44,00 PLN	Za wizytę	W11 [65]

3.7. DYSKONTOWANIE

W ramach analizy podstawowej uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych (m.in. lat życia, lat życia skorygowanych o jakość) przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% [1], [3], a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych [1].

3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy.

Przeprowadzono jedno- i wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania (przeprowadzono analizę scenariuszową).

Scenariusze analizy wrażliwości zdefiniowano w tabeli poniżej.

Tabela 28. Scenariusze analizy wrażliwości.

Nr	Parametry/scenariusze (oznaczono tylko zmiany względem analizy podstawowej)	
Ostra GvHD		
ostra_SA00	Analiza podstawowa	
ostra_SA01	BAT: zgodnie z odpowiedziami ekspertów z Polski	
ostra_SA02	Perspektywa wspólna	
ostra_SA03	Globulina antytymocytna: koszt na poziomie mg	
ostra_SA04	Koszt fotoferezy pozaustrojowej wg danych z [62], [74], [75]	
ostra_SA05	Koszt pobytu na oddział intensywnej terapii: średnia arytmetyczna	
ostra_SA06	Koszt pobytu na oddział intensywnej terapii: maksymalny	
ostra_SA07	Alternatywne (wyższe) koszty leczenia dodatkowych zdarzeń	
ostra_SA08	Charakterystyki pacjentów: 95% CI	95% LCI
ostra_SA09		95% UCI
ostra_SA10	Brak wpływu dodatkowych zdarzeń na jakość życia	
ostra_SA11	Brak kosztu podawania/wydawania	
ostra_SA12	Brak kosztu leczenia dodatkowego	
ostra_SA13	Brak kosztu opieki standardowej	
ostra_SA14	Brak kosztu dodatkowych zdarzeń	
ostra_SA15	Brak kosztu opieki terminalnej	
ostra_SA16	Brak korekty połowy cyklu	
ostra_SA17	Modelowanie osobno dla ramion badania	
ostra_SA18	Modelowanie zależne od odpowiedzi całkowitej i odpowiedzi częściowej (niezależnie od ramion)	
ostra_SA19	Ekstrapolacja OS: zależna od HR	
ostra_SA20	Ekstrapolacja OS: wspólna funkcja dla odpowiadających i nieodpowiadających	
ostra_SA21	Opcjonalne funkcje ekstrapolacji OS	<i>Exponential</i>
ostra_SA22		<i>Weibull</i>
ostra_SA23		<i>Gompertz</i>
ostra_SA24		<i>Log-normal</i>
ostra_SA25		<i>Log-logistic</i>
ostra_SA26		<i>Gamma</i>
ostra_SA27		<i>Gen Gamma</i>
ostra_SA28	Brak różnicy w OS między Jakavi i BAT przed oceną odpowiedzi na leczenie	
ostra_SA29	Odsetek odpowiedzi: skrajne scenariusze	Jakavi: 95% UCI, BAT: 95% LCI
ostra_SA30		Jakavi: 95% LCI, BAT: 95% UCI
ostra_SA31	Opcjonalne funkcje ekstrapolacji trwania odpowiedzi - Jakavi	<i>Exponential</i>
ostra_SA32		<i>Weibull</i>
ostra_SA33		<i>Gompertz</i>
ostra_SA34		<i>Log-normal</i>
ostra_SA35		<i>Log-logistic</i>
ostra_SA36		<i>Gamma</i>
ostra_SA37		<i>Gen Gamma</i>
ostra_SA38	Opcjonalne funkcje ekstrapolacji trwania odpowiedzi - BAT	<i>Exponential</i>
ostra_SA39		<i>Weibull</i>
ostra_SA40		<i>Gompertz</i>
ostra_SA41		<i>Log-normal</i>
ostra_SA42		<i>Log-logistic</i>

Nr	Parametry/scenariusze (oznaczone tylko zmiany względem analizy podstawowej)	
ostra_SA43		Gamma
ostra_SA44		Gen Gamma
ostra_SA45	Opcjonalny wariant wag użyteczności - równanie GEE	
ostra_SA46	Brak wpływu starzenia na wagi użyteczności	
ostra_SA47	Uwzględniono koszt niewykorzystanej części fiolki komparatora	
ostra_SA48	Opcjonalne warianty długości stosowania porównywanych interwencji	Extrapolated by Treatment Arm
ostra_SA49		KM for Individual Treatments
ostra_SA50		KM by Treatment Arm
ostra_SA51		KM then Extrapolated by Response
ostra_SA52	Zużycie Jakavi i BAT na podstawie mediany	
ostra_SA53	Horyzont czasowy: 5 lat - 45 lat	5 lat
ostra_SA54		45 lat
ostra_SA55	Brak dyskontowania	
ostra_SA56	Dyskontowanie po 1. roku	
Przewlekła GvHD		
przewl_SA00	Analiza podstawowa	
przewl_SA01	BAT: zgodnie z odpowiedziami ekspertów z Polski	
przewl_SA02	Perspektywa wspólna	
przewl_SA03	Globulina antytymocytna: koszt na poziomie mg	
przewl_SA04	Koszt fotoferezy pozaustrojowej wg danych z [62], [74], [75]	
przewl_SA05	Koszt pobytu na oddział intensywnej terapii: średnia arytmetyczna	
przewl_SA06	Koszt pobytu na oddział intensywnej terapii: maksymalny	
przewl_SA07	Alternatywne (wyższe) koszty leczenia dodatkowych zdarzeń	
przewl_SA08	Charakterystyki pacjentów: 95% CI	95% LCI
przewl_SA09		95% UCI
przewl_SA10	Brak wpływu dodatkowych zdarzeń na jakość życia	
przewl_SA11	Brak kosztu podawania/wydawania	
przewl_SA12	Brak kosztu leczenia dodatkowego	
przewl_SA13	Brak kosztu opieki standardowej	
przewl_SA14	Brak kosztu dodatkowych zdarzeń	
przewl_SA15	Brak kosztu opieki terminalnej	
przewl_SA16	Brak korekty połowy cyklu	
przewl_SA17	Modelowanie osobno dla ramion badania	
przewl_SA18	Modelowanie zależne od odpowiedzi (niezależnie od ramion)	
przewl_SA19	Ekstrapolacja OS: zależna od HR	
przewl_SA20	Ekstrapolacja OS: wspólna funkcja dla odpowiadających i nieodpowiadających	
przewl_SA21	Opcjonalne funkcje ekstrapolacji OS	Exponential
przewl_SA22		Weibull
przewl_SA23		Gompertz
przewl_SA24		Log-normal
przewl_SA25		Log-logistic
przewl_SA26		Gamma
przewl_SA27		Gen Gamma
przewl_SA28		Brak zmian
przewl_SA29	Odsetek odpowiedzi: skrajne scenariusze	Jakavi: 95% UCI, BAT: 95% LCI
przewl_SA30		Jakavi: 95% LCI, BAT: 95% UCI

Nr	Parametry/scenariusze (oznaczone tylko zmiany względem analizy podstawowej)	
przewl_SA31	Opcjonalne funkcje ekstrapolacji trwania odpowiedzi - Jakavi	<i>Exponential</i>
przewl_SA32		<i>Weibull</i>
przewl_SA33		<i>Gompertz</i>
przewl_SA34		<i>Log-normal</i>
przewl_SA35		<i>Log-logistic</i>
przewl_SA36		<i>Gamma</i>
przewl_SA37		<i>Gen Gamma</i>
przewl_SA38	Opcjonalne funkcje ekstrapolacji trwania odpowiedzi - BAT	<i>Exponential</i>
przewl_SA39		<i>Weibull</i>
przewl_SA40		<i>Gompertz</i>
przewl_SA41		<i>Log-normal</i>
przewl_SA42		<i>Log-logistic</i>
przewl_SA43		<i>Gamma</i>
przewl_SA44		<i>Gen Gamma</i>
przewl_SA45	Opcjonalny wariant wag użyteczności - równanie GEE	
przewl_SA46	Brak wpływu starzenia na wagi użyteczności	
przewl_SA47	Uwzględniono koszt niewykorzystanej części fiolki komparatora	
przewl_SA48	Opcjonalne warianty długości stosowania porównywanych interwencji	<i>Extrapolated by Treatment Arm</i>
przewl_SA49		<i>KM for Individual Treatments</i>
przewl_SA50		<i>KM by Treatment Arm</i>
przewl_SA51		<i>KM then Extrapolated by Response</i>
przewl_SA52	Zużycie Jakavi i BAT na podstawie mediany	
przewl_SA53	Horyzont czasowy: 5 lat - 61 lat	5 lat
przewl_SA54		61 lat
przewl_SA55	Brak dyskontowania	
przewl_SA56	Dyskontowanie po 1. roku	

W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości uwzględniono zakres zmienności wszystkich parametrów niepewnych z wyjątkiem cen wnioskowanej technologii, stóp dyskontowych, kosztów jednostkowych zasobów medycznych i długości horyzontu czasowego. W przypadku parametru, którego wartość jest obustronnie ograniczona (np. prawdopodobieństwo od 0% do 100%) uwzględniono rozkład beta; w przypadku parametrów przyjmujących wartości niemniejsze od 0 (np. koszty) uwzględniono rozkład gamma; dla pozostałych parametrów uwzględniono rozkład normalny lub log-normalny, w zależności od symetryczności dostępnych danych na temat 95% CI lub zakresu wartości danego parametru (szczegóły w arkuszach „Inputs - PSA” modeli analiz ekonomicznych).

3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ

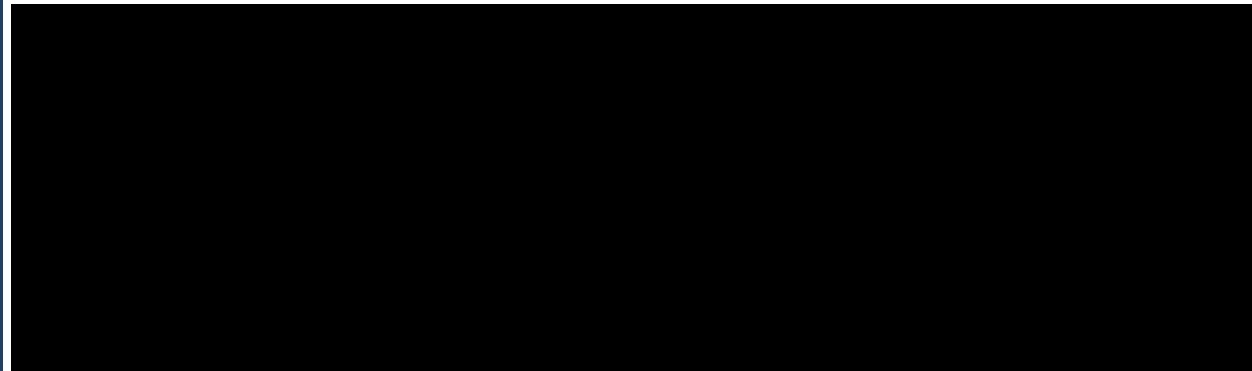
W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie parametry i założenia uwzględnione w analizie podstawowej.

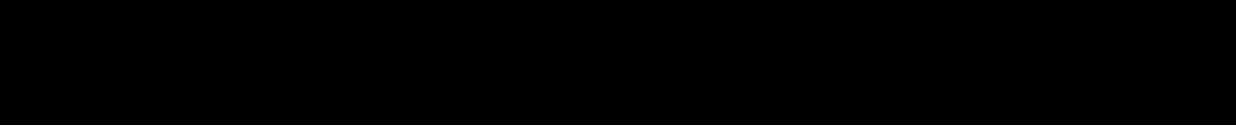
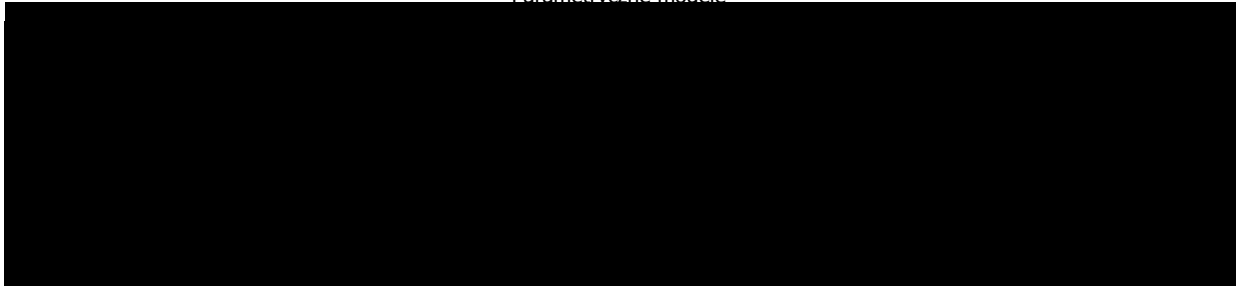
Tabela 29. Parametry i założenia analizy podstawowej.

Parametr / założenie	Wartość parametru				Źródło
Roczne stopy dyskontowe dla kosztów i efektów	3,5% i 5%, do 1. cyklu analiz				Wytyczne AOTMiT [1]
Próg opłacalności	175 926 PLN za dodatkowy QALY				Wytyczne AOTMiT [1]
Horyzont czasowy	15 lat (ostra GvHD) lub 40 lat (przewlekła GvHD)				Założenia, [1]
Założenia modelowania	OS: ekstrapolacja na podstawie statusu odpowiedzi, niezależnie od ramienia badań REACH 2 i REACH 3 (takie same dla Jakavi i BAT) Dyskontynuacja leczenia: estymatory Kaplan-Meier dla danych z badań REACH 2 i REACH 3, zależne od ramion badań Długość trwania odpowiedzi: parametryczne modele przeżycia, niezależnie od ramienia badań REACH 2 i REACH 3 (takie same dla Jakavi i BAT)				Założenia, indywidualne dane pacjentów z badań REACH 2 i REACH 3
Koszt wnioskowanej technologii, wariant bez RSS					Wnioskodawca, założenia
Koszt wnioskowanej technologii, wariant z RSS					Wnioskodawca, założenia
Koszt BAT		koszt, NFZ	koszt, pacjent	opis	źródło
	globulina antytymocytarna	24 620,00 PLN		za leczenie i pobyty	5.52.01.0001461 [68]
	fotofereza pozaustrojowa:	5 000,00 PLN		z za 1 procedurę i pobyty	eksperci, [103]
	metotreksat	6,60 PLN	0,13 PLN	za 2,5 mg	[37], [134]
	mykofenolan mofetylu	1,49 PLN	0,44 PLN	za 500 mg	[37], [134]
	ewerolimus	29,27 PLN	0,11 PLN	za 1 mg	[37], [134]
	sirolimus	16,68 PLN	0,11 PLN	za 1 mg	[37], [134]
	etanercept	94,75 PLN		za 25mg/0,5mL	[86]

Parametr / założenie	Wartość parametru				Źródło	
	infliksymbab	276,68 PLN		za 100 mg	[86]	
	imatynib	1,20 PLN		za 100 mg	[86]	
	ibrutynib	125,41 PLN		za 140 mg	[134], [135]	
	rytuksymbab	354,83 PLN		za 100 mg	5.08.10.0000055 [68]	
Koszt podawania i monitorowania leczenia GvHD	ruksolitynib	2,38 PLN	na podanie (porada amb. co 28 dni; diagnostyka - badanie krwi,moczu)	[71], [72]; koszt diagnostyki: 5.08.08.0000046 5.08.08.0000049 5.08.08.0000035 5.08.08.0000099 5.08.08.0000037	Założenia, [65], [70], [71], [72]	
	globulina antytymocytna	0,00 PLN	w koszcie procedury	założenie		
	fotofereza pozaustrojowa	0,00 PLN	w koszcie procedury	założenie		
	metotreksat	10,12 PLN	na tydzień (W11 co mies.)	[65], założenie		
	mykofenolan mofetylu	10,12 PLN	na tydzień (W11 co mies.)	[65], założenie		
	ewerolimus	10,12 PLN	na tydzień (W11 co mies.)	[65], założenie		
	sirolimus	10,12 PLN	na tydzień (W11 co mies.)	[65], założenie		
	etanercept	10,12 PLN	na tydzień (W11 co mies.)	[65], założenie		
	infliksymbab	322,00 PLN	za podanie, dożylne	[70], założenie		
	imatynib	10,12 PLN	na tydzień (W11 co mies.)	[65], założenie		
	ibrutynib	10,12 PLN	na tydzień (W11 co mies.)	[65], założenie		
	rytuksymbab	322,00 PLN	za podanie, dożylne	[70], założenie		

Parametr / założenie	Wartość parametru			Źródło
Koszt dodatkowego leczenia		koszt, NFZ	koszt, pacjent	uwagi
	metylprednisolon	0,42 PLN	0,34 PLN	za 10 mg
	prednisolon	0,59 PLN	0,63 PLN	za 10 mg
	prednison	0,59 PLN	0,43 PLN	za 10 mg
	cyklosporyna	5,22 PLN	0,21 PLN	za 100 mg
	takrolimus	3,76 PLN	0,12 PLN	za 1 mg
Koszt opieki medycznej		koszt, NFZ		założenie
	Oddział przeszczepu szpiku	2 395,00 PLN	za pobyt	5.52.01.0001494 [68]
	Szpitalna izba przyjęć	0,00 PLN	ryczałt dobowy [63]	
	Oddział ogólny szpitala	1 195,00 PLN	za pobyt	Grupa S04 [66]
	Oddział intensywnej terapii	850,68 PLN	za osobodzień (minimalny)	[73]
	Porada specjalistyczna	44,00 PLN	za wizytę	W11 [65]
	Porada ogólna	44,00 PLN	za wizytę	W11 [65]
	Nagła porada specjalistyczna	44,00 PLN	za wizytę	W11 [65]
Wizyta specjalisty	44,00 PLN	za wizytę	W11 [65]	
Koszt leczenia komplikacji	Progresja/nawrót nowotworu: 36 153,00 PLN za epizod (grupa S01 „Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż.” [66])			Założenia, [66], [68]
	Transformacja do przewlekłej postaci GvHD lub nawrót przewlekłej postaci GvHD: 3 342,00 PLN (świadczenie 5.52.01.0001006 [68])			
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	Infekcja CMV	4 178,00 PLN	5.52.01.0001462	[68], założenie
	Trombocytopenia	417,00 PLN	S07, podstawowe rozpoznanie ICD-10: D69.6; http://jgp.uhc.com.pl/	[66], założenie

Parametr / założenie	Wartość parametru				Źródło
	Anemia	417,00 PLN	S07, podstawowe rozpoznanie ICD-10: D64; http://jgp.uhc.com.pl/	[66], założenie	
	Obniżenie płytek krwi, krwinek białych, neutrofilii	417,00 PLN	tak jak dla trombocytopenii	założenie	
	Neutropenia	417,00 PLN	S07, podstawowe rozpoznanie ICD-10: D70; http://jgp.uhc.com.pl/	[66], założenie	
	Zapalenie płuc	1 602,00 PLN	D48, podstawowe rozpoznanie ICD-10: J18.9; http://jgp.uhc.com.pl/	[66], założenie	
	Leukopenia	417,00 PLN	S07, podstawowe rozpoznanie ICD-10: D72; http://jgp.uhc.com.pl/	[66], założenie	
	Wzrost ALT, AST lub GGT	417,00 PLN	tak jak dla trombocytopenii	założenie	
	Pancytopenia	417,00 PLN	tak jak dla trombocytopenii	[66], założenie	
	Nadciśnienie	0 PLN	-	założenie	
	Ból głowy	0 PLN	-	założenie	
	Sepsa	4 178,00 PLN	5.52.01.0001462	[68], założenie	
	Gorączka	417,00 PLN	tak jak dla trombocytopenii	[66], założenie	
	Zakażenie dróg moczowych	417,00 PLN	tak jak dla trombocytopenii	[66], założenie	
OS przed momentem oceny odpowiedzi	Na podstawie skumulowanego ryzyka zgonu uczestników badań klinicznych Ostra GvHD				REACH 2, REACH 3
					

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło
OS po ocenie odpowiedzi	Zależne od odpowiedzi parametryczne modele przeżycia (takie same dla obydwu grup) 	REACH 2, REACH 3
Odpowiedź na leczenie		REACH 2, REACH 3
Czas trwania odpowiedzi	Parametryczne modele 	REACH 2, REACH 3

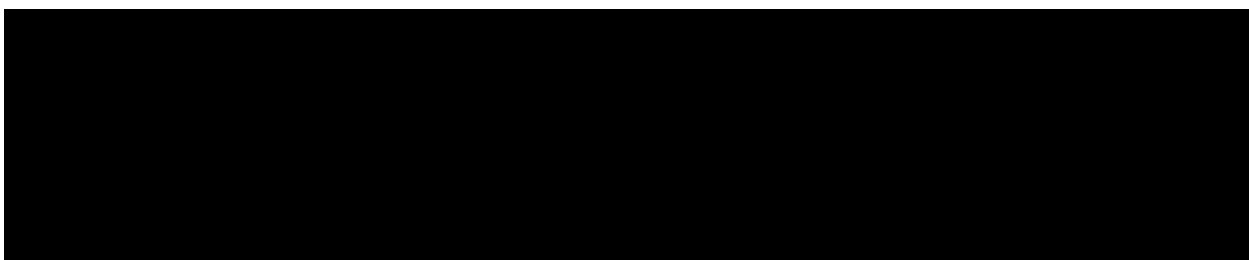
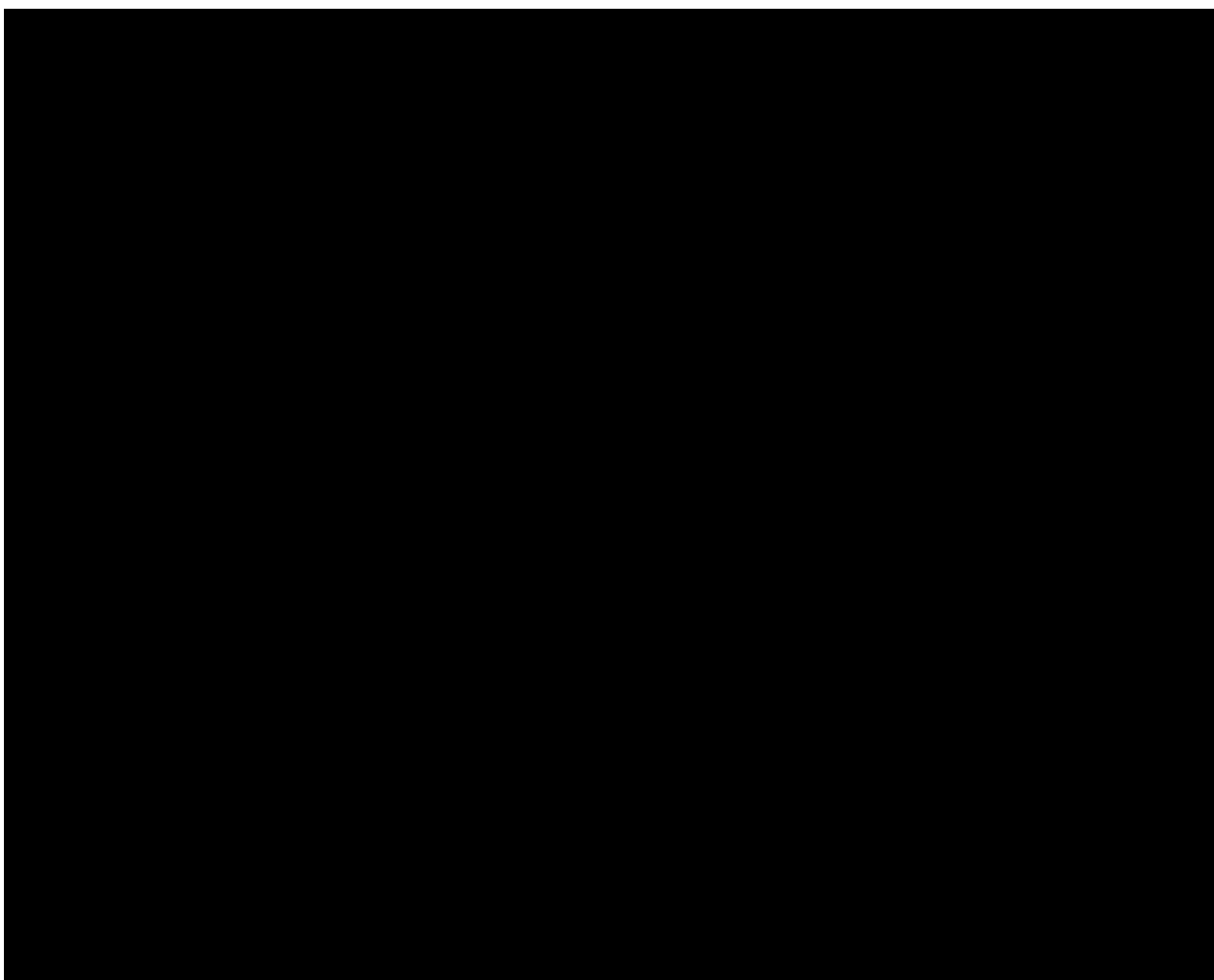
Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło																		
Dodatkowe zdarzenia	<p>Ryzyko i moment występowania na podstawie badań rejestracyjnych, [120], [125],[126]</p> <p>Utrata użyteczności na podstawie opublikowanych informacji dla innych chorób</p> <p>Okres występowania: założenia modelu oryginalnego (na podstawie danych kanadyjskich)</p>	<p>REACH 2, REACH 3, [120], [125],[126]</p> <p>[127]-[132], założenia</p> <p>Założenia, model oryginalny</p>																		
Kolejne linie leczenia	Uwzględniono – założono iteracje pacjenta w obrębie interwencji BAT z oceną średniego kosztu dla poszczególnych cykli	założenie																		
Wagi użyteczności	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Waga użyteczności</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Ostra GvHD</td> </tr> <tr> <td>Punkt początkowy</td> <td rowspan="4" style="background-color: black;"></td> </tr> <tr> <td>Tydzień 4-11: Odpowiedź</td> </tr> <tr> <td>Tydzień 4-11: Brak odpowiedzi</td> </tr> <tr> <td>Tydzień 12+: Odpowiedź</td> </tr> <tr> <td>Tydzień 12+: Brak odpowiedzi</td> <td rowspan="5" style="background-color: black;"></td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Przewlekła GvHD</td> </tr> <tr> <td>Punkt początkowy</td> </tr> <tr> <td>Tydzień 24-55: Odpowiedź</td> </tr> <tr> <td>Tydzień 24-55: Brak odpowiedzi</td> </tr> <tr> <td>Tydzień 56+: Odpowiedź</td> </tr> <tr> <td>Tydzień 56+: Brak odpowiedzi</td> </tr> </tbody> </table> <p>Korekta względem starzenia się kohorty na podstawie danych z [47]</p>	Waga użyteczności		Ostra GvHD		Punkt początkowy		Tydzień 4-11: Odpowiedź	Tydzień 4-11: Brak odpowiedzi	Tydzień 12+: Odpowiedź	Tydzień 12+: Brak odpowiedzi		Przewlekła GvHD		Punkt początkowy	Tydzień 24-55: Odpowiedź	Tydzień 24-55: Brak odpowiedzi	Tydzień 56+: Odpowiedź	Tydzień 56+: Brak odpowiedzi	<p>REACH 2, REACH 3, [47]</p>
Waga użyteczności																				
Ostra GvHD																				
Punkt początkowy																				
Tydzień 4-11: Odpowiedź																				
Tydzień 4-11: Brak odpowiedzi																				
Tydzień 12+: Odpowiedź																				
Tydzień 12+: Brak odpowiedzi																				
Przewlekła GvHD																				
Punkt początkowy																				
Tydzień 24-55: Odpowiedź																				
Tydzień 24-55: Brak odpowiedzi																				
Tydzień 56+: Odpowiedź																				
Tydzień 56+: Brak odpowiedzi																				

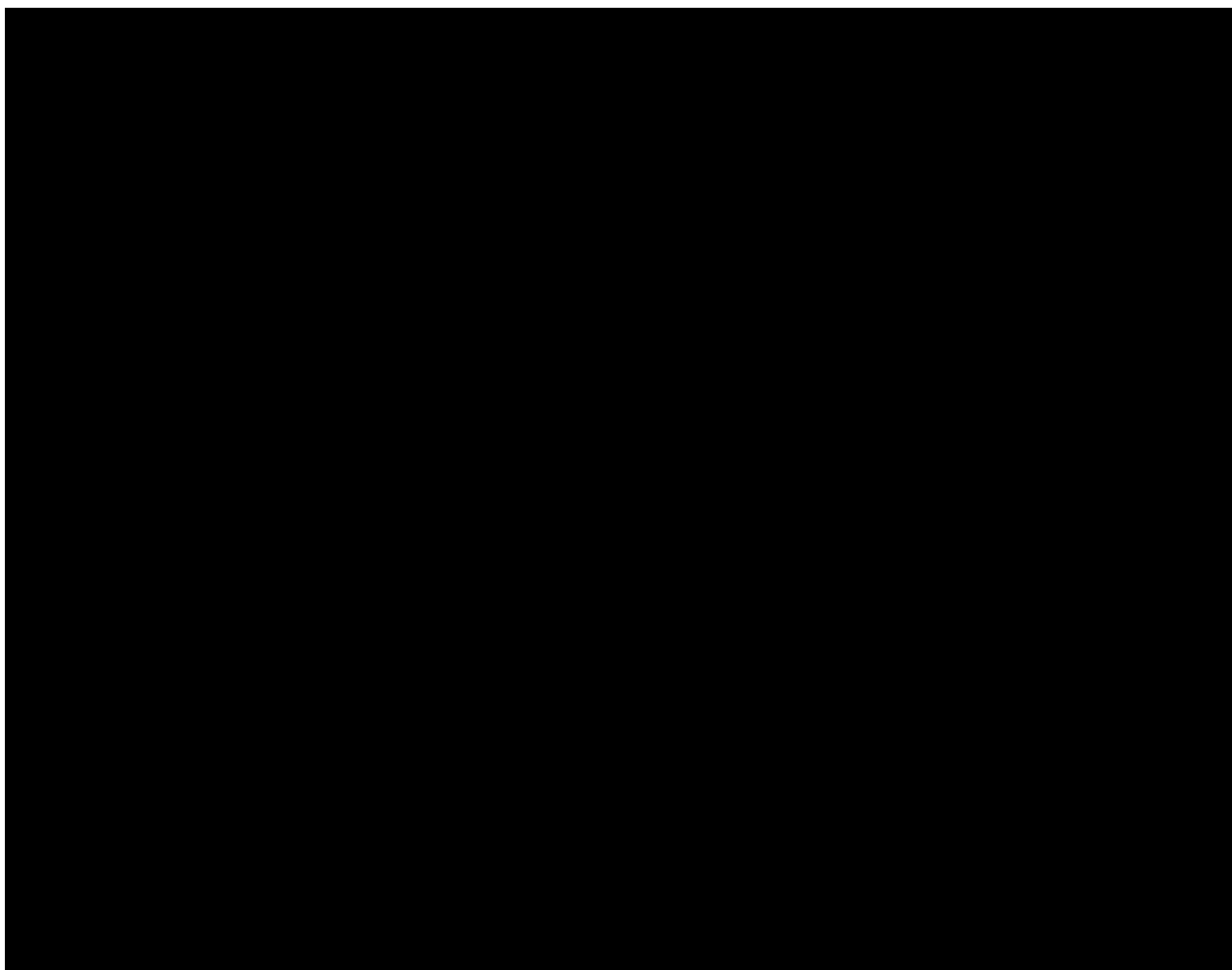
Szczegóły dotyczące ww. parametrów przedstawiono w dołączonym do niniejszego opracowania skrószycie MS Excel zawierającym model decyzyjny.

4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

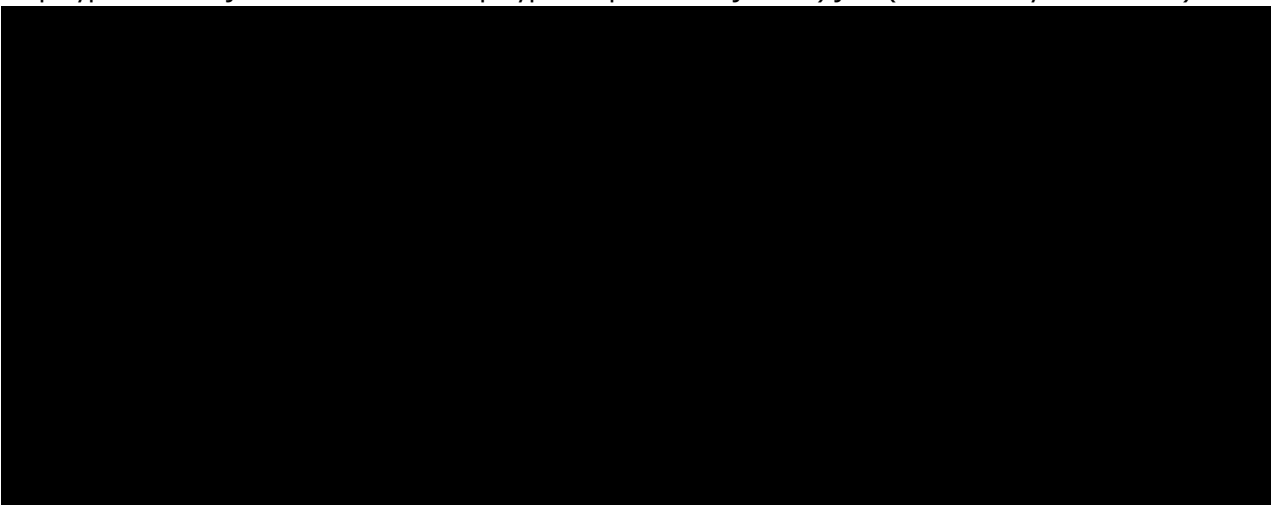
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

Zestawienie kosztów-konsekwencji i wyniki analizy kosztów-użyteczności stosowania produktu leczniczego Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu ostrej lub przewlekłej GvHD wśród pacjentów w wieku 12 lat i starszych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie kortykosteroidami w horyzoncie trwania życia pacjenta, przedstawiono w tabelach poniżej.





W ramach analizy ekonomicznej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu choroby przeszczep przeciw gospodarzowi wśród pacjentów w wieku 12 lat i starszych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie kortykosteroidami w horyzoncie trwania życia (15 lat w przypadku ostrej GvHD oraz 40 lat w przypadku przewlekłej GvHD) jest (wartości zdyskontowane):



Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności określono na poziomie:

Wszystkie przedstawione powyżej inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności były niższe od przyjętego progu opłacalności (175 926 PLN za dodatkowy QALY).

Wykazano, że w subpopulacji pacjentów z ostrą GvHD i przy uwzględnieniu RSS wnioskowana technologia dominuje nad komparatorami, tj. jest bardziej skuteczna i związana z niższym kosztem od komparatorów.

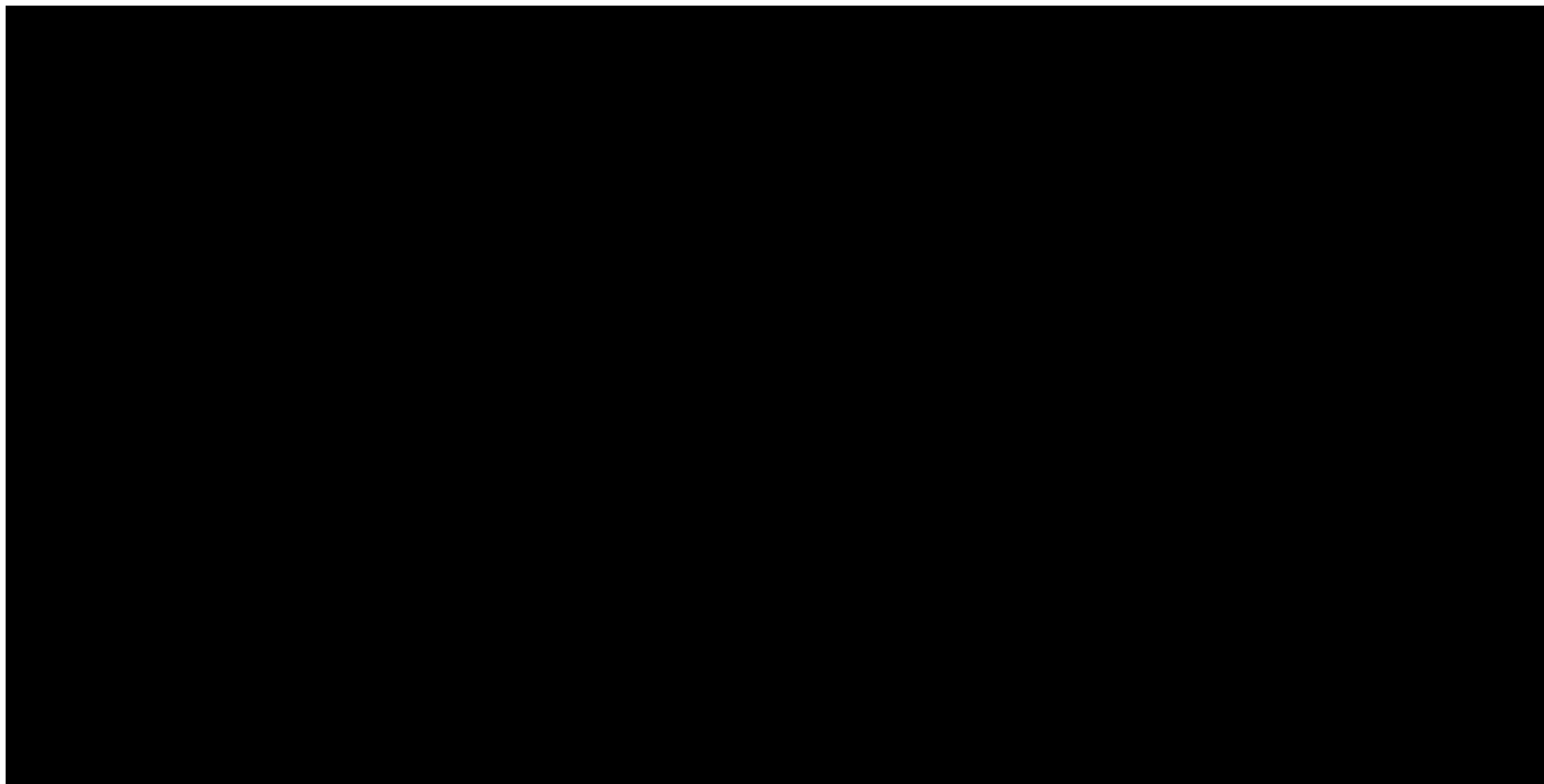
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

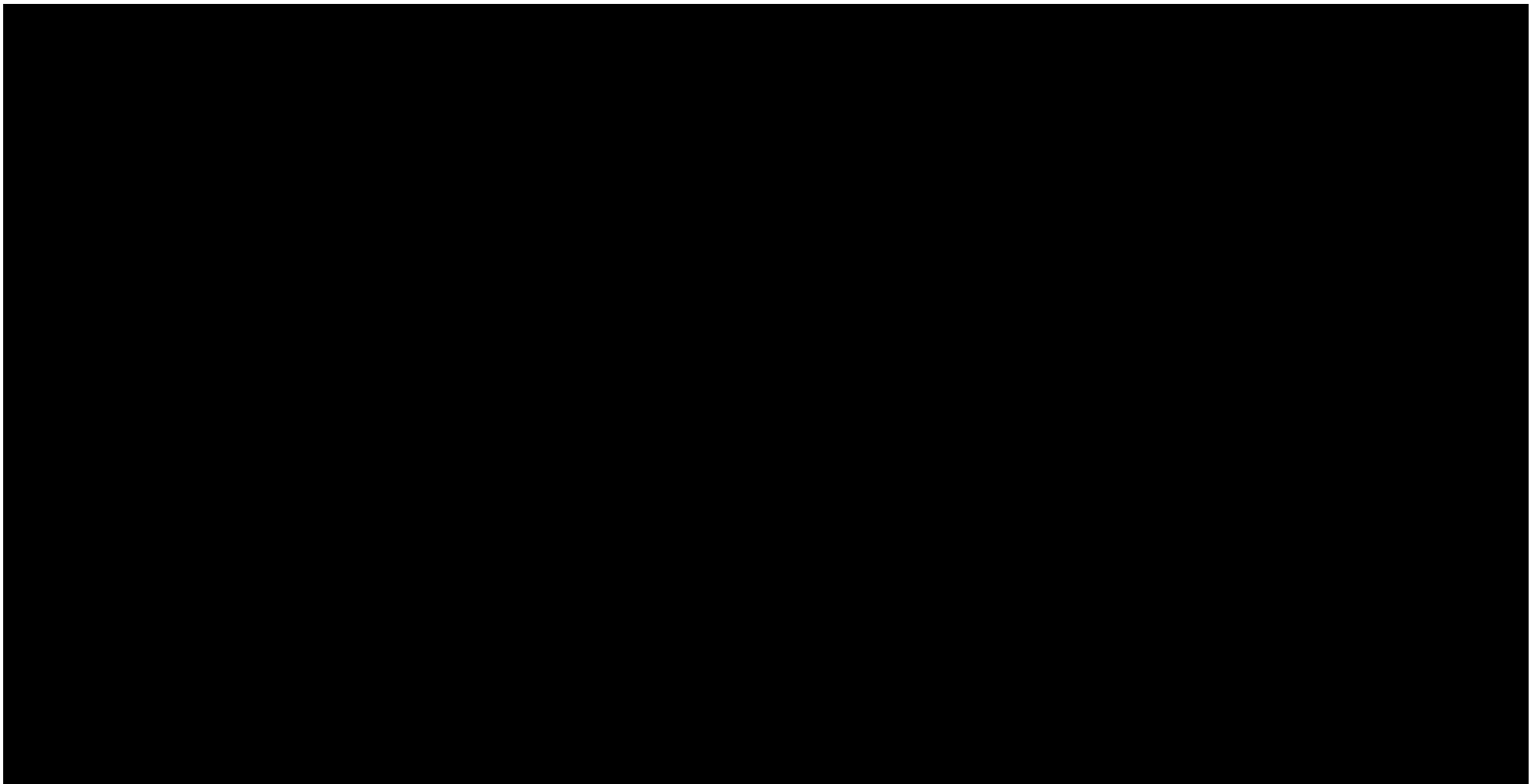
4.2.1. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

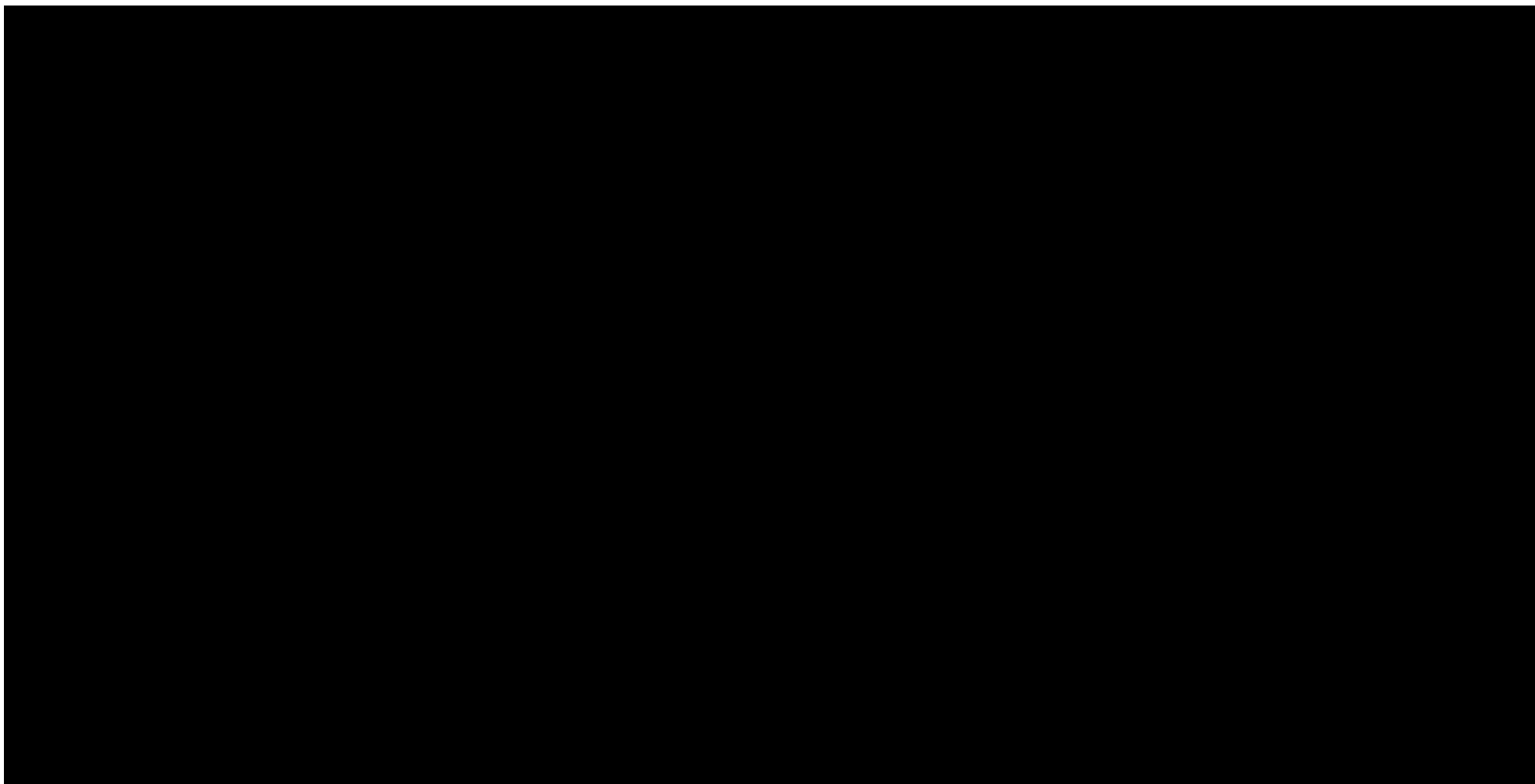
Wyniki analizy wrażliwości pod postacią wszystkich istotnych punktów końcowych przedstawiono w arkuszach „SA_CUA” i „SA_CUA_plot” modeli dołączonych do niniejszego opracowania oraz w rozdziale 12.3. niniejszego opracowania.

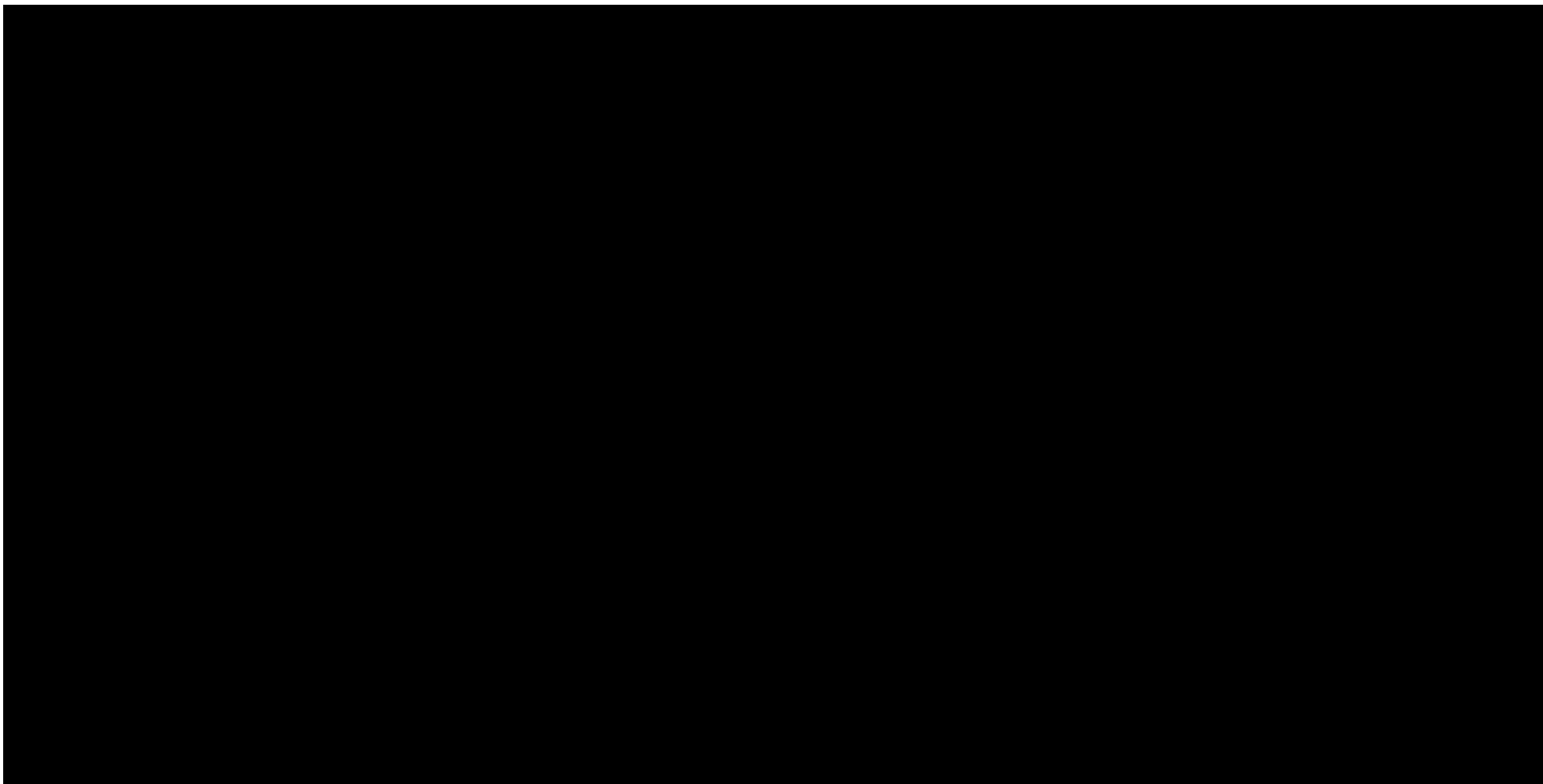
Diagramy tornado dla wartości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności przedstawiono poniżej.

Przerywaną linią oznaczono próg opłacalności na poziomie 175 926 PLN za dodatkowy QALY.









Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej. Wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Jakavi® jest związane z inkrementalnym współczynnikiem kosztów-użyteczności poniżej progu opłacalności w przypadku uwzględnienia proponowanego porozumienia podziału ryzyka (RSS), niezależnie od perspektywy ekonomicznej, czy większości założeń modelu.

Przeprowadzono ogółem 56 scenariuszy analizy wrażliwości:

- w subpopulacji pacjentów z ostrą GvHD: w ramach żadnego scenariusza nie zaobserwowano zmiany wniosków względem analizy podstawowej;
- w subpopulacji pacjentów z przewlekłą GvHD zmianę wniosków względem analizy podstawowej zaobserwowano w przypadku realizacji:
 - 14 scenariuszy w wariacie bez RSS: górnej granicy przedziału ufności parametrów określających wejściowe charakterystyki pacjentów (wiek, masa ciała, powierzchnia ciała, odsetek mężczyzn), modelowania OS dla wszystkich pacjentów niezależnie od statusu odpowiedzi na leczenie (osobne modelowanie przy takiej samej funkcji OS dla porównywanych terapii), rozkładów Gompertz i uogólnionego gamma przy ekstrapolacji OS, skrajnego scenariusza odpowiedzi na leczenie (Jakavi: 95% LCI, BAT: 95% UCI), rozkładów Weibull, Gompertz i gamma przy ekstrapolacji długości trwania odpowiedzi na leczenie ruksolitynibem, rozkładów Gompertz i log-normalnego przy ekstrapolacji długości trwania odpowiedzi na BAT, opcjonalnych wariantów oceny długości stosowania analizowanych opcji terapeutycznych (osobnej ekstrapolacji dla ramion badania REACH 3 i danych Kaplan-Meier z ekstrapolacją trwania leczenia ze względu na status odpowiedzi), zużycia ruksolitynibu i BAT na podstawie median zużycia z badania REACH 3 oraz krótszego horyzontu czasowego na poziomie 5 lat;
 - 1 scenariusza w wariacie z RSS: krótszego horyzontu czasowego na poziomie 5 lat.

Ustalono, że największy wpływ na wysokość inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności miały założenia dotyczące:

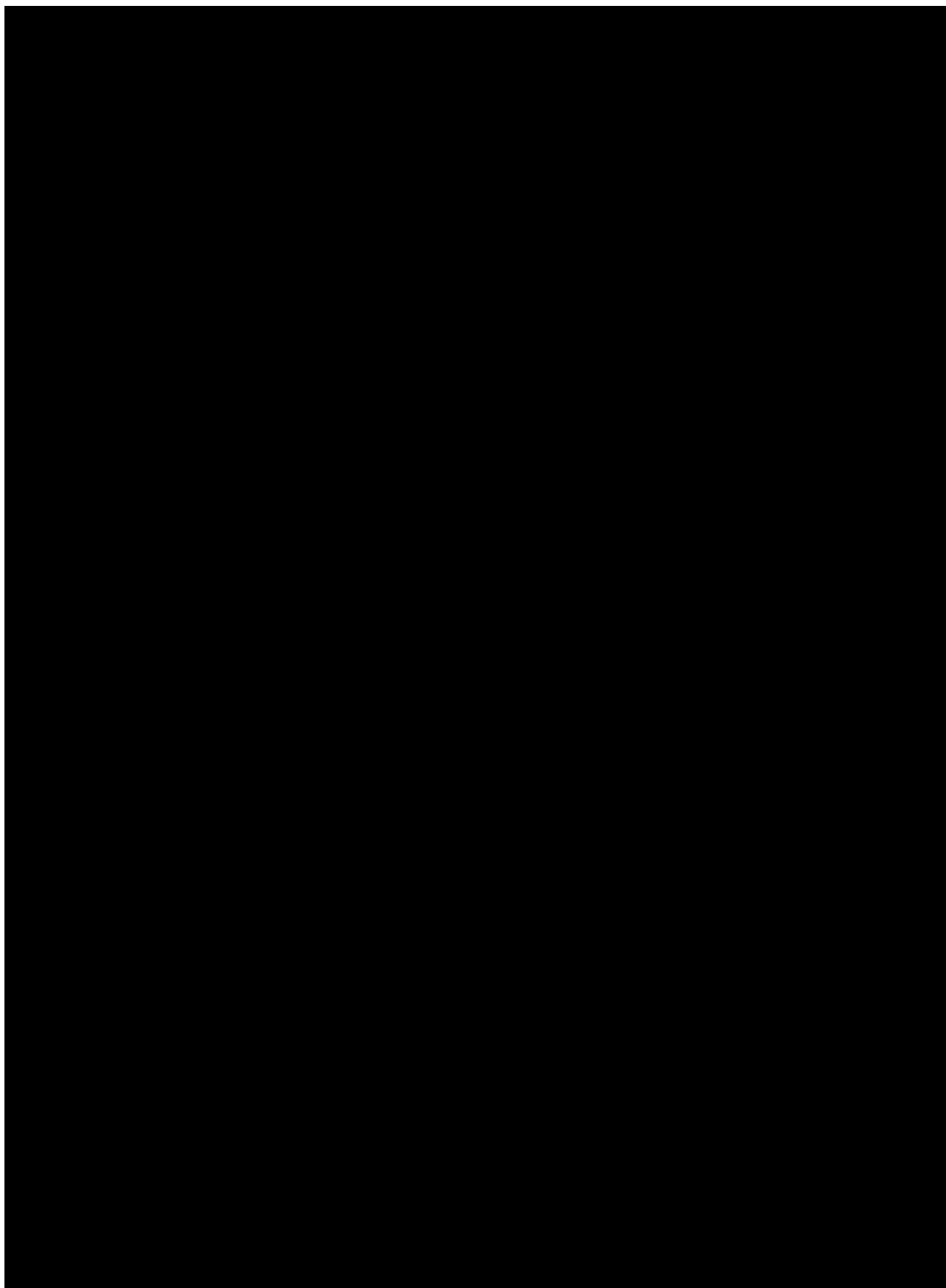
- w subpopulacji pacjentów z ostrą GvHD i przy pominięciu RSS: kosztu komparatora (wysokość kosztu fotoferezy pozaustrojowej; oceny kosztu globuliny antytymocytarnej na poziomie zużycia mg), odsetka odpowiedzi na leczenie (skrajne scenariusze), wysokości kosztu standardowej opieki średni lub maksymalny koszt osobodnia pobytu na oddziale intensywnej terapii w miejsce najniższego kosztu), opcjonalne funkcje i metody ekstrapolacji długości stosowania porównywanych interwencji i opcjonalne funkcje ekstrapolacji OS;
- w subpopulacji pacjentów z ostrą GvHD i przy uwzględnieniu RSS: kosztu komparatora (wysokość kosztu fotoferezy pozaustrojowej; oceny kosztu globuliny antytymocytarnej na poziomie zużycia mg), wysokości kosztu standardowej opieki (średni lub maksymalny koszt osobodnia pobytu na oddziale intensywnej terapii w miejsce najniższego kosztu) i opcjonalnych założeń dotyczących

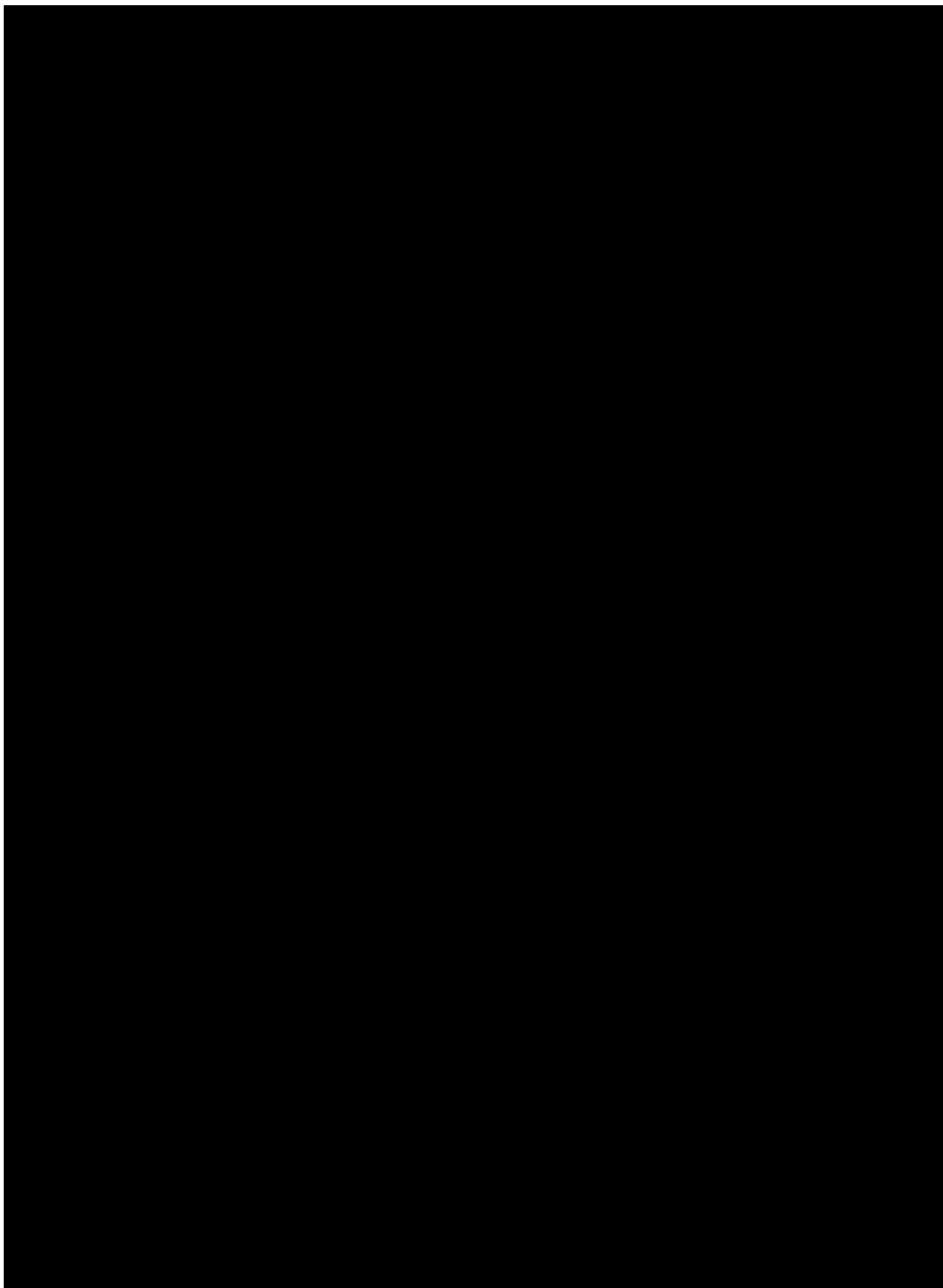
ekstrapolacji wyników badania REACH 2 (długości stosowania porównywanych interwencji lub modelowania osobno dla porównywanych ramion);

- w subpopulacji pacjentów z przewlekłą GvHD i przy pominięciu RSS: horyzontu czasowego, alternatywnego wariantu modelowania OS (osobne modelowanie dla grup; dane dla wszystkich pacjentów uwzględnione osobno dla porównywanych grup), wejściowych charakterystyk pacjentów, odsetka odpowiedzi na leczenie (skrajne scenariusze), kosztu komparatora (wysokość kosztu fotoferezy pozaustrojowej), opcjonalnych funkcji ekstrapolacji długości trwania odpowiedzi w porównywanych grupach, opcjonalnych wariantów długości stosowania porównywanych interwencji i opcjonalnych funkcji ekstrapolacji OS;
- w subpopulacji pacjentów z przewlekłą GvHD i przy uwzględnieniu RSS: horyzontu czasowego, kosztu komparatora (wysokość kosztu fotoferezy pozaustrojowej), wariantu modelowania OS (dane dla wszystkich pacjentów uwzględnione osobno dla porównywanych grup), opcjonalnych wariantów długości stosowania porównywanych interwencji, uwzględnienia osobnego modelowania OS w porównywanych grupach i opcjonalnych funkcji ekstrapolacji trwania odpowiedzi.

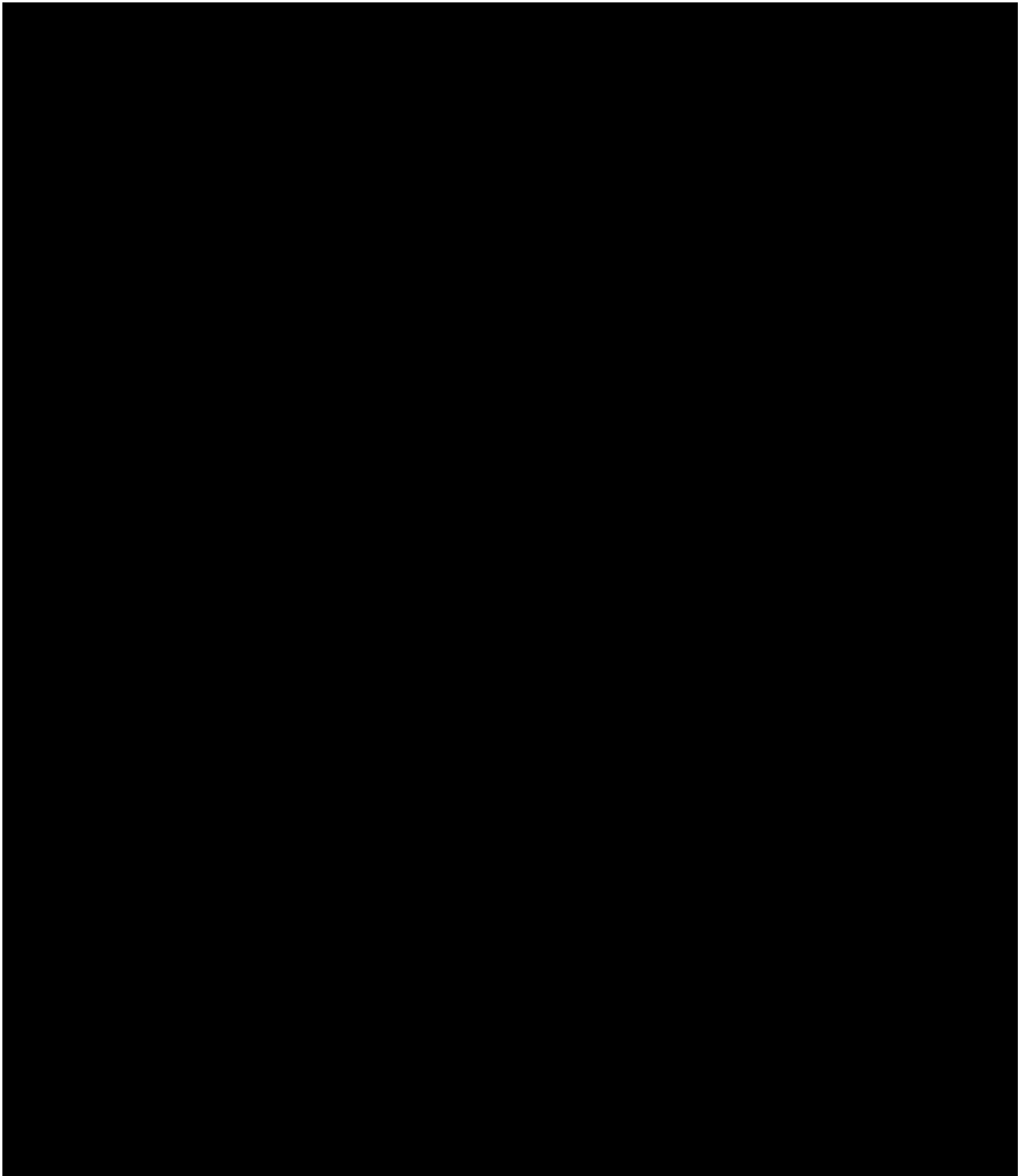
4.2.2. WYNIKI PROBABILISTYCZNEJ ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (subpopulacja pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem) przedstawiono w arkuszach „PSA” modeli dołączonych do niniejszego opracowania oraz poniżej.





Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej przedstawiono poniżej.



W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykazano, że prawdopodobieństwo kosztowej -użyteczności wnioskowanej technologii w leczeniu ostrej GvHD wynosi: 96,6% przy braku realizacji proponowanego porozumienia podziału ryzyka i 99,0% w przypadku uwzględnienia RSS, a

prawdopodobieństwo kosztowej-użyteczności wnioskowanej technologii stosowanej w leczeniu przewlekłej GvHD wynosi: 54,3% przy braku realizacji proponowanego porozumienia podziału ryzyka i 87,8% w przypadku uwzględnienia RSS.

Prawdopodobieństwo wyższej skuteczności wnioskowanej technologii względem komparatorów (tj. większej liczby QALY) wyniosło: 99,0% w przypadku ostrej GvHD oraz 96,6% w przypadku ostrej GvHD.

W ramach analizy wrażliwości nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej.

5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano brak dojrzałości danych klinicznych dotyczących przeżycia całkowitego chorych na GvHD. Modelowanie przeprowadzono z uwzględnieniem ograniczonych informacji na temat wyników zdrowotnych stosowania uwzględnionych interwencji wśród pacjentów z analizowanej populacji [41] i z tego powodu jednym z ograniczeń była potrzeba ekstrapolacji wyników poza okres badania w celu modelowania horyzontu dożywotnego.

Pomimo tego, że dane OS badania REACH 2 OS były stosunkowo kompletne po 2 latach obserwacji, ekstrapolacja była nadal wymagana dla horyzontu dożywotnego. W celu uwzględnienia niepewności dotyczącej ekstrapolacji OS, przeprowadzono kilka scenariuszy ekstrapolacji OS. Wyniki wszystkich rozpatrywanych scenariuszy nie spowodowały zmiany wniosków z analizy podstawowej.

W przeciwieństwie do danych z REACH 2, dane z badania REACH 3 były bardzo niedojrzałe, ponieważ pacjenci z przewlekłą GvHD zazwyczaj mają znacznie dłuższy OS niż dostępny okres obserwacji badania REACH 3. Niemniej jednak, również w tym przypadku realizacja opcjonalnych scenariuszy ekstrapolacji OS, również takich pomijających różnice w ekstrapolowanym OS między interwencjami, wykazała brak zmiany wniosku względem analizy podstawowej w wariancie z RSS.

Innym ograniczeniem tej analizy było to, że niektóre dane wejściowe modelu były oparte na założeniach ze względu na brak danych z badań lub odpowiednich publikacji. Na przykład odsetek wykorzystania poszczególnych opcji leczenia w kolejnych liniach i koszty zasobów medycznych były oparte na założeniach. Są to brakujące dane, które mogą wymagać dalszych badań celu jednoznacznego potwierdzenia wniosków z analizy.

Dodatkowym ograniczeniem analizy był brak wcześniejszych modeli ekonomicznych, na podstawie których możliwe byłoby oparcie analiz dla wnioskowanej technologii. Przeprowadzone przeglądy systematyczne wykazały istotne luki informacyjne w zakresie zarówno opłacalności leczenia GvHD jak i wag użyteczności pacjentów z GvHD. Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu aktualnie dostępnych danych klinicznych i kosztowych, z uwzględnieniem najbardziej odpowiednich źródeł informacji w momencie przeprowadzania analiz. Niemniej jednak w horyzoncie dożywotnym prawdopodobne jest pojawienie się innych źródeł danych (np. potwierdzających wpływ ruksolitynibu na OS), dezaktualizację poczynionych założeń lub zmianę wartości niektórych parametrów (np. zmiana kosztu leków).

Struktura modeli wykorzystanych w niniejszej analizie odzwierciedla uproszczony przebieg bardzo złożonej choroby. Pacjenci z analizowanej populacji mogą doświadczać GvHD w różnych narządach o różnym stopniu nasilenia. Ponadto, nie było możliwe przeprowadzenie modelowania dla wszystkich potencjalnie możliwych linii leczenia, które może otrzymać pacjent z GvHD, biorąc pod uwagę

niepewność, jakie kolejne terapie zostaną zastosowane, jak również oczekiwaną skuteczność takich kolejnych terapii. Nie było jednak możliwe przeprowadzenie bardziej złożonego modelu z uwzględnieniem dostępnych danych – model o bardziej złożonej strukturze wymagałby dalszych założeń i prawdopodobnie zmniejszyłby jego wiarygodność.

Ograniczeniem analizy są też informacje na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji. Brakuje informacji na temat kosztów związanych z opieką medyczną pacjentów z analizowanej populacji w Polsce (np. zależnego od odpowiedzi zużycia zasobów medycznych w długoterminowym horyzoncie czasowym).

6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA

6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA

Wykorzystany model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych. Nie zidentyfikowano błędów i nie uzyskano nieoczekiwanych wyników – walidację wewnętrzną przeprowadzono z pozytywnym wynikiem.

6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego (por. rozdział 12.2.) zidentyfikowano 1 analizę ekonomiczną [94].

Badanie [94] było przeglądem systematycznym badań klinicznych z meta-analizą w którym oceniono również koszty uzyskania odpowiedzi na leczenie pacjentów z przewlekłą GvHD oporną na leczenie kortykosteroidami.

Zestawiono wskaźniki występowania odpowiedzi na leczenie z wykorzystaniem poszczególnych opcji terapeutycznych bez adiestacji względem potencjalnych czynników zakłócających oraz względem wspólnego komparatora. Założono, że efekt ten uzyskuje się średnio po 6 miesiącach leczenia.

W badaniu wykazano, że ruksolitynib wiąże się z najwyższym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie (całkowitej i częściowej), a metotrekstat wiąże się z najwyższym wskaźnikiem uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie. Koszt uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu ruksolitynibu był najwyższy wśród wszystkich interwencji. Niemniej jednak koszt uzyskania odpowiedzi częściowej lub całkowitej po zastosowaniu wnioskowanej technologii był niższy od tego kosztu dla ibrutynibu i pomalidomidu, ale wyższy od kosztu pozostałych interwencji uwzględnionych w badaniu [94].

Na uwagę zasługuje fakt, iż przedstawione powyżej porównanie efektów klinicznych cechuje się niską wiarygodnością – zestawiono ze sobą wskaźniki odpowiedzi na poszczególne leczenie pochodzące z różnych badań klinicznych lub ich meta-analiz.

Mając na uwadze różnice w metodach niniejszej analizy oraz analizy [94] potwierdziło wyniki niniejszej analizy.

6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

Nie zidentyfikowano dokładnych informacji (dotyczących pacjentów z populacji wskazanej we wniosku) mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich. Niemniej jednak, poszczególne aspekty modelowania zostały zweryfikowane z uwzględnieniem danych zewnętrznych (por. rozdział 3.5.).

7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna finansowania ze środków publicznych produktu Jakavi® w leczeniu ostrej lub przewlekłej GvHD w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami.

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji oraz dane pochodzące z badań klinicznych sponsorowanych przez Wnioskodawcę (dane dostępne autorom modelu centralnego). Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5.

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii przy uwzględnieniu propozycji RSS Wnioskodawcy jest opłacalne niezależnie od założeń modelowania czy wartości parametrów niepewnych.

Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziale 4.

Dostępne dowody naukowe wskazują na poprawę wyników zdrowotnych pacjentów z GvHD w wyniku leczenia ruksolitynibem w miejsce najlepszej dostępnej terapii [41].

Refundacja wnioskowanej technologii zapewni dostępność ruksolitynibu wśród pacjentów z GvHD, co przy uwzględnieniu wyższej skuteczności klinicznej tej opcji terapeutycznej, przełoży się na ogólną poprawę wyników zdrowotnych wśród tych chorych.

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu ostrej lub przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi wśród pacjentów w wieku 12 lat lub starszych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie kortykosteroidami jest związane z inkrementalnym współczynnikiem kosztów-użyteczności poniżej progu opłacalności w przypadku uwzględnienia proponowanego porozumienia podziału ryzyka, niezależnie od perspektywy ekonomicznej, czy założeń modelu.

Co więcej, wykazano dominację stosowania ruksolitynibu w leczeniu ostrej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi nad opcjami terapeutycznymi stosowanymi w analizowanym wskazaniu w praktyce klinicznej w Polsce.

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT, wersja 3.0, sierpień 2016. www.aotm.gov.pl (dostęp: lipiec 2022).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyżce urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2021 r. poz. 74.).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel OZY and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. Pharmacoeconomics. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. Population Biology: Concepts and Models. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. BMC Med Res Methodol. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. Pharmacoeconomics. 2013, 31:663-675.
- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. Pharmacoeconomics. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.

-
- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 23 sierpnia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2016 poz. 1536.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm.
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: lipiec 2022).
- [34] Huserau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. *Methods Research Report*. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2022 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018–2020.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2023 r.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: lipiec 2022).
- [39] Katalog leków Pharmindex, <http://pharmindex.pl> (ostatnia aktualizacja: lipiec 2022).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, lipiec 2022 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, lipiec 2022 roku.
- [42] Komunikat DGL z 05-07-2018. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2017 r.; www.nfz.gov.pl.
- [43] Komunikat DGL z 23-03-2017. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2016 r.; www.nfz.gov.pl (dane z komunikatu DGL z 14 cze 2017 dotyczą 2015 roku).
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: lipiec 2022).
- [45] Holko P. Search Embase.com for economic evaluations: translation of published OVID and PubMed query (Neyt M and Chalon PX. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:1087-90). Jan 2014. DOI: 10.13140/RG.2.2.36545.66407.
- [46] GUS. Trwanie życia w 2020 r.. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2020-roku,2,15.html>
- [47] Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(1-2):18-26.
- [48] NFZ. Statystyki. 2022. <https://statystyki.nfz.gov.pl/>
- [49] Komunikat DGL z 25-06-2019. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2018 r.; www.nfz.gov.pl.
- [50] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for the treatment of recurrent ovarian cancer: A Multiple Technology Appraisal. *Health Technol Assess* 2015;19(7).
- [51] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics*. 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [52] Glick H, Doshi J. Evaluating sampling uncertainty in cost-effectiveness analysis: statistical considerations in economic evaluations. ISPOR 16th Annual International Meeting, May 2011. <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/documents/3.ispor.uncertainty.052211.pdf>
-

- [53] Holko P. VBA function to estimate Fieller's method confidence intervals for incremental cost-effectiveness ratios (ICER) and confidence intervals for incremental net monetary benefit (INMB). 11/2016, Language: VBA Excel, DOI: 10.13140/RG.2.2.27988.40323
- [54] Stata Programs: Sampling Uncertainty for Cost-Effectiveness (Revised 07/21/15). <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/stat-cicer.htm> (ostatnia aktualizacja: lipiec 2022).
- [55] Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 2/2016. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/002/AWA/002_AWA_OT.4351.1.2016_Lynparza_2016.03.18.pdf
- [56] Bachier CR, Aggarwal SK, Hennegan K, Milgroom A, Francis K, Dehipawala S, Rotta M. Epidemiology and Treatment of Chronic Graft-versus-Host Disease Post-Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A US Claims Analysis. *Transplant Cell Ther.* 2021 Jun;27(6):504.e1-504.e6. doi: 10.1016/j.jctc.2020.12.027. Epub 2020 Dec 31. PMID: 34158154.
- [57] Charakterystyka produktu leczniczego Jakavi. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jakavi-epar-product-information_pl.pdf
- [58] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 172/2018. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5697-172-2018-zlc>
- [59] Frankiewicz A, Peczynski C, Giebel S, Harrington A, Socié G, Niederwieser D, Scheid C, Bornhäuser M, Kröger N, Elmaagacli A, Afanasyev B, Dreger P, Rössig C, Blaise D, Kratz C, Yakoub-Agha I, Kremens B, Niemyer CM, Wulf G, Blau I, Penack O, Greinix H, Basak GW. Association of Country-Specific Socioeconomic Factors With Survival of Patients Who Experience Severe Classic Acute Graft-vs.-Host Disease After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. An Analysis From the Transplant Complications Working Party of the EBMT. *Front Immunol.* 2020 Jul 23;11:1537. doi: 10.3389/fimmu.2020.01537. PMID: 32793210; PMCID: PMC7390847.
- [60] Wojnar J, Giebel S, Krawczyk-Kulis M, Markiewicz M, Kruzel T, Wylezol I, Czerw T, Seweryn M, Holowiecki J. Acute graft-versus-host disease. The incidence and risk factors. *Ann Transplant.* 2006;11(1):16-23. PMID: 17025025.
- [61] Wojnar J, Giebel S, Holowiecka-Goral A, Krawczyk-Kulis M, Markiewicz M, Wozniczka K, Holowiecki J. The incidence and risk factors for chronic graft-versus-host-disease. *Ann Transplant.* 2006;11(2):14-20; discussion 32-43. PMID: 17494284.
- [62] Yerrabothala S, Talebian L, Klinker K, Hickman J, Hill JM, Hayes C, Lowrey C, Szczepiorkowski ZM, Meehan KR. Extracorporeal photopheresis for graft versus host disease: Identifying a clinical pathway and associated resource utilization. *J Clin Apher.* 2018 Jun;33(3):310-315. doi: 10.1002/jca.21606. Epub 2017 Nov 28. PMID: 29193271.
- [63] Zarządzenie NR 50/2022/DSM Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 kwietnia 2022 r. www.nfz.gov.pl
- [64] Katalog ASDK. Załącznik nr 1b do zarządzenia nr 182/2019/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [65] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (5a). Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [66] Katalog grup (1a). Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 55/2022/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [67] Katalog świadczeń do sumowania (1c). Załącznik nr 3 do zarządzenia nr 55/2022/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [68] Katalog świadczeń odrębnych (1b). Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 55/2022/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [69] Katalog świadczeń wspomagających (chemioterapia). Załącznik nr 2 do Zarządzenia Nr 44/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2022 roku. www.nfz.gov.pl
- [70] Katalog świadczeń podstawowych (chemioterapia). Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 44/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2022 roku. www.nfz.gov.pl
- [71] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 43/2022/DGL Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [72] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 43/2022/DGL Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [73] Katalog produktów do rozliczenia świadczeń udzielanych w OAiIT (1ts). Załącznik nr ts do zarządzenia nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [74] NBP. Średni kurs EUR w 2014 roku. https://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/arch_a.html
- [75] Główny Urząd Statystyczny. Biuletyn Statystyczny nr 12/2022. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/inne-opracowania/informacje-o-sytuacji-spoeczno-gospodarczej/biuletyn-statystyczny-nr-122022,4,133.html>
- [76] Palmer J, Chai X, Pidala J, Inamoto Y, Martin PJ, Storer B, Pusic I, Flowers ME, Arora M, Pavletic SZ, Lee SJ. Predictors of survival, nonrelapse mortality, and failure-free survival in patients treated for chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2016 Jan 7;127(1):160-6. doi: 10.1182/blood-2015-08-662874. Epub 2015 Nov 2. PMID: 26527676; PMCID: PMC4705606.
- [77] Kharfan-Dabaja MA, Cutler CS. Rituximab for prevention and treatment of graft-versus-host disease. *Int J Hematol.* 2011 May;93(5):578-585. doi: 10.1007/s12185-011-0855-2. Epub 2011 May 7. PMID: 21547615.
- [78] Nassar A, Elgohary G, Elhassan T, Nurgat Z, Mohamed SY, Aljurf M. Methotrexate for the Treatment of Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Transplant.* 2014;2014:980301. doi: 10.1155/2014/980301. Epub 2014 Oct 27. PMID: 25405023; PMCID: PMC4227326.
- [79] Baudard M, Vincent A, Moreau P, Kergueris MF, Harousseau JL, Milpied N. Mycophenolate mofetil for the treatment of acute and chronic GVHD is effective and well tolerated but induces a high risk of infectious complications: a series of 21

- BM or PBSC transplant patients. *Bone Marrow Transplant*. 2002 Sep;30(5):287-95. doi: 10.1038/sj.bmt.1703633. PMID: 12209350.
- [80] Hsu B, May R, Carrum G, Krance R, Przepiorka D. Use of antithymocyte globulin for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease: an international practice survey. *Bone Marrow Transplant*. 2001 Nov;28(10):945-50. doi: 10.1038/sj.bmt.1703269. PMID: 11753549.
- [81] Mielke S, Lutz M, Schmidhuber J, Kapp M, Ditz D, Ammer J, Einsele H, Grigoleit GU, Holler E, Wolff D. Salvage therapy with everolimus reduces the severity of treatment-refractory chronic GVHD without impairing disease control: a dual center retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2014 Nov;49(11):1412-8. doi: 10.1038/bmt.2014.170. Epub 2014 Aug 4. PMID: 25089598.
- [82] Garnett C, Apperley JF, Pavlů J. Treatment and management of graft-versus-host disease: improving response and survival. *Ther Adv Hematol*. 2013 Dec;4(6):366-78. doi: 10.1177/2040620713489842. PMID: 24319572; PMCID: PMC3854558.
- [83] Uchwała Nr 3/2022/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 marca 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r. www.nfz.gov.pl.
- [84] Komunikat NFZ z 8 czerwca 2022 roku. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-grudzień 2021 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8218.html>.
- [85] Komunikat DGL z 28-06-2019. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do marca 2019 r.; www.nfz.gov.pl
- [86] Komunikat DGL z dnia 30-01-2023. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do listopada 2022 r. www.nfz.gov.pl
- [87] De Jong CN, Saes L, Klerk CPW, Van der Klift M, Cornelissen JJ, Broers AEC. Etanercept for steroid-refractory acute graft-versus-host disease: A single center experience. *PLoS One*. 2017 Oct 26;12(10):e0187184. doi: 10.1371/journal.pone.0187184. PMID: 29073260; PMCID: PMC5658201.
- [88] Teusink-Cross A, Davies SM, Grimley MS, Chandra S, Flannery A, Dandoy CE, Nelson AS, Marsh RA, Jacoby B, Lane A, Khandelwal P. Ibrutinib for the treatment of chronic graft-vs-host disease in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients: A single-center experience. *Pediatr Transplant*. 2020 May;24(3):e13692. doi: 10.1111/petr.13692. Epub 2020 Mar 23. PMID: 32202691.
- [89] Marty FM, Lee SJ, Fahey MM, Alyea EP, Soiffer RJ, Antin JH, Baden LR. Infliximab use in patients with severe graft-versus-host disease and other emerging risk factors of non-Candida invasive fungal infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: a cohort study. *Blood*. 2003 Oct 15;102(8):2768-76. doi: 10.1182/blood-2003-01-0267. Epub 2003 Jul 10. PMID: 12855583.
- [90] Dyrektywa 2004/27/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniająca dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Dz.U. L 136 z 30.4.2004, str. 34–57.
- [91] EMA. Data exclusivity, market protection and paediatric rewards. Workshop for Micro, Small and Medium Sized Enterprises EMA. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf
- [92] US\$67 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 20/01/2014. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/US-67-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020>.
- [93] IMS. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. March 2016. https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf.
- [94] Yalniz FF, Murad MH, Lee SJ, Pavletic SZ, Khera N, Shah ND, Hashmi SK. Steroid Refractory Chronic Graft-Versus-Host Disease: Cost-Effectiveness Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018 Sep;24(9):1920-1927. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.03.008. Epub 2018 Mar 14. PMID: 29550629; PMCID: PMC8058632.
- [95] Nafees B, Lloyd A, Dewilde S. Estimating health state utilities in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Patient Rep Outcomes*. 2021;5(1):12. Published 2021 Jan 20. doi:10.1186/s41687-020-00276-9
- [96] Matza LS, Paramore LC, Stewart KD, Karn H, Jobanputra M, Dietz AC. Health state utilities associated with treatment for transfusion-dependent β -thalassemia. *Eur J Health Econ*. 2020;21(3):397-407. doi:10.1007/s10198-019-01136-0
- [97] Kurosawa S, Yamaguchi T, Oshima K, et al. Resolved versus Active Chronic Graft-versus-Host Disease: Impact on Post-Transplantation Quality of Life. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(9):1851-1858. doi:10.1016/j.bbmt.2019.05.016
- [98] Kurosawa S, Oshima K, Yamaguchi T, et al. Quality of Life after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation According to Affected Organ and Severity of Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(10):1749-1758. doi:10.1016/j.bbmt.2017.06.011

- [99] Lutz M, Kapp M, Einsele H, Grigoleit GU, Mielke S. Improvement of quality of life in patients with steroid-refractory chronic graft-versus-host disease treated with the mTOR inhibitor everolimus. *Clin Transplant*. 2014;28(12):1410-1415. doi:10.1111/ctr.12472
- [100] Swinburn P, Shingler S, Acaster S, Lloyd A, Bonthapally V. Health utilities in relation to treatment response and adverse events in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(6):1839-1845. doi:10.3109/10428194.2014.970542
- [101] Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, Mohty M, Niederwieser D, Or R, Szer J, Wagner EM, Zuckerman T, Mahuzier B, Xu J, Wilke C, Gandhi KK, Socié G; REACH2 Trial Group. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 2020 May 7;382(19):1800-1810. doi: 10.1056/NEJMoa1917635. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32320566.
- [102] Zeiser R, Polverelli N, Ram R, Hashmi SK, Chakraverty R, Middeke JM, Musso M, Giebel S, Uzay A, Langmuir P, Hollaender N, Gowda M, Stefanelli T, Lee SJ, Teshima T, Locatelli F; REACH3 Investigators. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 2021 Jul 15;385(3):228-238. doi: 10.1056/NEJMoa2033122. PMID: 34260836.
- [103] POLTRANSPLANT. Biuletyn 2018. http://poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2018.pdf
- [104] POLTRANSPLANT. Biuletyn 2021. https://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2021_www.pdf
- [105] Komunikat NFZ z 2 marca 2021 roku. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-grudzień 2020 r. <https://zdrowedane.nfz.gov.pl/course/view.php?id=142>.
- [106] Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. www.nfz.gov.pl.
- [107] Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. www.nfz.gov.pl.
- [108] Uchwała Nr 3/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. www.nfz.gov.pl.
- [109] Uchwała Nr 22/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 września 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2019 r. www.nfz.gov.pl
- [110] Uchwała Nr 21/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 września 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2018 r. www.nfz.gov.pl
- [111] Uchwała Nr 5/2021/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r. www.nfz.gov.pl
- [112] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, lipiec 2022 roku.
- [113] Xhaard A, Rocha V, Bueno B, de Latour RP, Lenglet J et al. (2012) Steroid-refractory acute GVHD: lack of long-term improved survival using new generation anticytokine treatment. *Biol Blood Marrow Transplant* 18 (3): 406-413
- [114] Bay JO, Dhedin N, Goerner M, Vannier JP, Marie-Cardine A et al. (2005) Inolimomab in steroid-refractory acute graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: retrospective analysis and comparison with other interleukin-2 receptor antibodies. *Transplantation* 80 (6): 782-788
- [115] Rashidi A, DeFor TE, Holtan SG, Blazar BR, Weisdorf DJ et al. (2019) Outcomes and predictors of response in steroid-refractory acute graft-versus-host disease: single-center results from a cohort of 203 patients. *Biology of Blood & Marrow Transplantation* 17 17
- [116] Zhao Y, Wu H, Shi J, Luo Y, Li X et al. (2020) Ruxolitinib combined with etanercept induce a rapid response to corticosteroid-refractory severe acute graft vs host disease after allogeneic stem cell transplantation: Results of a multi-center prospective study. *American Journal of Hematology* 95 (9): 1075-1084
- [117] Oarbeascoa G, Kwon M, Pascual C, Lozano ML, Revilla N et al. (2020) Retrospective Multicenter Study of Extracorporeal Photopheresis in Steroid-Refractory Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biology of blood and marrow transplantation* 26 (4): 651-658
- [118] Batgi H, Dal MS, Erkurt MA, Kuku I, Kurtoglu E et al. (2021) Extracorporeal photopheresis in the treatment of acute graft-versus-host disease: A multicenter experience. *Transfusion and Apheresis Science* 60 (5): 103242
- [119] Amat P, López-Corral L, Goterris R, Pérez A, López O et al. (2021) Biomarker profile predicts clinical efficacy of extracorporeal photopheresis in steroid-resistant acute and chronic graft-vs-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Journal of clinical apheresis* 36 (5): 697-710
- [120] Olivieri A, Cimminiello M, Corradini P, Mordini N, Fedele R et al. (2013) Long-term outcome and prospective validation of NIH response criteria in 39 patients receiving imatinib for steroid-refractory chronic GVHD. *Blood* 122 (25): 4111-4118
- [121] Arora M, Burns LJ, Davies SM, MacMillan ML, DeFor TE et al. (2003) Chronic graft-versus-host disease: a prospective cohort study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 9 (1): 38-45
- [122] Gómez VE, García-Gutiérrez V, Corral LL, Cadenas IG, Martínez AP et al. (2020) Ruxolitinib in refractory acute and chronic graft-versus-host disease: a multicenter survey study. *Bone marrow transplantation* 55 (3): 641-648
- [123] Dal MS, Batgi H, Erkurt MA, Hindilerden IY, Kuku I et al. (2021) Extracorporeal photopheresis in steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: A retrospective multicenter study. *Transfusion and Apheresis Science* 60 (5): 103243

-
- [124] Wang D, Liu Y, Lai X, Chen J, Cheng Q et al. (2021) Efficiency and Toxicity of Ruxolitinib as a Salvage Treatment for Steroid-Refractory Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Frontiers in Immunology* 12 673636.
- [125] Zeiser R, Burchert A, Lengerke C, Verbeek M, Maas-Bauer K et al. (2015) Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. *Leukemia* 29 (10): 2062-2068
- [126] Gunduz M, Atilla E, Atilla P, Topcuoglu P, Ilhan O (2019) Early initiation of extracorporeal photochemotherapy increases response for chronic graft versus host disease following steroid failure. *Transfusion Clinique et Biologique* 26 (1): 32-37
- [127] Forsythe A, Brandt PS, Dolph M, Patel S, Rabe APJ et al. (2018) Systematic review of health state utility values for acute myeloid leukemia. *ClinicoEconomics and outcomes research: CEOR* 10 83.
- [128] Crespo C, Pérez-Simón JA, Rodríguez JM, Sierra J, Brosa M (2012) Development of a population-based cost-effectiveness model of chronic graft-versus-host disease in Spain. *Clinical therapeutics* 34 (8): 1774-1787.
- [129] Beusterien KM, Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan JL et al. (2010) Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health and quality of life outcomes* 8 (1): 1-9
- [130] Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J (2008) Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health and quality of life outcomes* 6 (1): 1-15
- [131] Stein EM, Yang M, Guerin A, Gao W, Galebach P et al. (2018) Assessing utility values for treatment-related health states of acute myeloid leukemia in the United States. *Health and quality of life outcomes* 16 (1): 1-12
- [132] Lachaine J, Mathurin K, Barakat S, Couban S (2015) Economic evaluation of arsenic trioxide compared to all-trans retinoic acid+ conventional chemotherapy for treatment of relapsed acute promyelocytic leukemia in Canada. *European journal of haematology* 95 (3): 218-229
- [133] Wehler E. SM, Kowal S., Campbell C., Boscoe A. (2018) A Health State Utility Model Estimating the Impact of Ivosidenib on Quality of Life in Patients with Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. 23rd Congress of the European Hematology Association. Stockholm. <https://library.ehawe.org/eha/2018/stockholm/215730/michael.storm.a.health.state.utility.model.estimated.the.impact.of.ivosidenib.html>
- [134] Uchwała Nr 19/2022/IV z dnia 20-09-2022 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-192022iv,6608.html>
- [135] Raport refundacyjny z dnia 02-09-2022. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8256.html>

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Odsetek wykorzystania schematów BAT.....	14
Tabela 2. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji (dane z publikacji [101], [102] lub niepublikowane dane dostarczone wraz z modelami analiz ekonomicznych).	16
Tabela 3. Statystyczna ocena dopasowania: OS dla ostrej GvHD.	41
Tabela 4. Parametry dopasowania modeli przeżycia całkowitego (OS) dla ostrej GvHD.	41
Tabela 5. Skumulowane ryzyko zgonu przed oceną odpowiedzi w badaniu REACH 2.	42
Tabela 6. Statystyczna ocena dopasowania: OS dla przewlekłej GvHD.	44
Tabela 7. Parametry dopasowania modeli przeżycia całkowitego (OS) dla ostrej GvHD.	45
Tabela 8. Skumulowane ryzyko zgonu przed oceną odpowiedzi w badaniu REACH 3.	46
Tabela 9. Uwzględnione w modelowaniu informacje na temat odsetka odpowiedzi w momencie jej oceny.	47
Tabela 10. Statystyczna ocena dopasowania: czas trwania odpowiedzi dla ostrej GvHD.	48
Tabela 11. Parametry modeli czasu trwania odpowiedzi dla ostrej GvHD.	49
Tabela 12. Statystyczna ocena dopasowania: czas trwania odpowiedzi dla przewlekłej GvHD.	51
Tabela 13. Parametry modeli czasu trwania odpowiedzi dla przewlekłej GvHD.	52
Tabela 14. Odsetek pacjentów z dodatkowymi zdarzeniami (%) – ostra GvHD.	54
Tabela 15. Odsetek pacjentów z dodatkowymi zdarzeniami (%) – przewlekła GvHD.	55
Tabela 16. Czas do wystąpienia dodatkowych zdarzeń (dni) – ostra GvHD.	55
Tabela 17. Czas do wystąpienia dodatkowych zdarzeń (dni) – przewlekła GvHD.	56
Tabela 18. Wagi użyteczności z badań REACH 2 i REACH 3.	58
Tabela 19. Zależne od wieku wagi użyteczności osób z populacji polskiej [47].	58
Tabela 20. Wpływ dodatkowych zdarzeń na jakość życia.	59
Tabela 21. Wycena świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.	63
Tabela 22. Uwzględnione koszty jednostkowe leków w PLN.	64
Tabela 23. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Jakavi [®] , 56 tabletek.	66
Tabela 24. Koszt jednostkowy schematów BAT uwzględniony w analizie podstawowej.	67
Tabela 25. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.	69
Tabela 26. Koszt jednostkowy dodatkowych leków.	70
Tabela 27. Koszty jednostkowe opieki standardowej.	71
Tabela 28. Scenariusze analizy wrażliwości.	72
Tabela 29. Parametry i założenia analizy podstawowej.	76
Tabela 30. Wyniki analizy w subpopulacji pacjentów z ostrą GvHD (horyzont czasowy 15 lat).	82
Tabela 31. Wyniki analizy w subpopulacji pacjentów z przewlekłą GvHD (horyzont czasowy 40 lat).	82
Tabela 32. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej.	93
Tabela 33. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 18.02.2023).	111
Tabela 34. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.	117
Tabela 35. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 18.02.2023).	118
Tabela 36. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: przewlekła GvHD.	122
Tabela 37. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ostra GvHD.	125
Tabela 38. Ankieta.	128

Tabela 39. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT. 132

11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Przeżycie całkowite (OS) pacjentów z ostrą GvHD z całkowitą odpowiedzią i bez całkowitej odpowiedzi na leczenie II linii w badaniu [113].....	18
Rysunek 2. Zależne od odpowiedzi na leczenie całkowite przeżycie (OS) pacjentów z ostrą GvHD po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami [114].....	19
Rysunek 3. Zależne od odpowiedzi na leczenie całkowite przeżycie (OS) pacjentów z ostrą GvHD po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami w badaniu [115].....	19
Rysunek 4. Zależne od odpowiedzi na leczenie całkowite przeżycie (OS) pacjentów z ostrą GvHD po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami w badaniu [116].....	20
Rysunek 5. Zależne od odpowiedzi na leczenie całkowite przeżycie (OS) pacjentów z ostrą GvHD po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami w badaniu [117].....	20
Rysunek 6. Zależne od odpowiedzi na leczenie całkowite przeżycie (OS) pacjentów z ostrą GvHD po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami w badaniu [118].....	21
Rysunek 7. Zależne od odpowiedzi na leczenie całkowite przeżycie (OS) pacjentów z ostrą GvHD po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami w badaniu [119].....	21
Rysunek 8. Zależne od odpowiedzi na leczenie całkowite przeżycie (OS) pacjentów z przewlekłą GvHD po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami w badaniu [120].....	22
Rysunek 9. Zależne od odpowiedzi na leczenie całkowite przeżycie (OS) pacjentów z przewlekłą GvHD w badaniu [121].....	23
Rysunek 10. Zależne od odpowiedzi na leczenie całkowite przeżycie (OS) pacjentów z przewlekłą GvHD po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami w badaniu [122].....	24
Rysunek 11. Zależne od odpowiedzi na leczenie całkowite przeżycie (OS) pacjentów z przewlekłą GvHD po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami w badaniu [123].....	25
Rysunek 12. Zależne od odpowiedzi na leczenie całkowite przeżycie (OS) pacjentów z przewlekłą GvHD po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami w badaniu [117].....	25
Rysunek 13. Zależne od odpowiedzi na leczenie całkowite przeżycie (OS) pacjentów z przewlekłą GvHD po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami w badaniu [119].....	26
Rysunek 14. Zależne od odpowiedzi na leczenie całkowite przeżycie (OS) pacjentów z przewlekłą GvHD po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami w badaniu [124].....	27
Rysunek 15. Schemat modelu dla ostrej GvHD.	35
Rysunek 16. Schemat modelu dla przewlekłej GvHD.	36
Rysunek 17. Krzywe Kaplan-Meier dla przeżycia całkowitego pacjentów z REACH 2, wg statusu odpowiedzi w 28 dniu leczenia.	39
Rysunek 18. Prognozy przeżycia całkowitego (OS) wśród odpowiadających (górny panel) i nieodpowiadających (dolny panel) chorych na ostrą GvHD.	40
Rysunek 19. Ekstrapolacja przeżycia całkowitego (OS) dla ostrej GvHD.....	42
Rysunek 20. Krzywe Kaplan-Meier dla przeżycia całkowitego pacjentów z REACH 3, wg statusu odpowiedzi w 168 dniu leczenia.	43
Rysunek 21. Prognozy przeżycia całkowitego (OS) wśród odpowiadających (górny panel) i nieodpowiadających (dolny panel) chorych na przewlekłą GvHD.	44
Rysunek 22. Ekstrapolacja przeżycia całkowitego (OS) dla przewlekłej GvHD.	45
Rysunek 23. Prognozy czasu trwania odpowiedzi na leczenie ruksolitynibem (górny panel) i BAT (dolny panel) chorych na ostrą GvHD.....	48
Rysunek 24. Czas trwania odpowiedzi na leczenie w badaniu REACH 3.	50

Rysunek 25. Prognozy czasu trwania odpowiedzi na leczenie ruksolitynibem (górny panel) i BAT (dolny panel) chorych na przewlekłą GvHD.	51
Rysunek 26. Obserwowane przeżycie całkowite (OS) w modelu dla ostrej GvHD (górny panel) i przewlekłej GvHD (dolny panel).	53
Rysunek 27. Diagram tornado. Ostra GvHD, wariant z RSS.	85
Rysunek 28. Diagram tornado. Ostra GvHD, wariant bez RSS.	86
Rysunek 29. Diagram tornado. Przewlekła GvHD, wariant z RSS.	87
Rysunek 30. Diagram tornado. Przewlekła GvHD, wariant bez RSS.	88
Rysunek 31. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Ostra GvHD, z RSS.	91
Rysunek 32. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Ostra GvHD, bez RSS.	91
Rysunek 33. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Przewlekła GvHD, z RSS.	92
Rysunek 34. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Przewlekła GvHD, bez RSS.	92
Rysunek 35. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany Diagram PRISMA).	113
Rysunek 36. Diagram selekcji i identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.	121

12. ANEKS

12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI

Przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia źródeł informacji dotyczących wag użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia i weryfikacji założeń oryginalnego modelu decyzyjnego zaadaptowanego do warunków polskich.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb; zasoby aktualizowane tylko do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/>), ISPOR Scientific Presentation Database (<https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44] oraz zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (Polska Bibliografia Lekarska). Dodatkowo przeszukano portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych (por. rozdział 12.2.).

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat jakości życia pacjentów z GvHD – zaplanowano włączenie źródeł danych raportujących wagi użyteczności stanów klinicznych i zdarzeń klinicznych uwzględnionych w opracowaniu z preferencyjnym wykorzystaniem źródeł dotyczących pacjentów z GvHD po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych i niewystarczającej odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami.

Przeszukanie przeprowadzono pod kątem znalezienia informacji na temat jakości życia pacjentów z ostrą lub przewlekłą GvHD poddawanych terapii porównywanymi technologiami oraz jakości życia pacjentów z ostrą lub przewlekłą GvHD, u których w trakcie stosowania porównywanych technologii wystąpiły zdarzenia związane z punktami końcowymi oceny skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii i stanami klinicznymi uwzględnionego modelu decyzyjnego.

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- pierwotne źródło informacji na temat wag użyteczności pacjentów z GvHD,
- wtórne opracowania (w tym analizy ekonomiczne) zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych badań pierwotnych, dodatkowe źródła informacji na temat jakości życia zdefiniowanej powyżej, wyniki konwersji metod pośrednich (analizę regresji/mapowanie dowolnego kwestionariusza na wagi użyteczności), syntezę ilościową zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo założenia dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji.

Kryteria wykluczenia z przeglądu:

- pierwotne źródła nie zawierające informacji na temat wag użyteczności (np. badania przeprowadzone kwestionariuszem SF-36, niepodające wyników jego konwersji do wag użyteczności – przy dostępie do badań bezpośrednio raportujących wagi użyteczności, w opracowaniu nie przeprowadzono konwersji zagregowanych wyników takich kwestionariuszy oceny jakości życia do wag użyteczności, ze względu na ograniczenia dostępnych metod),
- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji, newralgicznych założeń/wniosków dotyczących oceny jakości życia lub syntezy ilościowej (w przypadku włączenie do niniejszego przeglądu wszystkich źródeł pierwotnych uwzględnionych w odnalezionym wtórnym opracowaniu),
- analizy ekonomiczne bez konwersji wyników metod pośrednich i własnych założeń autorów analiz w zakresie oceny jakości życia (w przypadku identyfikacji źródeł pierwotnych),
- niestandardowe oceny jakości życia,
- wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia,
- nieadekwatna populacja.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób dla poszczególnych wyrażen składających się na zapytanie. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie chorobę (lub interwencję), punkty końcowe i metodę oceny jakości życia.

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim oraz polskim w przypadku bazy *Polska Bibliografia Lekarska*).

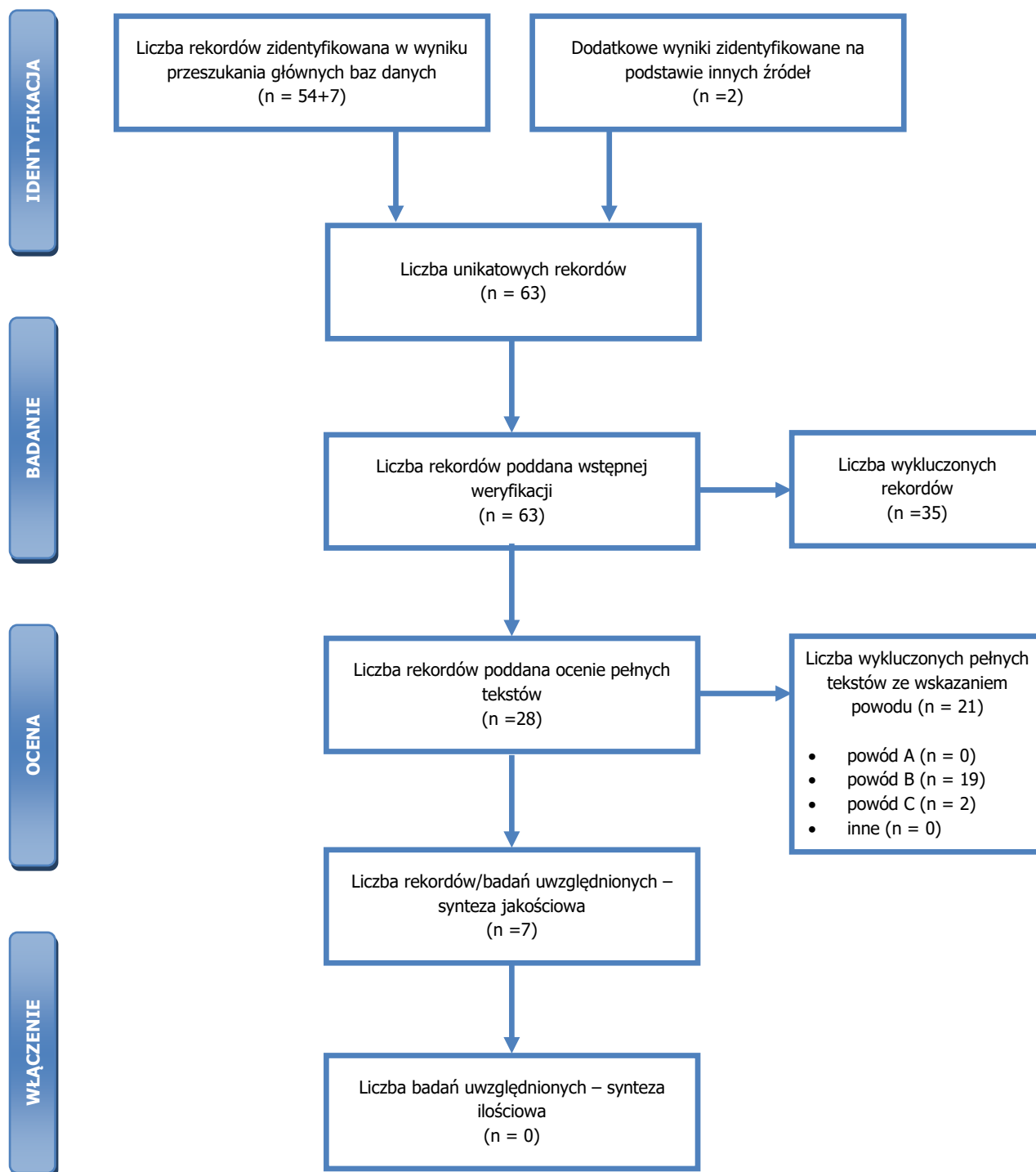
Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Przeszukaniem baz danych zajmowały się niezależnie dwie osoby (autorzy niniejszego opracowania: PH i PK), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – jednego z autorów [KŚ] przeszukania na etapie Analizy klinicznej [41]). Nie zaobserwowano niezgodności w zakresie decyzji dotyczącej włączenia zidentyfikowanych badań do przeglądu (stopień zgodności = 100%); stopień zgodności dla włączenia badania do oceny na podstawie pełnego tekstu wynosił około 89% (poniżej przedstawiono wszystkie oceny pełnych tekstów: 25 ocen pełnych tekstów obydwu analityków + 3 oceny pełnych tekstów jednego analityka). Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 33. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 18.02.2023).

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	EMBASE (embase.com)
#1	<p>Populacja PubMed: "Graft vs Host Disease"[Mesh] OR ((graft[tiab] OR transplant[tiab]) AND versus[tiab] AND host[tiab]) EMBASE: 'graft versus host reaction'/exp OR ((graft:ab,ti OR transplant:ab,ti) AND versus:ab,ti AND host:ab,ti)</p>	38 474	84 637
#2	<p>Interwencja <i>ruxolitinib OR jakafi OR incb018424 OR ruxolitinibum</i></p>	2 543	9 153
#3	<p>Punkty końcowe <i>qaly OR qualy OR (quality adjusted life) OR (quality AND (life OR wellbeing)) OR (health gain) OR disutility OR hrqol OR ((state OR health OR health state) AND (utility OR utilities))</i></p>	2 708 323	1 057 102
#4	<p>Metoda pomiaru <i>hui OR (standard gamble) OR (linear AND (analog* OR visual) AND scale) OR vas OR (euro qol) OR (euro qual) OR eq-5d OR eq5d or (eq 5d) OR euroqol OR euroqual OR sf36 OR (sf 36) OR (short form 36) OR (shortform 36) OR sf 6d OR (short from 6d) OR tto OR (time AND (trade off OR tradeoff)) OR (person AND (trade off OR tradeoff))</i></p>	166 763	13 109
#5	<p>Wynik przeszukania PubMed: (#1 OR #2) AND #3 AND #4 EMBASE (z pominięciem rekordów tylko z bazy MEDLINE): #1 AND #2 AND #3 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim</p>	54	7
Suma rekordów		61	
Liczba unikatowych rekordów:		61	
<p>Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie: a) przeglądu <i>Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [44]</i>, <i>NIHR Health Technology Assessment programme (https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/)</i>, <i>ISPOR Scientific Presentation Database (https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search)</i> oraz <i>Cochrane Library dla składowych wyrażeń z zapytania #1;</i></p>		<p>2 1) dostarczone z modelem wyniki badań REACH 2 dostarczone z modelem wyniki badań REACH 3</p>	

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	EMBASE (embase.com)
	<p>b) w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu*; c) przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska 1991-2023, 1979 – 1990 i prePBL): JAKOŚĆ ŻYCIA</p>		
	Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:	63	
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:	63	
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):	28	
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie**:	21	
	wtórne opracowanie (np. analizy ekonomiczne) nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu (powód A):	0	
	z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B):	19 DOI: 10.1038/s41409-020-01017-8, 10.1007/s11136-020-02444-2, 10.1007/s00520-019-05207-z, 10.1016/j.bbmt.2019.05.016, 10.1016/j.bbmt.2018.07.020, 10.3324/haematol.2018.192930, 10.1007/s00432-017-2424-4, 10.1016/j.bbmt.2016.08.016, 10.1016/j.oralconology.2015.07.009, 10.1038/bmt.2014.264, 10.1007/s00520-014-2476-9, 10.1016/j.bbmt.2013.01.013, 10.1016/j.bbmt.2012.05.016, 10.1038/bmt.2012.83, 10.3324/haematol.2011.055186, 10.3324/haematol.2011.046367, 10.1016/j.scib.2022.01.024, 10.1186/s12967-022-03803-y PMID: 25938844	
	z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C):	2 DOI: 10.1007/s12185-021-03227-2, 10.1080/10428194.2021.1933481,	
	inne:	0	
	Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:	7: 1) Niepublikowane dane z REACH 2, 2) Niepublikowane dane z REACH 3 3) [95] 4) [96] 5) [98] 6) [99] 7) [100]	

* przedstawiono wyniki po eliminacji na etapie streszczeń; ** tekst mógł zostać odrzucony z kilku powodów (podano najważniejszy).



Rysunek 35. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany Diagram PRISMA).

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 7 rekordów zawierających informacje na temat jakości życia pacjentów z GvHD.

12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

Mając na uwadze ograniczenia modelu, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (dostęp przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb; zasoby aktualizowane do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/>), ISPOR Scientific Presentation Database (<https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44], *Pharmacoeconomics Open* (link.springer.com/journal/41669), *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology* (www.pharmacoeconomics.ru), *Journal of Health Policy & Outcomes Research* (www.jhpor.com), *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*, *The Open Pharmacoeconomics & Health Economics Journal*, Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL; *Polska Bibliografia Lekarska*), portal AOTMiT oraz portale internetowe zagranicznych agencji oceny technologii medycznych, w tym m.in.: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania, *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy, *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja, *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE), Belgia, *National Center for Pharmacoeconomics* (NCPE), Irlandia, *State Institute for Drug Control* (SUKL), Czechy.

W opracowaniu uwzględniono publikacje dotyczące oceny (farmako-)ekonomicznej stosowania ruksolitynibu w leczeniu ostrej lub przewlekłej GVHD wśród pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie kortykosteroidami (por. rozdział 2.3.).

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej, zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [2]) zastosowania ruksolitynibu w leczeniu GvHD,
- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z innej populacji od wnioskowanej,
- analizy ekonomiczne niezawierające wnioskowanej interwencji (brak ruksolitynibu),
- inne badania niespełniające kryteriów analizy ekonomicznej.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie interwencję oraz punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) i typ badania (zgodna z definicją Drummond i wsp. [2] analiza ekonomiczna).

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim lub polskim w przypadku GBL).

W opracowaniu wykorzystano filtr dla analiz ekonomicznych opracowany przez analityków tworzących *National Health Service Economic Evaluation Database* (NHS EED) i uważany za jeden z najbardziej czułych tego typu narzędzi.

W opracowaniu uwzględniono opublikowane tłumaczenie filtra NHS EED (zaprojektowanego do przeszukiwania baz OVIDSP) na kwerendę PubMed [51] oraz własne tłumaczenie na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez www.embase.com).

W trakcie przeszukania CRD uwzględniono tylko zasoby NHS EED (wykorzystujące filtr uwzględniony w opracowaniu przy przeszukaniu OVIDSP) oraz zasoby bazy HTA. Pominięto tym samym bazę DARE, tj. *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, ze względu na charakter rekordów w niej uwzględnionych – przeglądy systematyczne.

Przy przeszukaniu portalu embase.com nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Przeszukaniem baz danych zajmowały się niezależnie dwie osoby (autorzy niniejszego opracowania: PH i PK), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – jednego z autorów [KŚ] przeszukania na etapie Analizy klinicznej [41]). Nie zaobserwowano niezgodności w zakresie decyzji dotyczącej włączenia zidentyfikowanych badań do przeglądu (stopień zgodności = 100%); stopień zgodności dla włączenia badania do oceny na podstawie pełnego tekstu wynosił również 100%.

Zestawienie kwerend wykorzystanego filtra NHS EED przedstawiono poniżej. Na uwagę zasługuje, że ze względu na obecność wyrażeń Emtree w miejsce Mesh w bazie Embase, w opracowaniu wykorzystano sugerowane przez pliki pomocy i przeglądarkę Emtree tłumaczenia wyrażeń Mesh (przeprowadzono przeszukanie o nieznacznie niższej dokładności i praktycznie takiej samej czułości jak przy uwzględnieniu wyrażeń Mesh oceniając na podstawie analiz ekonomicznych dostępnych tylko z baz Medline poprzez embase.com).

Tabela 34. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda) [51]	Nr	PubMed [51]	Nr	EMBASE.COM [45]
1	economics/	1	"Economics"[Mesh:NoExp]	1	'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj
2	exp "costs and cost analysis"/	2	"Costs and Cost Analysis"[Mesh]		
3	economics, dental/	3	"Economics, Dental"[Mesh:NoExp]		
4	Exp "economics, hospital"/	4	"Economics, Hospital"[Mesh]		
5	economics, medical/	5	"Economics, Medical"[Mesh:NoExp]		
6	economics, nursing/	6	"Economics, Nursing"[Mesh]		
7	economics, pharmaceutical/	7	"Economics, Pharmaceutical"[Mesh]		
8	(economic\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic\$).ti,ab.	8	economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]	2	(economic\$ OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic\$):ab,ti
9	(expenditure\$ not energy).ti,ab.	9	expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]	3	expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti
10	value for money.ti,ab.	10	value for money[tiab]	4	'value for money':ab,ti
11	budget\$.ti,ab.	11	budget*[tiab]	5	budget\$:ab,ti
12	or/1–11	12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
13	((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.	13	energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]	7	((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti
14	(metabolic adj cost).ti,ab.	14	metabolic cost[tiab]	8	(metabolic NEAR/1 cost):ab,ti
15	((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.	15	energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]	9	((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti
16	or/13–15	16	#13 OR #14 OR #15	10	#7 OR #8 OR #9
17	12 not 16	17	#12 NOT #16	11	#6 NOT #10
18	letter.pt.	18	letter[pt]	12	letter:it
19	editorial.pt.	19	editorial[pt]	13	editorial:it
20	historical article.pt.	20	historical article[pt]	14	'historical article':it
21	or/18–20	21	#18 OR #19 OR #20	15	#12 OR #13 OR #14
22	17 not 21	22	#17 NOT #21	16	#11 NOT #15
23	Animals/	23	animals[mesh:noexp]	17	'animal'/de

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda) [51]	Nr	PubMed [51]	Nr	EMBASE.COM [45]
24	Humans/	24	humans[mesh]	18	'human'/exp
25	23 not (23 and 24)	25	#23 NOT (#23 AND #24)	19	#17 NOT (#17 AND #18)
26	22 not 25	26	#22 NOT #25	20	#16 NOT #19
Łącznie	-	Łącznie	<i>((((((((((((((((budget*[tiab]) OR value for money[tiab]) OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh]) OR "Economics, Nursing"[Mesh]) OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp]) OR "Economics, Hospital"[Mesh]) OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp]) OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh]))) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]))) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt]) OR editorial[pt]) OR letter[pt])) NOT ((animals[mesh:noexp]) NOT ((humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp]))</i>	Łącznie	<i>'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</i>

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

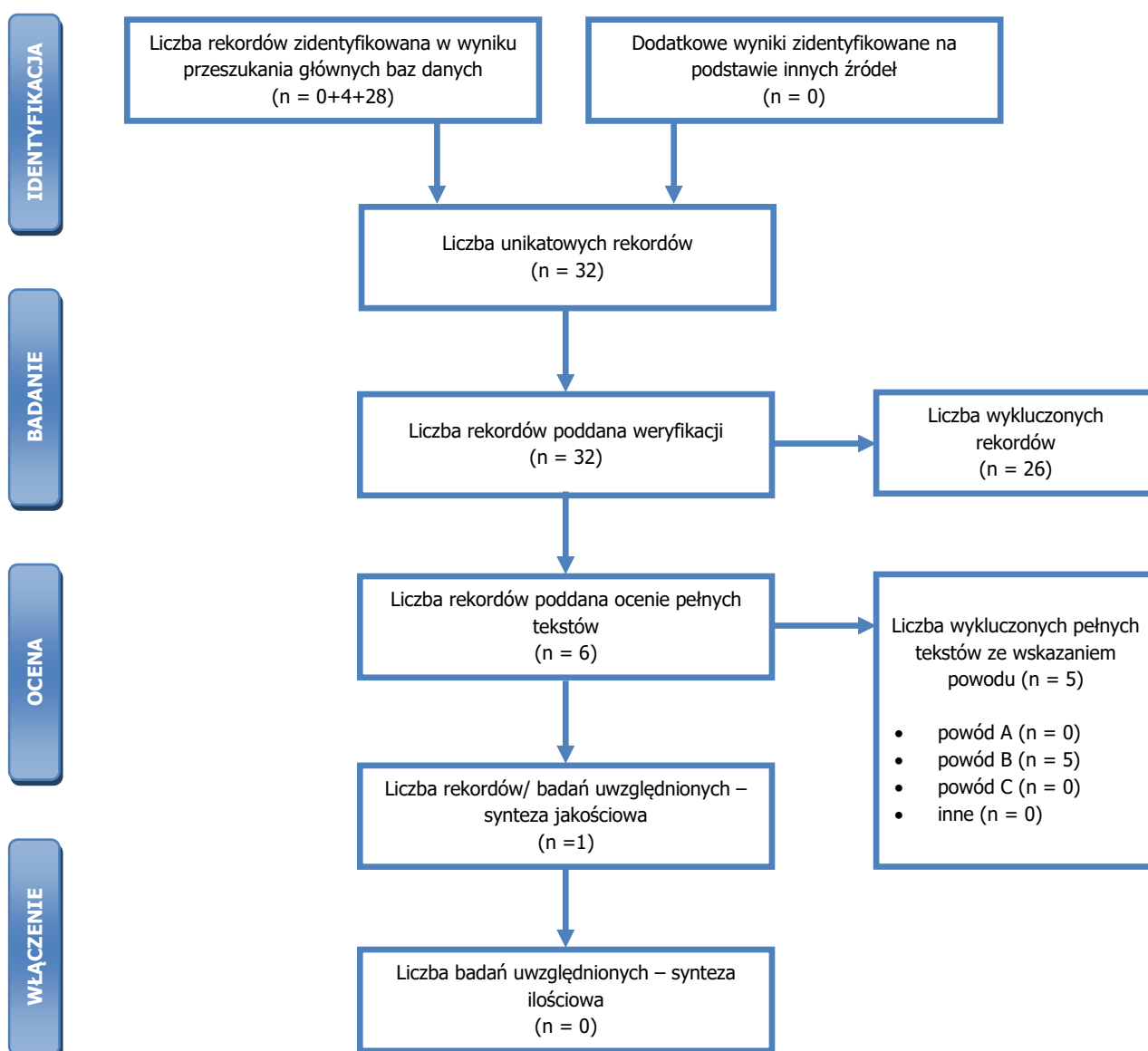
Tabela 35. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 18.02.2023).

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	Interwencja <i>ruxolitinib OR jakafi OR jakavi OR incb018424 OR ruxolitinibum</i>	8	2 543	9 153

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#2	<p>Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED</p> <p>PubMed: (((((((((((((((budget*[tiab] OR value for money[tiab]) OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmaco-economic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh]) OR "Economics, Nursing"[Mesh]) OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp]) OR "Economics, Hospital"[Mesh]) OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp]) OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh])) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab])) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt]) OR editorial[pt]) OR letter[pt])) NOT ((animals[mesh:noexp]) NOT ((humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp]))</p> <p>EMBASE: 'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmaco-economic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</p>	Nie dotyczy (CRD wykorzystuje filtr NHS EED)	1 060 923	1 448 772
#3	<p>CRD: ((graft OR transplant) AND versus AND host) OR MeSH DESCRIPTOR Graft vs Host Disease EXPLODE ALL TREES</p> <p>PubMed: "Graft vs Host Disease"[Mesh] OR ((graft[tiab] OR transplant[tiab]) AND versus[tiab] AND host[tiab])</p> <p>EMBASE: 'graft versus host reaction'/exp OR ((graft:ab,ti OR transplant:ab,ti) AND versus:ab,ti AND host:ab,ti)</p>	89	38 474	84 637
#4	<p>Podsumowanie</p> <p>CRD: #1 AND 3 IN NHSEED, HTA</p> <p>PubMed: #1 AND #2 AND #3</p>	0	4	28

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	EMBASE (z pominięciem rekordów tylko z bazy MEDLINE): #1 AND #2 AND #3 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim			
	Suma rekordów		32	
	Liczba unikatowych rekordów:		32	
	Dodatkowe źródła informacji*:		0	
	Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		32	
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		32	
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		6	
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie:		5	
	• z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):		0	
	• z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/ albo opracowania wtórnego niewnoszącego dodatkowych informacji (powód B):		5	DOI: 10.1016/j.bbmt.2020.08.019, 10.1016/j.bbmt.2018.09.003, 10.1182/blood-2020-137756, 10.1182/blood-2020-137756, 10.1016/j.jval.2018.09.2685
	• z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):		0	DOI:
	• inne:		0	DOI:
	Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		1 [94]	

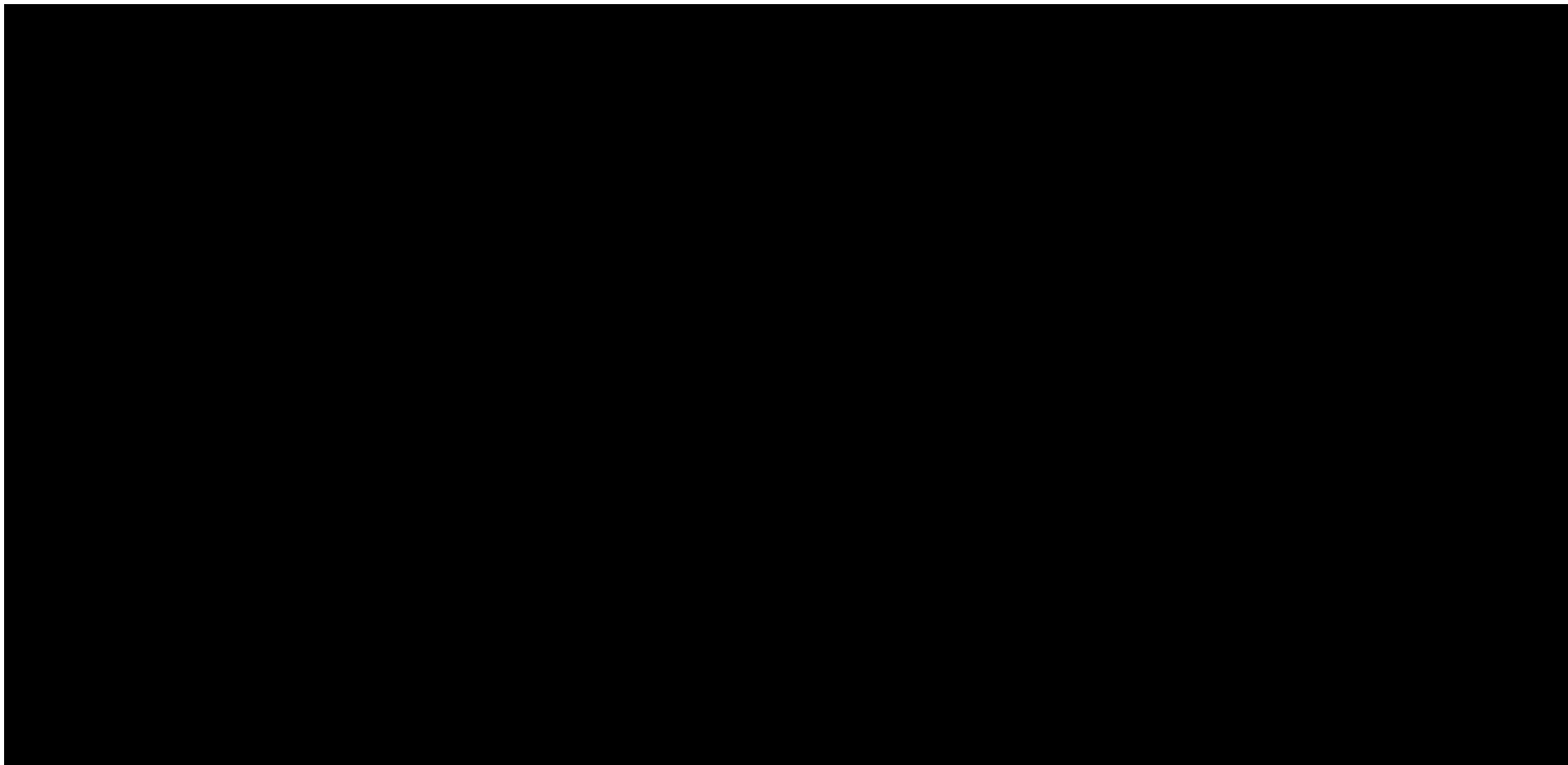
* na podstawie bibliografii doniesień włączonych do analizy pełnych tekstów, przeszukania ogólnodostępnych przeglądarek internetowych (tylko dla wyrażania dotyczącego interwencji – przedstawiono wyniki po weryfikacji w oparciu o streszczenia lub pełne teksty), czy wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/ albo wyniki analiz ekonomicznych, *Cochrane Library* (sprawdzenie czy dostęp przez CRD pozwolił zidentyfikować wszystkie raporty HTA) czy *NIHR Health Technology Assessment programme* (identyfikacja najnowszych raportów potencjalnie nieuwzględnionych w CRD).

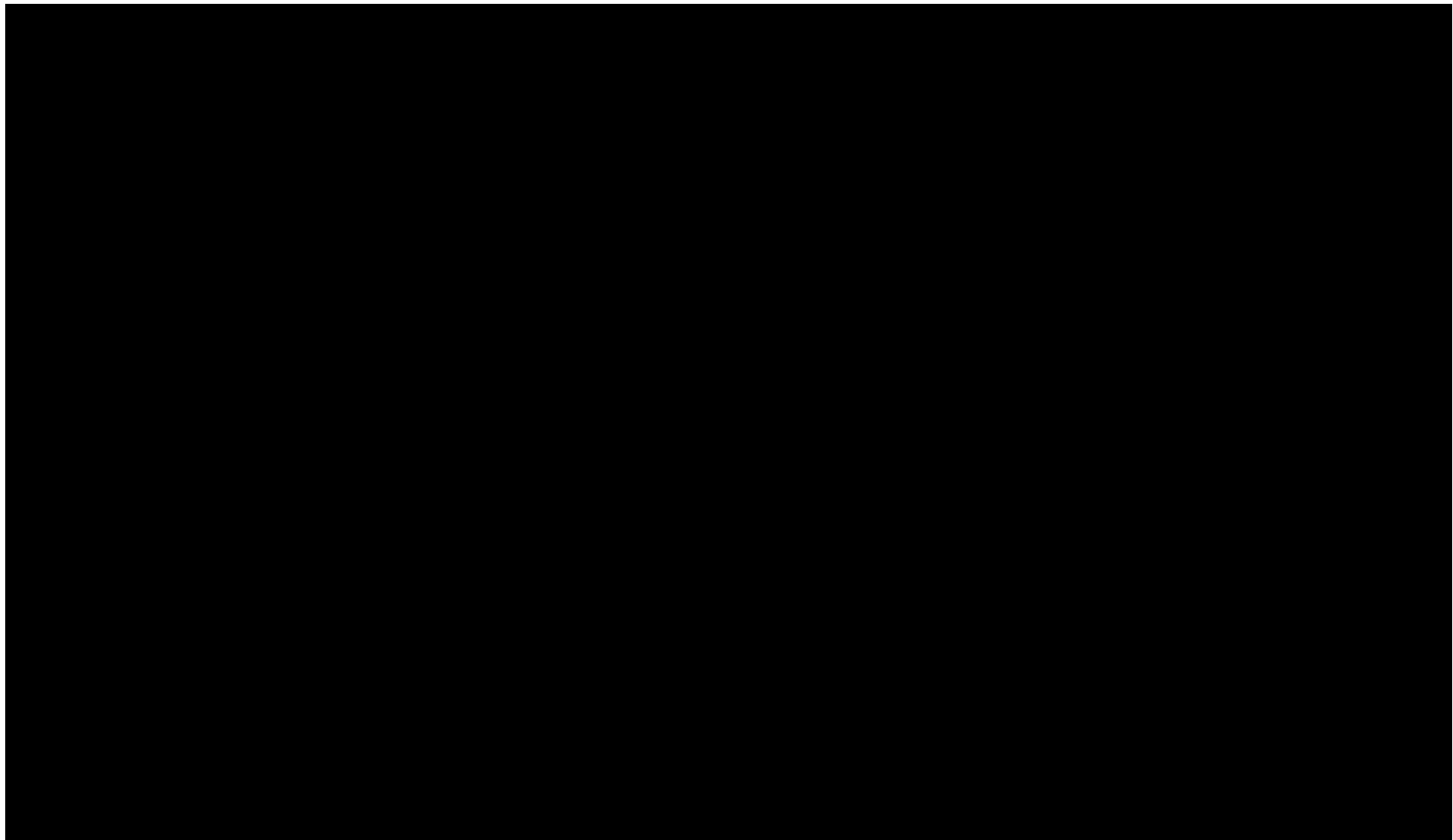


Rysunek 36. Diagram selekcji i identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.

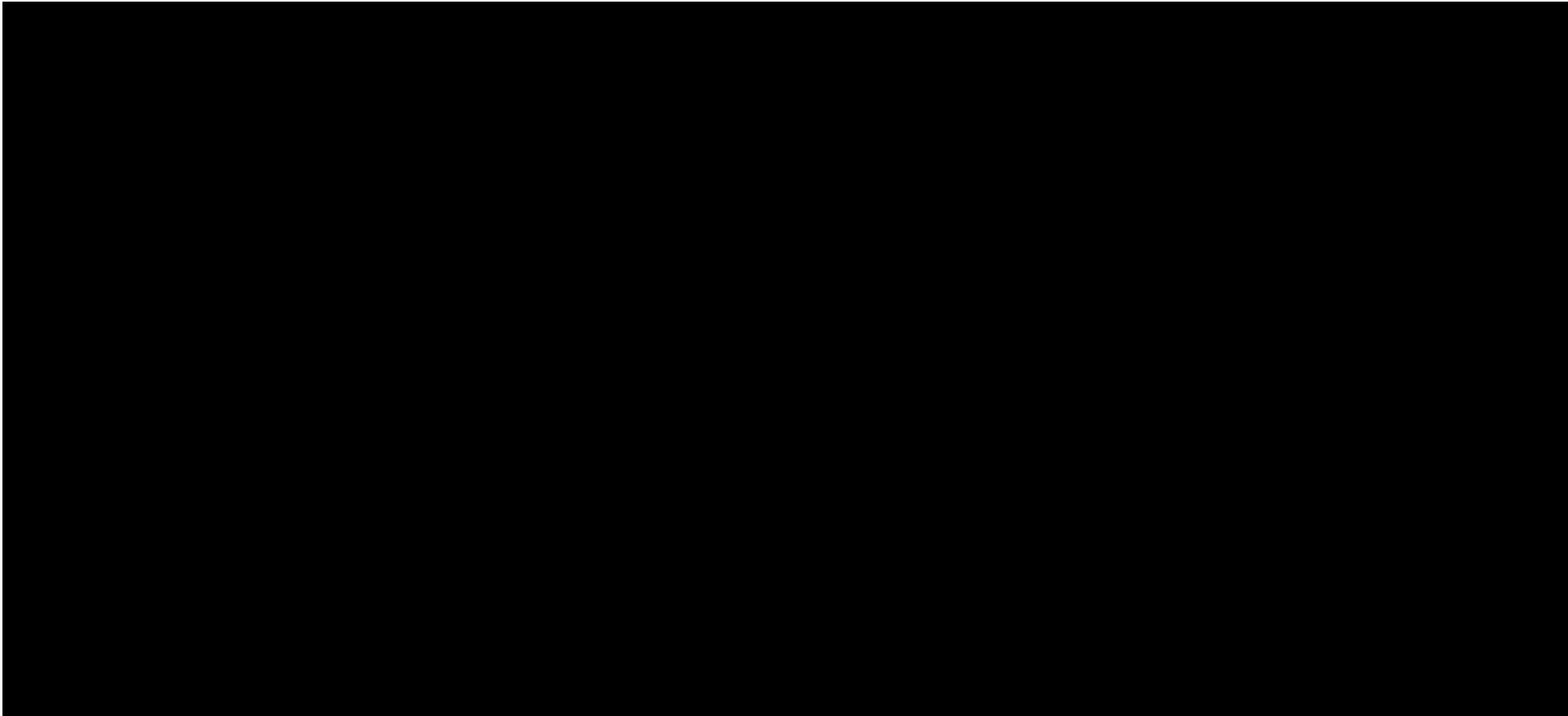
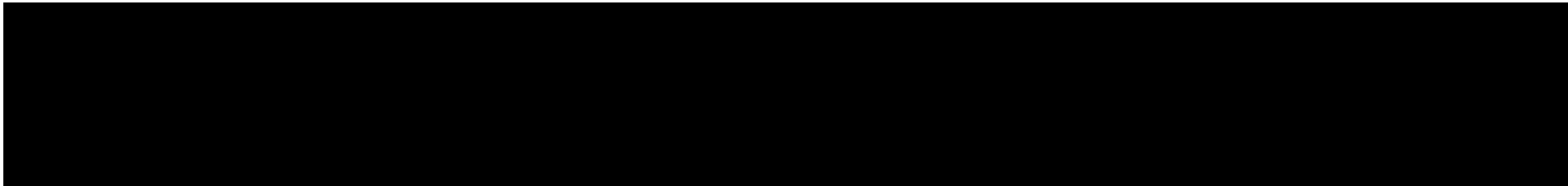
W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 1 badanie [94].

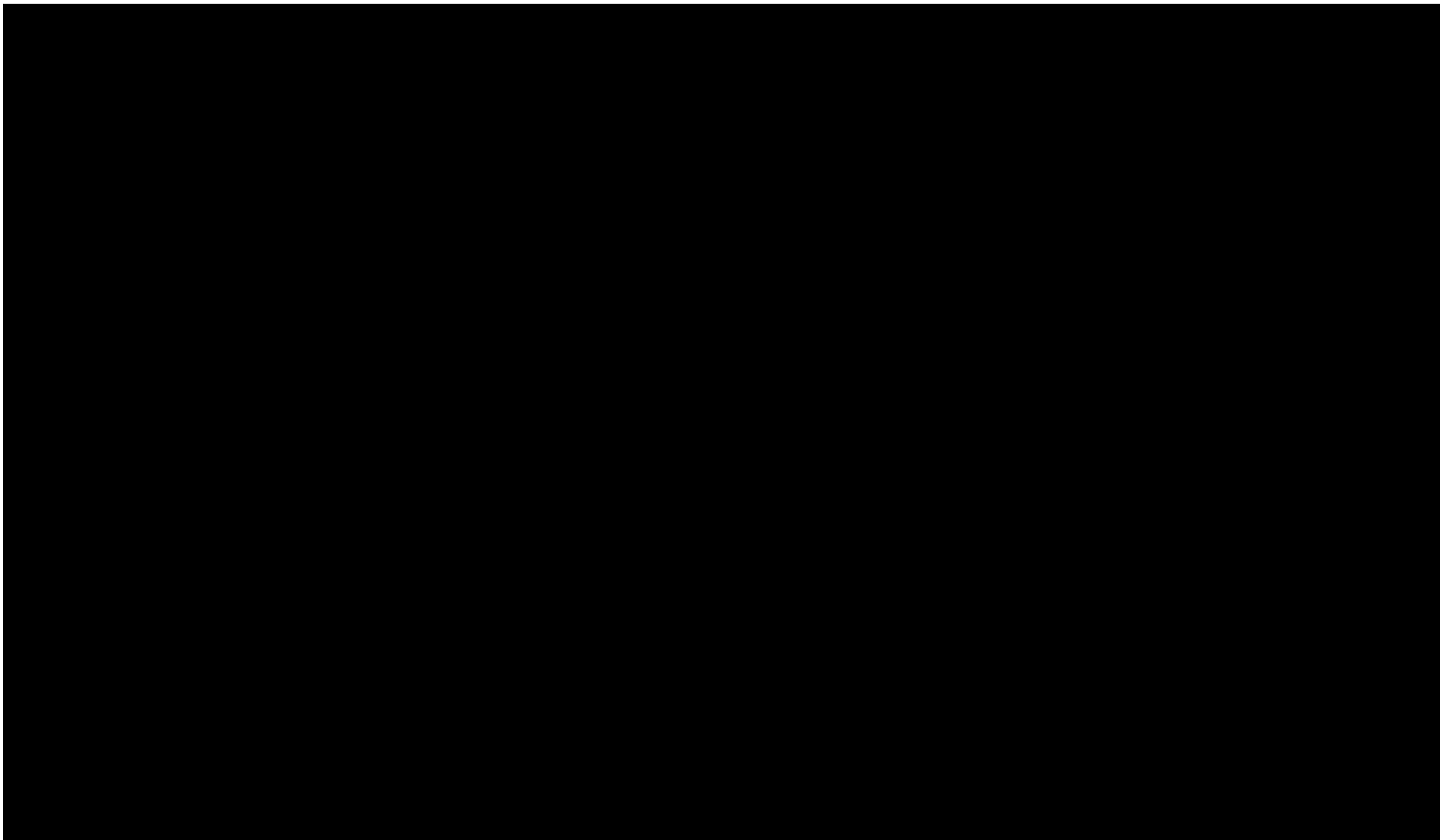
12.3. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

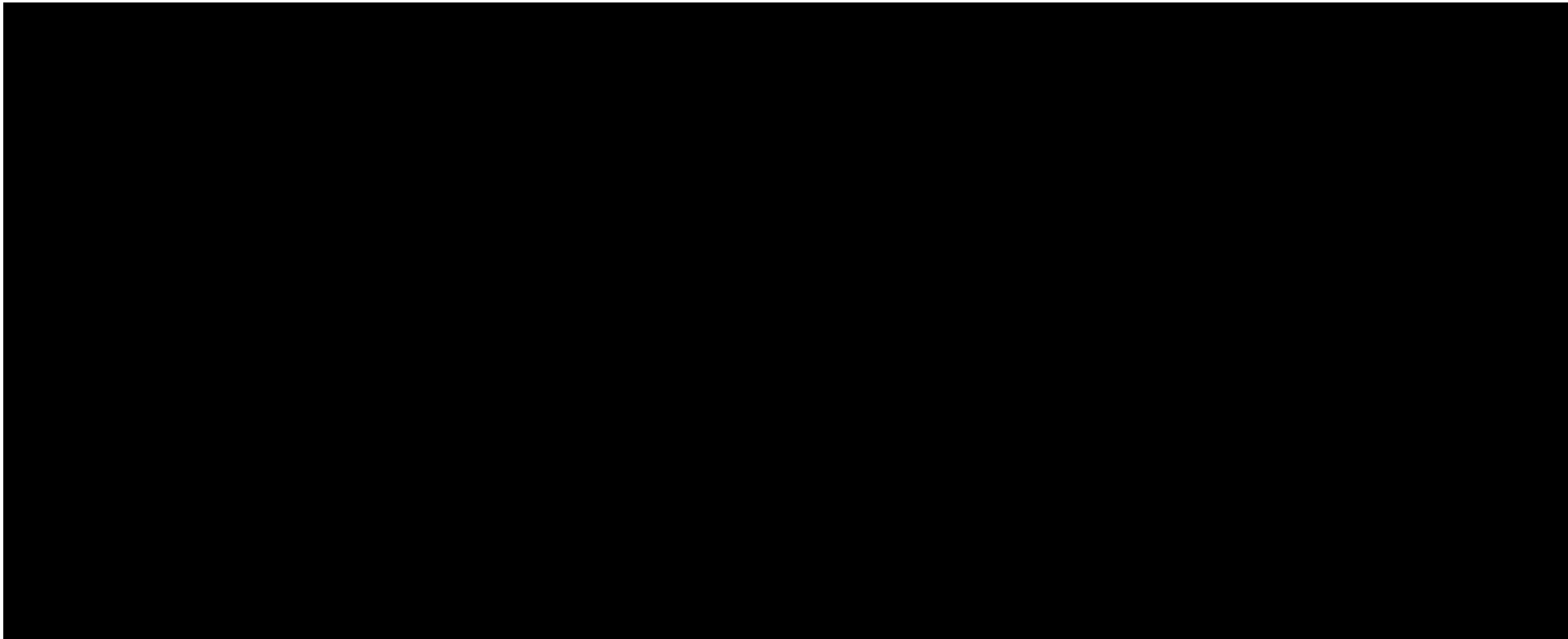












12.4. BADANIE ANKIETOWE

Mając na uwadze niepełne informacje w zakresie epidemiologii polskich chorych na GvHD, brakujące informacje zidentyfikowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych z Polski.

W zaprojektowanym przez Centrum HTA Sp. z o. o. badaniu kwestionariuszowym wzięło udział 7 ekspertów klinicznych z różnych ośrodków medycznych.

Identyfikacji potencjalnych respondentów badania ankietowego dokonano z uwzględnieniem informacji uzyskanych od Zamawiającego (informacje na temat doświadczenia i wiedzy z zakresu stosowania wnioskowanej technologii) oraz własnych kontaktów z klinicystami (eksperci mający doświadczenie w wypełnianiu kwestionariuszy dotyczących aspektów z zakresu epidemiologii i ekonomiki zdrowia).

W opracowaniu uwzględniono odpowiedzi wszystkich ekspertów, którzy zgodzili się wziąć udział w badaniu.

Badanie przeprowadzono metodą ankiety bezpośredniej.

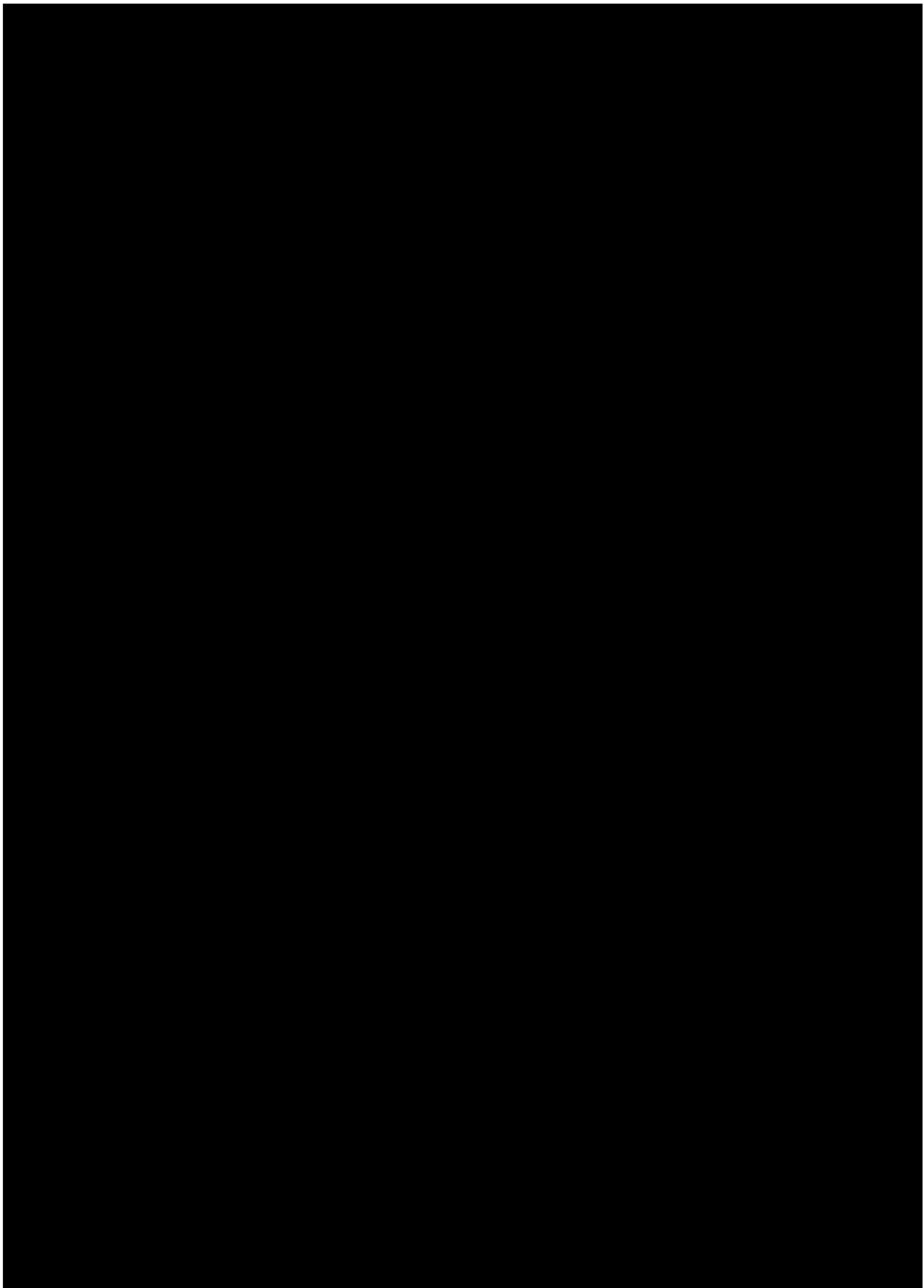
Poniżej przedstawiono ankietę wykorzystaną w badaniu.

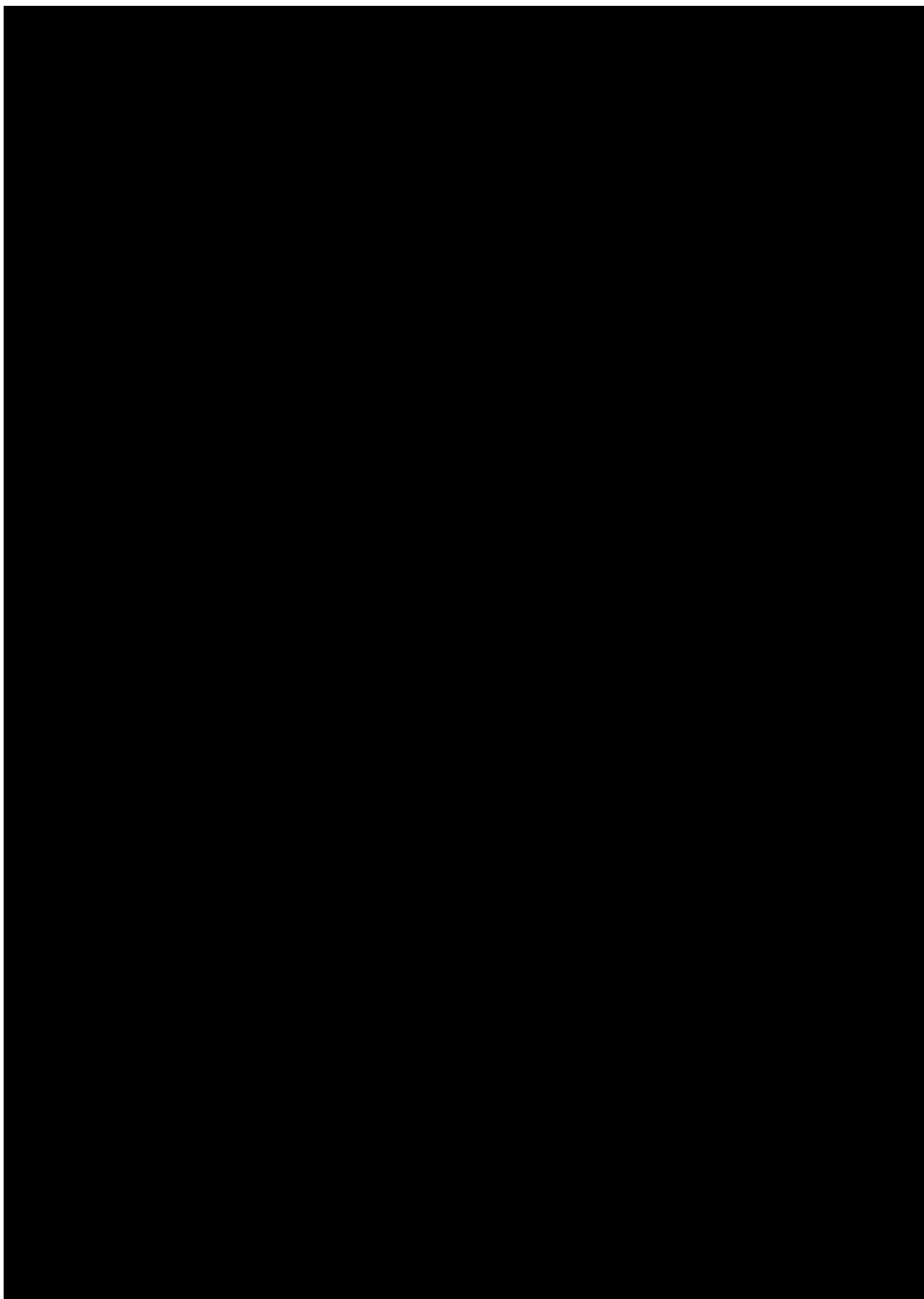
Odpowiedzi ekspertów, ich opracowanie z syntezą oraz podsumowanie badania zamieszczono w części zasadniczej niniejszego raportu lub raportu BIA [112], oraz w arkuszu „ankiety” modelu BIA.

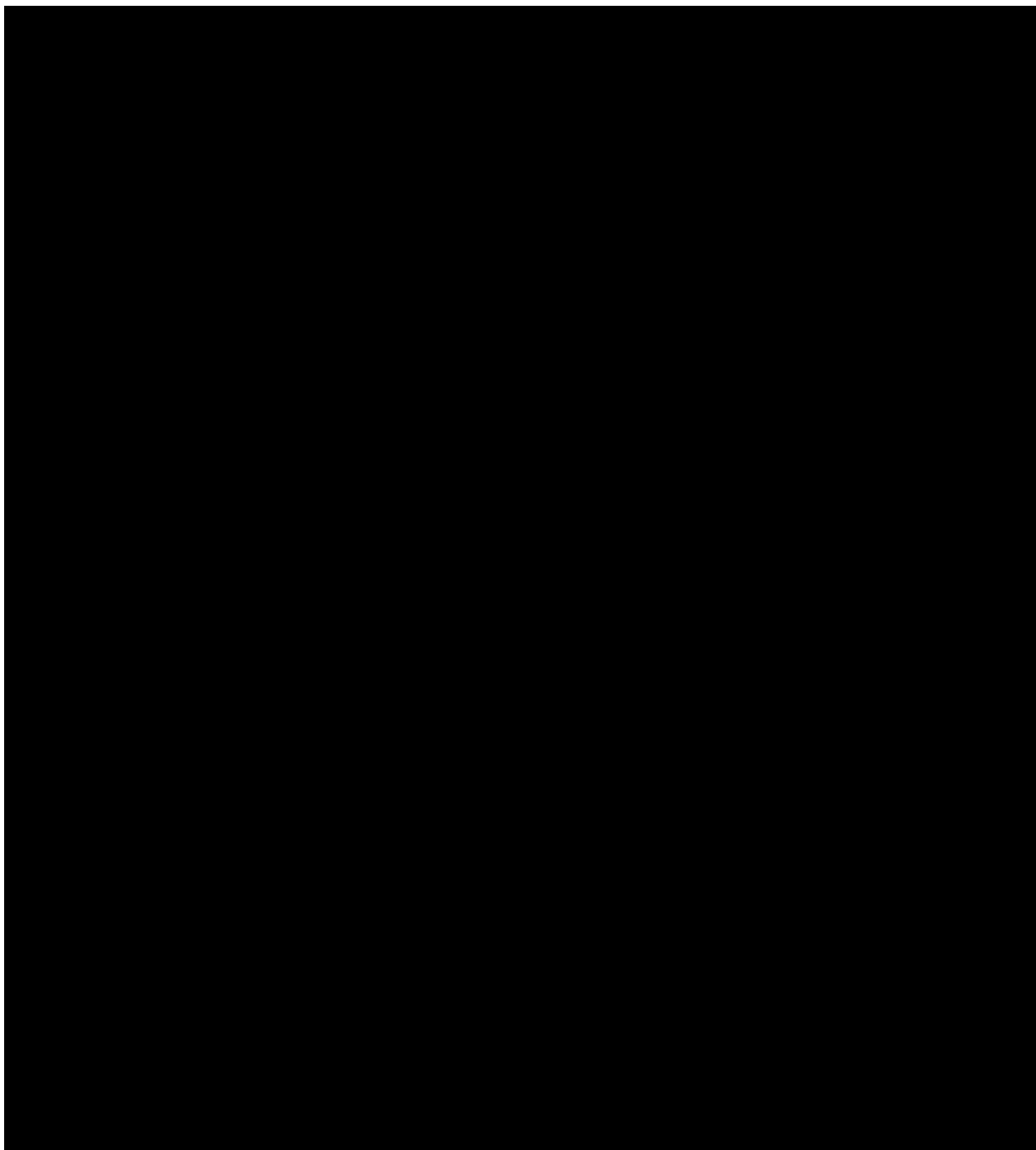
Wypełnione ankiety zostały dołączonego opracowania – plik „ankiety.zip”.

[Redacted text block]

[Large redacted text block]







* Ostre odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu

† Ostre serydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu

‡ Przewlekłe odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu)

§ Ostre odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu

** Ostre serydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu

†† Przewlekłe odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu)

12.5. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 39. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań				
§ 2.	Czy informacje zawarte w analizie ekonomicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2. i 3.	Lipiec 2022
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.1. i 3.6.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia od 1 lip 2022
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.5.	Aktualny przegląd (ref. [41])
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 12.1, 12.2	Ostatnie aktualizacje maj 2022
§ 5. ust 1.	Czy analiza ekonomiczna zawiera:			
pkt 1	• analizę podstawową?	TAK	Rozdział 4.1.	-
pkt 2	• analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 4.2.	-
pkt 3	• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	TAK	Rozdziały 6.2. i 12.2.	-
§ 5. ust 2.	Czy analiza podstawowa zawiera:			
pkt 1 lit a	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii	TAK	Tabela 30- Tabela 31.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii?			
pkt 1 lit b	<ul style="list-style-type: none"> zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii? 	TAK	Tabela 30- Tabela 31.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią? 	TAK	Tabela 30- Tabela 31.; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią- w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2? 	TAK	Tabela 30- Tabela 31.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu- koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy? 	TAK	Tabela 30- Tabela 31.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 5	<ul style="list-style-type: none"> zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3? 	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 29.	-
pkt 6	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3? 	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 29.	-
pkt 7	<ul style="list-style-type: none"> dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi 	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 3.5.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii?			
§ 5. ust 3.	<ul style="list-style-type: none"> W przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3? 	TAK	Tabela 30-Tabela 31.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
§ 5. ust 4.	<ul style="list-style-type: none"> przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3? 	TAK	Tabela 30-Tabela 31.; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
§ 5. ust 5.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2-4 oraz ust. 6, przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? 	TAK	Rozdział 4.1.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? 	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 6.	Czy rozważano zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (obecność randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu)?	TAK	Rozdział 3.4.	-
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakości, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby, jako liczba lat życia? 	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych, jako liczba lat życia 	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby -jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych?			
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2? 	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
§ 5. ust 7.	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
§ 5. ust 8.	Czy jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.1.; sposób wykorzystania w rozdziale 3.5.	-
§ 5. ust 9.	Czy analiza wrażliwości zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5? 	TAK	Rozdziały 2. i 3.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1? 	TAK	Rozdział 3.9.	-
	<ul style="list-style-type: none"> brak parametrów z zakresem zmienności ustalonym arbitralnie? 	TAK	Rozdział 3.9.	-
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1 (zestawienie kosztów-konsekwencji, koszty całkowite z obydwu perspektyw ekonomicznych, wyniki zdrowotne w grupie), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 2 (ICER jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast 	TAK	Rozdział 4.2.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	wartości użytych w analizie podstawowej?			
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 3 (ICUR jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 4 (ceny zbytu netto przy których ICUR lub ostatecznie ICER = próg), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 10.	Czy analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
§ 5. ust 10.	Czy analizę podstawową przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 10.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 5.	Czy analizę podstawową przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 5.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 11.	Czy oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 dokonywano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	TAK	Rozdział 3.3.	-
§ 5. ust 11.	Czy przyjęto horyzont czasowy umożliwiający odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami?	TAK	Rozdział 3.3.	-
§ 5. ust 11.	Czy do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, zastosowano przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4, tj. czy przedstawiono:			
§ 4 ust. 3 pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu 	TAK	Tabela 34., Tabela 35	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)?			
§ 4 ust. 3 pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)? 	TAK	Tabela 33.	-
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)? 	TAK	Rysunek 36.	-
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)? 	TAK	Rysunek 35.	-
§ 5. ust 11.	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych?	TAK	Rozdział 12.2.	-
	Czy przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.2.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we	TAK	Rozdział 2.2.	Szczegóły w Analizie problemu decyzyjnego

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?			
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	-
§ 8.	Czy analiza zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji? 	TAK	Rozdział 9.	
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii? 	TAK	Rozdziały 2.-3.; 12.3.	-
Część II. Ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
AWA	Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Rozdział 2.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentek?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
AWA	Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Rozdział 3.2.	-
AWA	Czy skuteczność wnioskowanej technologii w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Rozdziały 2.4., 3.4., 3.5.	-
AWA	Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie	TAK	Rozdział 3.3.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?			
AWA	Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	
AWA	Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.6.	-
AWA	Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Rozdział 12.1.	-
AWA	Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
AWA	Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.8.	-
AWA	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	TAK	-	Nie stwierdzono
Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTMiT (wypełnia audytor/koordynator)				
4. W.AOTM	Czy przeprowadzono systematyczny przegląd literatury pod kątem zidentyfikowania wcześniejszych analiz poświęconych ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu (co najmniej MEDLINE przez PubMed oraz Biblioteka Cochrane)?	TAK	Rozdział 12.2.	-
4. W.AOTM	Czy dołączono uzasadnienie ceny w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej we wskazaniu ultrazadkiem lub rzadkim?	Nie dotyczy	Rozdział 4.3.	Brak opublikowania wymogów
4.1. W.AOTM	Czy przedstawiono ogólną strategię analityczną analizy ekonomicznej zgodnie z rozdziałem 4.1. Wytycznych AOTM (uwzględniona analiza kliniczna, obecność modelowania, wykorzystanie modelu decyzyjnego)?	TAK	Rozdział 3.1.	-
4.1. W.AOTM	Czy w przypadku dostosowania istniejącej analizy uwzględniono lokalne, polskie dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów, czy dostosowano do warunków polskich strukturę i parametry modelu dotyczące przebiegu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego?	TAK	Rozdział 3.1.	-
4.1. W.AOTM	Czy model obliczeniowy jest edytowalny pod względem danych wejściowych?	TAK	-	-
4.2. W.AOTM	Czy uwzględniono perspektywę społeczną wraz z komentarzem uzasadniającym jej przyjęcie lub przedstawiono komentarz uzasadniający brak perspektywy społecznej z związanych z nią kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.2.	-
4.3., 4.5., 4.6. W.AOTM	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji przedstawiono wyniki w horyzoncie obserwacji tych badań klinicznych?	TAK	Opisane w rozdziale 3.2., 3.5. i 3.8.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
4.4. W.AOTM	Czy przedstawiono szczegółowe uzasadnienie przyjętej techniki analitycznej (w zakresie odniesienia do: wyników badań eksperymentalnych i/albo opracowań wtórnych, badań odnoszących się do efektywności praktycznej, opublikowanych analiz ekonomicznych, wymagań formalnych Ministra Zdrowia)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.4., 4.5., 4.6. W.AOTM	Czy uzasadniono przyjęte punkty końcowe dotyczące wyników zdrowotnych analizy ekonomicznej (lata życia, QALY, liczba zdarzeń, czas wolny od zdarzenia itd.)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.4. W.AOTM	Czy uzasadniono dobór parametrów użyteczności wraz z opisem metodologii ich uzyskania, opisem ich ograniczeń i wskazaniem źródła z którego pochodzą?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
4.4.1. W.AOTM	Czy zastosowano jedną metodę pomiaru użyteczności do oceny wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
4.4.4. W.AOTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono wartości średnie wraz z miarą rozrzutu dla: konsekwencji/wyników zdrowotnych, składowych kosztów (w podziale na kategorie kosztowe)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.4.4. W.AOTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono konsekwencje zdrowotne w postaci QALY/LY oraz wartość współczynnika CUR/CER?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.5. W.AOTM	Czy przedstawiono uzasadnienie konieczności przeprowadzonego modelowania (np. zgodnie z sytuacjami opisanymi w rozdziale 4.5. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy przedstawiono: strukturę modelu wraz z opisem i uzasadnieniem wyboru stanów zdrowotnych oraz wyniki oceny konwergencji modelowanego przebiegu leczenia z praktyką kliniczną?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy założenia modelu przetestowano w ramach analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.5. i 3.8.	-
4.5. W.AOTM	Czy model opracowano przy użyciu powszechnie dostępnych narzędzi umożliwiających jego weryfikację?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z uwzględnieniem scenariuszy: optymistycznego oraz pesymistycznego (np. dla założeń związanych z ekstrapolacją)?	TAK	Rozdziały 3.5	-
4.5. W.AOTM	Czy w sytuacji wykorzystania modelu Markowa przedstawiono i uzasadniono wybór długości cyklu?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy modelowanie przeprowadzono zgodnie z dobrą praktyką i wytycznymi krytycznej oceny modeli (zgodnie z tabelą 2. Wytycznych AOTM)?	TAK	Rozdziały 2.1. – 2.4. i 3.1. – 3.9.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
4.5. W.AOTM	Czy zamieszczono stwierdzenie na temat przeprowadzenia walidacji wewnętrznej?	TAK	Rozdział 6.1.	-
4.5. W.AOTM	Czy przeprowadzono walidację zewnętrzną wyników modelowania (np. porównanie wyników modelowania z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań, czy wynikami badań uwzględnionych w modelowaniu)?	TAK	Rozdział 6.3.	-
4.6. W.AOTM	Czy uzasadniono wybór badań klinicznych których wyniki uwzględniono w analizie i czy oceniono dostępność badań odnoszących się do efektywności praktycznej (badań postmarketingowych, badań IV fazy, badań obserwacyjnych, okresu przedłużonej fazy otwartej badań eksperymentalnych, analiz rejestrów)?	TAK	Rozdział 2.4.	-
4.6. W.AOTM	Czy oddzielnie przedstawiono i oceniono wiarygodność danych o efektywności praktycznej (w tym danych od płatnika) i eksperymentalnej (jeżeli są dostępne)? Czy przeanalizowano wpływ źródła danych na wynik analizy?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.1. – 3.9.	-
4.5., 4.6., 4.12. W.AOTM	Czy uzasadniono wybór punktów końcowych uwzględnionych badań klinicznych (pierwszorzędowe punkty końcowe vs. drugorzędowe; istotne klinicznie vs. surogaty; związane z: kosztem, przeżyciem, jakością życia, itp.)?	TAK	Rozdziały 2.4.	-
4.12. W.AOTM	Czy jeżeli zaobserwowano rozbieżności we wnioskowaniu pomiędzy analizą kliniczną a analizą ekonomiczną (m.in. w zakresie różnego wnioskowania z badań dotyczących efektywności eksperymentalnej i badań odnoszących się do efektywności praktycznej) przedstawiono szczegółowe uzasadnienie obserwowanych różnic (uzasadnienie w oparciu o dowody naukowe lub o spójny wywód logiczny)?	TAK	Rozdział 2.4.	-
4.7. W.AOTM	Czy przedstawiono opis: procesu identyfikacji zasobów medycznych uwzględnionych w opracowaniu, procesu identyfikacji kosztu przypisanego zasobom, źródła informacji na temat tego kosztu oraz metody stosowanej przy ocenie kosztów (koszty ogólne/ mikrokoszty, zaplanowane badanie/ analiza rejestru/ analiza raportowanych kosztów z uwzględnieniem CPI itp.)?	TAK	Rozdziały 3.6.	-
4.7.2. W.AOTM	Czy utratę produktywności szacowano metodą kosztów frykcyjnych w przypadku uwzględnienia kosztów pośrednich?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
4.7.2. W.AOTM	Czy koszt jednostkowy utraty produktywności związanej z płatną pracą określono w oparciu o wartość PKB na jednego pracującego mieszkańca i z uwzględnieniem korekty ze względu na krańcową produktywność?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
4.8. W.AOTM	Czy w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na	TAK	Rozdział 3.7.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	poziomie: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych?			
4.9. W.AOTM	Czy dane wraz z miarami rozrzutu przedstawiono w formie tabelarycznej, wraz z podaniem źródła danych?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
4.9. W.AOTM	Czy w analizie probabilistycznej zdefiniowano i uzasadniono rozkład zmiennych wejściowych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
4.9. W.AOTM	Czy przedstawiono opis i uzasadniono metody gromadzenia i analizy danych? Czy formularze użyte do gromadzenia danych dołączono do raportu jako załączniki?	TAK	Rozdział 12.3.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości i oceniono zakres niepewności uzyskanych wyników modelowania (np. zgodnie z 4.11.1. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
4.11. W.AOTM	Czy jeżeli przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości uzasadniono dobór i przedstawiono rozkłady zmiennych przypisane parametrom niepewnym?	TAK	Rozdział 3.8.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy wyniki AW przedstawiono w postaci tabelarycznej i ewentualnie graficznej (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności, krzywa akceptowalności, wykres tornado, <i>cost disutility plane</i>)?	TAK	Rozdział 4.2.	-
4.11.2. W.AOTM	Czy w ramach PSA określono średnią i przedziały ufności wyników (np. 95%) lub przedstawiono je w inny sposób, np. za pomocą krzywej akceptowalności lub inkrementalnego zysku netto (ang. <i>net monetary benefit</i> , NMB)?	TAK	Rozdział 4.2.	-
4.11.2. W.AOTM	Czy wybór metod oceny niepewności wyników został opisany i uzasadniony?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy w analizie wrażliwości: zidentyfikowano niepewne parametry, określono i uzasadniono zakres ich zmienności, obliczono główne wyniki analizy (wyniki zdrowotne oraz różnicę pomiędzy nimi, koszty całkowite oraz różnicę pomiędzy nimi, ICER/ICUR, CER/CUR)?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
4.12. W.AOTM	Czy ograniczenia i dyskusja są od siebie oddzielone?	TAK	Rozdziały 5., 7.	-
4.12.1. W.AOTM	Czy w ramach ograniczeń omówiono cechy samej analizy i dostępnych danych wejściowych oraz źródła niepewności tych danych, a także właściwości zakresu analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego? Czy odniesiono się do kwestii, czy analizę ekonomiczną wykonano na bazie danych o efektywności klinicznej, które osiągnęły istotność statystyczną?	TAK	Rozdział 5.	-
4.13. W.AOTM	Czy przedstawiono i przedyskutowano ograniczenia przeprowadzonej analizy?	TAK	Rozdział 5.	-

^a fragment tekstu Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] do którego odnoszą się wskazane pytania; AWA – pytania zaczerpnięte z analiz weryfikacyjnych AOTMiT; W.AOTM – dodatkowe pytania zgodności analizy z Wytycznymi AOTMiT z 2016 roku;

^b numer rozdziału, tabeli, wykresu, strony umożliwiający identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia.