

**Ruksolitynib (Jakavi®)
w mielofibrozie**

**Odpowiedź na pismo MZ
nr PLR.4600.327(3).2016.MR**



Warszawa

2016

Autorzy:

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

Adres do korespondencji:

[REDACTED]
[REDACTED]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl

Zleceńodawca raportu/finansowanie projektu:

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

Wprowadzenie

Poniższe komentarze do uwag zawartych w piśmie Ministerstwa Zdrowia z dnia 22.06.2016 r. nr PLR.4600.327(3).2016.MR (przesłanych do MZ przez AOTM w piśmie o nr: OT.4351.22.2016.AZa.3) dotyczą analiz przygotowanych przez firmę HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.

Uwaga 1

W ramach analizy klinicznej, przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Definicja populacji docelowej przeglądu jest węższa od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana. Wnioskodawca jako kryterium włączenia badań podał "dorośli z mielofibrozą pierwotną oraz mielofibrozą wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej", podczas gdy zgodnie z programem lekowym populacją kwalifikującą się do leczenia stanowią będą pacjenci z rozpoznaniem: mielofibrozy pierwotnej lub mielofibrozy w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub mielofibrozy w przebiegu nadpłytkowości samoistnej.

Komentarz

Sformułowanie definicji populacji w PICO analizy klinicznej oraz w kryteriach selekcji badań pierwotnych w ramach przeglądu systematycznego zaczerpnięto z dostępnego na dzień przygotowywania analiz projektu programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D47.4” (projekt programu w aneksie). Zgodnie z projektem programu lekowego do leczenia ruksolitynibem będą kwalifikowani pacjenci z pierwotną mielofibrozą lub mielofibrozą w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub mielofibrozą w przebiegu nadpłytkowości samoistnej. Wyszukiwanie badań w ramach przeglądu systematycznego również dotyczyło 3 powyższych populacji, na co wskazuje m.in.: populacja w badaniach COMFORT-I i COMFORT-II zakwalifikowanych do analizy klinicznej (pacjenci z mielofibrozą pierwotną, pacjenci z mielofibrozą wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej oraz pacjenci z mielofibrozą wtórną w przebiegu nadpłytkowości samoistnej).

W celu usunięcia dwuznaczności zmieniono definicję populacji w kryteriach selekcji badań pierwotnych w ramach przeglądu systematycznego (tabela 2 Analizy klinicznej) jak następuje: dorośli z mielofibrozą pierwotną lub mielofibrozą wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub mielofibrozą wtórną w przebiegu nadpłytkowości samoistnej, z grupy ryzyka pośredniego 2 lub wysokiego wg systemu prognostycznego IPSS.

Tab. 1. Uściślenie definicji populacji docelowej przeglądu systematycznego.

Parametr	Kryteria włączenia	
	Pierwotna definicja	Definicja poprawiona po uwagach
Populacja	dorośli z mielofibrozą pierwotną oraz mielofibrozą wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej z grupy ryzyka pośredniego 2 lub wysokiego wg systemu prognostycznego IPSS	dorośli z mielofibrozą pierwotną lub mielofibrozą wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub mielofibrozą wtórną w przebiegu nadpłytkowości samoistnej, z grupy ryzyka pośredniego 2 lub wysokiego wg systemu prognostycznego IPSS;

Uwaga 2 pkt 1

W ramach analizy ekonomicznej, przeprowadzony przegląd badań użyteczności nie spełnia kryteriów definicyjnych przeglądu systematycznego (§ 5 ust. 8 Rozporządzenia). Powtórzenia i weryfikacja wyszukiwania są niemożliwe ze względu na błędy logiczne w strategii (np. zgodnie z wierszem 35 tabeli 67 na str. 89 analizy ekonomicznej, błędnie połączono operatorem „AND” wiersz 14 i 32 zamiast 14 i 34, podobny błąd dotyczy tabeli 69 na str. 92). Na błędy logiczne i niewiarygodność strategii wyszukiwania wskazują również fakt, że zgodnie z wierszem 38 tabeli 69 na str. 92 uzyskano większą liczbę hitów w pojedynczej bazie danych wchodzącej w skład Cochrane Library niż zgodnie z wierszem 35.

Komentarz

Poprawione zostały strategie wyszukiwania w bazach Medline (tabela 67) oraz Cochrane Library (tabela 69). Błędy wynikały z omyłkowo skopiowanych, niezaktualizowanych wyników wyszukiwania. Ostateczna liczba odnalezionych publikacji była zgodna z wynikami wyszukiwania na dzień 06.11.2015 r. Poniżej zamieszczono raz jeszcze tabele z wynikami.

Tabela 2 Strategia wyszukiwania badań użyteczności stanów zdrowia w przebiegu mielofibrozy w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 06.11.2015 (tabela 67 na str. 89 w analizie ekonomicznej).

1	Search "primary myelofibrosis" [mesh]	5071
2	Search primary myelofibros* [tw]	5502
3	Search bone marr ow fibros* [tw]	484
4	Search nonleukemic myelos* [tw]	4
5	Search myelofibros* [tw]	6891
6	Search myeloid metaplasia* [tw]	1155
7	Search myelocleros* [tw]	194
8	Search idiopathic myelofibr os* [tw]	826
9	Search agnogenic myeloid metaplasia* [tw]	359
10	Search osteomyelofibros* [tw]	137
11	Search secondary myelofibr os* [tw]	121
12	Search post polycythemia vera myelofibrosis [tw]	26
13	Search post essential thrombo cythemia my elofibrosis [tw]	19
14	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13)	7319
15	Search short form 36 [tw]	7275
16	Search SF36 [tw]	873
17	Search SF 36 [tw]	14928

18	Search EQ5D [tw]	267
19	Search EQ 5D [tw]	3894
20	Search EuroQoL [tw]	2777
21	Search health utilities index [tw]	571
22	Search HUI [tw]	822
23	Search quality of well being [tw]	307
24	Search QWB [tw]	185
25	Search visual analogue scale [tw]	15395
26	Search VAS [tw]	32884
27	Search Utility [tw]	134975
28	Search quality adjusted life [tw]	11516
29	Search QALY [tw]	5133
30	Search Time trade-off [tw]	874
31	Search standard gamble [tw]	711
32	Search health status indicator [tw]	36
33	Search cost-utility [tw]	3034
34	Search (#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 or #33)	194542
35	Search (#14 AND #34)	46

Tab. 3 Strategia wyszukiwania badań użyteczności stanów zdrowia w przebiegu mielofibrozy w bazie Cochrane, na dzień 06.11.2015 (tabela 69 na str. 92 w analizie ekonomicznej).

1	{short form 36}:ti,ab,kw	3316
2	{SF 36}:ti,ab,kw	272
3	{SF 36}:ti,ab,kw	4142
4	{EQ 5D}:ti,ab,kw	1076
5	{EQ5D}:ti,ab,kw	164
6	{EuroQoL}:ti,ab,kw	868
7	{health utilities index}:ti,ab,kw	156
8	{HUI}:ti,ab,kw	66
9	{quality of well being}:ti,ab,kw	3157
10	{QWB}:ti,ab,kw	37
11	{visual analogue scale}:ti,ab,kw	8899
12	{VAS}:ti,ab,kw	10951
13	{Utility}:ti,ab,kw	6807
14	{quality adjusted life}:ti,ab,kw	6019
15	{QALY}:ti,ab,kw	893
16	{Time trade-off}:ti,ab,kw	147

17	[standard gamble]:ti,ab,kw	91
18	[health status indicator]:ti,ab,kw	140
19	[cost-utility]:ti,ab,kw	1282
20	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19	33794
21	MeSH descriptor: [Primary Myelofibrosis] explode all trees	35
22	[Primary Myelofibros*]:ti,ab,kw	69
23	[Bone Marrow Fibros*]:ti,ab,kw	88
24	[Nonleukemic Myelos*]:ti,ab,kw	0
25	[Myelofibros*]:ti,ab,kw	120
26	[Myeloid Metaplasia*]:ti,ab,kw	16
27	[Myeloderos*]:ti,ab,kw	0
28	[idiopathic myelofibros*]:ti,ab,kw	2
29	[Agnogenic Myeloid Metaplasia*]:ti,ab,kw	1
30	[Secondary Myelofibros*]:ti,ab,kw	17
31	[osteomyelofibros*]:ti,ab,kw	2
32	[post polycythemia vera myelofibros*]:ti,ab,kw	13
33	[post essential thrombocythemia myelofibros*]:ti,ab,kw	11
34	#21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33	203
35	#20 and #34	10
	# 35 in Cochrane Reviews	0
	# 35 in Other Reviews	0
	# 35 in Clinical Trials	10
	# 35 in Methods Studies	0
	# 35 in Technology Assessments	0
	# 35 in Economic Evaluations	0
	# 35 in Cochrane Groups	0

Uwaga 2 pkt 2

W ramach analizy ekonomicznej, analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w § 5 ust 2 pkt 5 Rozporządzenia (§ 5 ust 9 pkt 1 Rozporządzenia). W analizie pominięto wiele istotnych parametrów modelu mogących mieć znaczny wpływ na wyniki - np. nie testowano parametrów takich jak, m.in.:

- prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie (a dodatkowo niezasadna jest oparcie się o wyniki w populacji per protocol a nie intention to treat, a także nie odniesiono się do faktu, że poprawa kliniczna może być stwierdzona u pacjentów z odpowiedzią śledziona na leczenie ale tylko jeśli zostanie spełniony warunek braku pogorszenia anemii, trombocytopenii i neutropenii, które istotnie statystycznie częściej występują u pacjentów leczonych ruksolitynibem),
- prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań splenomegalii,
- ryzyko transformacji do ostrej białaczki,
- prawdopodobieństwo zgonu,
- odsatek pacjentów z ostrą białaczką szpikową w przebiegu miażdżycy, u których wykonuje się przeszczep szpiku,
- dawkowanie ruksolitynibu.

Nie testowano również parametrów związanych z charakterystyką leczonej kohorty, jak również nie rozpatrzono horyzontu czasowego zgodnego z czasem obserwacji klinicznej. Ponadto, nie rozważono możliwości zaprzestania leczenia najlepszą dostępną terapią. Nie testowano parametrów kosztowych, np. dotyczących liczby porad ambulatoryjnych na cykl, liczby hospitalizacji, liczby sesji naświetlania śledziona itd. Największe zastrzeżenia budzi przyjęty HR dla przeżycia całkowitego, który przyjęto z powołaniem się na brak dostępu do danych niepublikowanych, które jednak powinny być wiadome wnioskodawcy (zostały wykorzystane w zaktualizowanej analizie złożonej do NICE). Parametr ten nie był testowany w wystarczającym zakresie (nie testowano również założenia, że wpływ ruksolitynibu na przeżycie jest niezależny od grupy ryzyka). Kontrowersje budzi też łączenie danych z badania COMFORT I i COMFORT II, z których jedno było kontrolowane placebo, a drugie porównuje ruksolitynib z najlepszym dostępnym leczeniem. W opinii NICE, powoływanej przez wnioskodawcę, dane dotyczące zwiększonego przeżycia pacjentów leczonych ruksolitynibem są wątpliwe. Ze względu na znaczną liczbę parametrów obciążonych bardzo dużą niepewnością i krytycznych dla wyników analizy zasadne byłoby przeprowadzenie probabilistycznej analizy wrażliwości.

Komentarz

W poniższej tabeli przedstawiono dodatkowe scenariusze analizy wrażliwości oraz ich uzasadnienia. Kolejne tabele zawierają wyniki analizy wrażliwości wykonane z RSS i bez RSS oraz wyniki cen progowych dla tych scenariuszy.

Tab. 4 Zestawienie dodatkowych scenariuszy analizy wrażliwości

Dodatkowy scenariusz analizy wrażliwości	Wartości parametrów w sc. podstawowym	Wartości parametrów w an. wrażliwości	Uzasadnienie przyjętych założeń
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie	Zgodne z danymi zamieszczonymi w Tab. 5.	Zgodne z danymi: - w wariantcie I zamieszczonymi w Tab. 6. - w wariantcie II zamieszczonymi w Tab. 7.	W analizie wrażliwości przyjęto założenie o jednakowym prawdopodobieństwie odpowiedzi na leczenie w obu grupach ryzyka: - w wariantcie I zgodnie z prawdopodobieństwem w grupie wysokiego ryzyka; - w wariantcie II zgodnie z prawdopodobieństwem w grupie pośredniego-2 ryzyka. Dane o prawdopodobieństwach przyjęto tak jak w scenariuszu podstawowym w oparciu o szczegółowe wyniki badania COMFORT II zamieszczone w modelu.
Prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań splenomegalii	<u>Roczne ryzyko powikłań:</u> Splenektomia: [redacted] Naświetlanie śledziona: [redacted] Powikłania naczyniowe: [redacted]	<u>Roczne ryzyko powikłań:</u> Splenektomia: [redacted] Naświetlanie śledziona: [redacted] Powikłania naczyniowe: [redacted] [Por. Tab. 8]	W scenariuszu podstawowym roczne ryzyko powikłań szacowano w oparciu o wskazania ekspertów klinicznych oraz średni czas życia (37,71 miesiąca) obliczony na podstawie danych z publikacji Cervantes 2009 ⁴ (na podstawie rokowania dla IPSS wysokiego: 27 miesięcy (49% pacjentów) i pośredniego-2 48 miesięcy (51% pacjentów)). W analizie wrażliwości przyjęto z publikacji maksymalny (48 mies.) i minimalny (27 mies.) czas życia i na tej podstawie obliczono maksymalne i minimalne roczne ryzyko powikłań, zgodnie ze wzorem $1 - (1 - p)^{(12/t)}$, gdzie p = ryzyko zdarzenia w życiu pacjenta (odsetek pacjentów z powikłaniem na podstawie opinii ekspertów), t = średni czas życia.

<p>Ryzyko transformacji do ostrej białaczki</p>	<p>Współczynnik transformacji mielofibrozy do ostrej białaczki: 0,038/rok u pacjentów odpowiadających i nie odpowiadających na leczenie</p>	<p>Wariant minimalny: 0,036/rok</p> <p>Wariant maksymalny: 0,056/rok</p>	<p>W ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant minimalny i maksymalny ryzyka transformacji mielofibrozy do ostrej białaczki.</p> <p>Wariant minimalny: ryzyko transformacji na podstawie danych z badania COMFORT II (pacjentów leczonych ruksolitynibem).</p> <p>Wariant maksymalny: ryzyko transformacji na podstawie danych z publikacji Barosi 2007² (u 12% pacjentów w okresie 26 miesięcy nastąpiła transformacja do ostrej białaczki).</p>
<p>Prawdopodobieństwo zgonu</p>	<p>Mediana przeżycia: - grupa z wysokim ryzykiem: 59,5 miesiąca - grupa z pośrednim-2 ryzykiem: 29,8 miesiąca</p>	<p>Mediana przeżycia, <u>wariant minimalny</u>: - grupa z wysokim ryzykiem: 55,5 miesiąca - grupa z pośrednim-2 ryzykiem: 24,8 miesiąca</p> <p>Mediana przeżycia, <u>wariant maksymalny</u>: - grupa z wysokim ryzykiem: 63,5 miesiąca - grupa z pośrednim-2 ryzykiem: 40,8 miesiąca</p>	<p>W scenariuszu podstawowym medianę przeżycia szacowano w oparciu o dane z publikacji Cervantes 2009.¹ W analizie wrażliwości przetestowano wariant minimalny oraz maksymalny bazujący na zmierznościach wyników zamieszczonych w Cervantes 2009:</p> <ul style="list-style-type: none"> - grupa z wysokim ryzykiem: +/- 4 miesiące - grupa z pośrednim-2 ryzykiem: +11/-5 miesięcy
<p>Odszetek pacjentów z ostrą białaczką szpikową w przebiegu mielofibrozy, u których wykonuje się przeszczep szpiku</p>	<p>■ (mediana wyników ankiety wśród ekspertów klinicznych)</p>	<p>■ Średnia wyników ankiety ■ minimalna wartość</p>	<p>W analizie wrażliwości przetestowano scenariusze bazujące na wartościach średniej, minimalnej i maksymalnej wyników ankiety przeprowadzonej wśród 4 ekspertów klinicznych w grudniu 2015 roku.¹⁴ Odszetek</p>

		wśród wyników ankiety <div style="background-color: black; width: 20px; height: 10px; margin-bottom: 5px;"></div> maksymalna wartość wśród wyników ankiety	pacjentów, u których wykonuje się przez esz czep szpiku ma wpływ na koszt leczenia ostrej białaczki szpikowej. W s.c. podstawowym koszt ten wynosi <div style="background-color: black; width: 100px; height: 1em; display: inline-block;"></div> (por. Tab. 9). W scenariuszach an. wrażliwości równy jest (Tab. 10): <div style="background-color: black; width: 200px; height: 1em; display: inline-block;"></div> <div style="background-color: black; width: 200px; height: 1em; display: inline-block;"></div> <div style="background-color: black; width: 200px; height: 1em; display: inline-block;"></div>
Dawkowanie ruksolitymbu	Dawka: 30 mg/dzień	Dawka: 10 mg/dzień (5 mg 2x dziennie) Dawka: 50 mg/dzień (25 mg 2 x dziennie)	W analizie wrażliwości przetestowano możliwe, skrajne wartości dziennych dawek ruksolitymbu. Należy się jednak spodziewać, że odsetek pacjentów stosujących skrajne wartości dawek jest relatywnie mały. Nie testowano dawek 10 mg 2x dziennie oraz 20 mg 2x dziennie z uwagi na fakt, że koszt dzienny obu sposobów dawkowania jest taki sam jak koszt dawkowania 15 mg 2x dziennie (30 mg/dzień) przyjętego w scenariuszu podstawowym, nie ma zatem wpływu na końcowy wynik analizy.
Charakterystyka leczonej kohorty	Mediana wieku: 65 lat % mężczyzn: 57,1%	Wariant I: Mediana wieku: 67 lat % mężczyzn: 56,8% Wariant II: Mediana wieku: 66 lat % mężczyzn: 51,0%	Wariant charakterystyki leczonej kohorty w s.c. podstawowym pochodzi z opisu populacji badania COMFORT II zamieszczonej na stronie clinicaltrials.gov i dotyczy chorych z ramienia ruksolitymbu. ³ W analizie wrażliwości przetestowano charakterystyki populacji z ramienia ruksolitymbu w: - wariancie I na podstawie opisu populacji badania COMFORT II zamieszczonego w publikacji ⁴ ; - wariancie II na podstawie opisu populacji badania COMFORT I zamieszczonego w publikacji ⁵ .

<p>Horyzont czasowy zgodny z czasem obserwacji klinicznej</p>	<p>Horyzont = dożywotni</p>	<p>Horyzont = 48 tyg. Horyzont = 96 tyg.</p>	<p>W badaniu COMFORT II, będącego głównym źródłem danych o skuteczności terapii, mediana czasu obserwacji wynosiła 61,1 tyg. W ramach analizy wrażliwości przetestowano dwa możliwe do wyboru horyzonty czasowe, zbliżone do czasu obserwacji w badaniu, tj. 48 i 96 tygodni.</p>
<p>Liczba porad ambulatoryjnych na cykl</p>	<p>Zgodnie z opinią ekspertów: - odpowiadający na leczenie: ■ porada/cykl - nie odpowiadający na leczenie: ■ porady/cykl</p>	<p><u>Wariant minimalny:</u> - odpowiadający na leczenie: ■ porada/cykl - nie odpowiadający na leczenie: ■ porady/cykl <u>Wariant maksymalny:</u> - odpowiadający na leczenie: ■ porady/cykl - nie odpowiadający na leczenie: ■ porady/cykl</p>	<p>W scenariuszu podstawowym liczba porad ambulatoryjnych w cyklu leczenia, u pacjentów odpowiadających i nie odpowiadających na leczenie, została oszacowana na podstawie wyników ankiety od ekspertów (por. Tab. 11).⁶ Warianty maksymalny i minimalny analizy wrażliwości odnoszą się do maksymalnych i minimalnych wyników ankiety od ekspertów (por. Tab. 11).⁶</p>
<p>Liczba hospitalizacji</p>	<p>Zgodnie z opinią ekspertów: - odpowiadający na leczenie: ■■■■■ - nie odpowiadający na leczenie: ■■■■■</p>	<p><u>Wariant minimalny:</u> - odpowiadający na leczenie: ■■■■■ - nie odpowiadający na leczenie: ■■■■■ <u>Wariant maksymalny:</u> - odpowiadający na leczenie: ■■■■■</p>	<p>W scenariuszu podstawowym liczba hospitalizacji w cyklu leczenia, u pacjentów odpowiadających i nie odpowiadających na leczenie, została oszacowana na podstawie wyników ankiety od ekspertów (por. Tab. 11).⁶ Warianty maksymalny i minimalny analizy wrażliwości odnoszą się do maksymalnych i minimalnych wyników ankiety od ekspertów (por. Tab. 11).⁶</p>

		<p>██████</p> <p>- nie odpowiadający na leczenie: ██████</p> <p>██████</p>	
Liczba seansów naświetlania śledziony	7,5 koszt: 4 264 zł	<p>Wariant minimalny: 5 koszt: 3 744 zł</p> <p>Wariant maksymalny: 10 koszt: 4 784 zł</p>	<p>W scenariuszu podstawowym liczbę seansów naświetlania śledziony szacowano w oparciu o dane z publikacji Elliott 1998.⁷ W analizie wrażliwości przyjęto warianty minimalny i maksymalny na podstawie analizy danych z publikacji Elliott 1998 tj. na podstawie odległości pomiędzy pierwszym kwartyłem a medianą (2,5) oraz między medianą a trzecim kwartyłem (2,5).</p> <p>Liczba seansów naświetlania śledziony ma wpływ na koszt naświetlania śledziony (por. Tab. 12, Tab. 13).</p>
HR dla przeżycia całkowitego	OS HR=0,29	<p>OS HR=0,223</p> <p>OS HR=0,36</p>	<p>W ramach analizy wrażliwości przetestowano minimalny i maksymalny odnaleziony wariant wartości HR dla przeżycia całkowitego (por. Tab. 14), zgodnie z:</p> <ul style="list-style-type: none"> - porównaniem z badania I/II fazy grupy odpowiadającej i nie odpowiadającej na leczenie⁸ - porównaniem z badania COMFORT (leczonych ruksołitynabem i placebo z korektą efektu <i>cross-over</i>)⁹

Możliwość zaprzestania leczenia najlepszą dostępną terapią

W modelu uwzględnia się prawdopodobieństwo przerwania leczenia zarówno dla ruksolitynibu, jak i dla leczenia najlepszą dostępną terapią. Przyjęto założenie, że prawdopodobieństwo to jest takie same dla chorych leczonych ruksolitynibem oraz leczonych BAT, a jednocześnie różni się w zależności od grup ryzyka (*intermediate-2 risk* i *high risk*).

HR dla przeżycia całkowitego

Zgodnie z założeniami modelu ekonomicznego dane o skuteczności leczenia ruksolitynibem w ramach przeżycia całkowitego powinny być zaimplementowane w zależności od odpowiedzi na leczenie (*responder vs. non-responder*) w dwóch grupach ryzyka (*high risk vs. intermediate-2 risk*). W pierwszej kolejności zatem poszukiwano danych o HR dla OS w zależności od odpowiedzi na leczenie. Ponadto, w opinii NICE dane z badania COMFORT II zostały wskazane jako najbardziej odpowiednie do określenia przeżycia całkowitego.

W toku ekstrakcji danych z odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego badań klinicznych odnaleziono dane o HR=0,223 z badania I/II fazy, w którym porównywano pacjentów leczonych ruksolitynibem z historyczną grupą kontrolną w zależności od odpowiedzi na leczenie.⁹ Zgodnie z raportowanymi wynikami zaobserwowano dłuższe przeżycie pacjentów z odpowiedzią na leczenie określoną jako zmniejszenie długości śledziona o 50%. Dowiedziano, że 50% redukcja długości śledziona w badaniu odpowiada zmniejszeniu objętości śledziona o 33%¹⁰ (punkt końcowy w badaniach COMFORT I i II to $\geq 35\%$ zmniejszenie objętości śledziona).

Dane o przeżyciu całkowitym w zależności od odpowiedzi na leczenie w badaniu COMFORT II zostały załączone w uzupełnieniu złożonym przez zleceniodawcę do NICE,¹¹ jednak wartości HR dla OS nie były opublikowane. W komentarzu Evidence Review Group w dokumentacji NICE stwierdzono jedynie: „*The newly presented values for responders and non-responders are more favourable to ruxolitinib than those included in the original model.*”¹² Należy zatem przypuszczać, że HR w badaniu COMFORT II jest korzystniejsze dla porównania odpowiedź na leczenie vs brak odpowiedzi na leczenie od HR z tego badania dla porównania ruksolitynib vs BAT.

W obliczu następujących danych o HR dla przeżycia całkowitego, tj. danych z badania I/II fazy, w których kryteria odpowiedzi na leczenie dotyczą 50% redukcji długości śledziona (odpowiadającej zmniejszeniu objętości śledziona o 33%) czyli różnią się od punktu końcowego badań COMFORT I i COMFORT II, oraz w obliczu braku opublikowanych danych w zależności od odpowiedzi na leczenie z badań COMFORT I i COMFORT II zdecydowano się analizować dane o HR dla porównania ruksolitynib vs. komparator.

Odnaleziono wyniki HR dla OS z badania COMFORT I (HR=0,36)⁹ oraz wyniki potężowanych populacji z badań COMFORT I i COMFORT II (HR=0,29)¹³ dla porównania ruksolitynibu z komparatorem, oba wyniki z korektą *cross-over*. Należy mieć na uwadze, że du-

za część pacjentów z grupy komparatora przeszła na leczenie ruksolitynibem, co zmniejsza różnicę pomiędzy ruksolitynibem a komparatorem. Z tego powodu zdecydowano się uwzględnić wyniki z korektą efektu *cross-over*. W obliczu braku takich danych dla porównania ruksolitynib vs. komparator z badania COMFORT II, zdecydowano się w scenariuszu podstawowym uwzględnić dane z połączonej populacji obu badań (HR=0,29).¹⁹ Połączenie danych z obu badań jest zasadne z uwagi na podobieństwo kryteriów włączenia i wyłączenia, zwłaszcza odnoszących się do choroby i charakterystyki populacji oraz z uwagi na podobieństwo skuteczności i bezpieczeństwa obu komparatorów w badaniach.¹⁹ Wyniki z populacji połączonej uwzględniają korzystne wyniki z obu badań (HR=0,29), dlatego zdecydowano się uwzględnić je w scenariuszu podstawowym, a nie dostępne, ale pochodzące wyłącznie z populacji badania COMFORT I (HR=0,36).

W ramach pierwotnego scenariusza analizy wrażliwości przetestowano wartość HR=0,3, która pojawia się w dokumentacji NICE (m.in. analiza złożona do NICE, str. 142²⁰, raport komisji ERG str. 78²¹) i dotyczy wyniku z badania I/II fazy.⁹ Wynik porównania zależnego od odpowiedzi na leczenie (HR=0,223) opiera się na kryterium odpowiedzi różnej od kryterium punktu końcowego badań COMFORT I i COMFORT II, o czym wspomniano powyżej. Wynik ten poddano przekształceniu, aby uzyskać wartość HR zależnej od odpowiedzi na leczenie, gdzie odpowiedź na leczenie to zmniejszenie długości śledziona o co najmniej 50%, a brak odpowiedzi dotyczy pacjentów o redukcji długości śledziona mniejszej niż 50%. Z uwagi na fakt, że jest to wartość konserwatywna zdecydowano się uwzględnić ją w analizie wrażliwości.

W ramach scenariusza podstawowego przyjęto taką samą wartość HR dla przeżycia całkowitego niezależnie od grupy ryzyka. Założenie to oparto na wynikach publikacji zawierającej zagregowane dane o przeżyciu całkowitym dla populacji badań COMFORT I i COMFORT II, wskazujące na podobne ryzyko zgonu w obu grupach.¹⁹ Ponadto w badaniu COMFORT I wskazano na brak istotnie statystycznej różnicy w przeżyciu pacjentów między grupami ryzyka.¹³ Z uwagi na wyniki z publikacji nie przeprowadzono dla tego parametru analizy wrażliwości.

Ponadto, w obecnie opublikowanej rekomendacji NICE stwierdzono, że dostarczone dowody były wystarczające, aby wykazać, że ruksolitynib poprawił całkowite przeżycie pacjentów w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (por. Aneks 1.1).

Tabela 5 Odsetek odpowiadających na leczenie na podstawie wyników badania COMFORT II.¹⁴

Grupa ryzyka/ stan zdrowia	Wysokie		Pośrednie-2	
	Ruksolitynib	BAT	Ruksolitynib	BAT
Tydzień 0	0	0	0	0
12	0,269841	0	0,356164	0,029412
24	0,303571	0	0,420290	0
36	0,365385	0	0,474576	0

Grupa ryzyka/ stan zdrowia	Wysokie		Pośrednie-2	
	Ruksolitynib	BAT	Ruksolitynib	BAT
Tydzień				
48	0,386364	0	0,444444	0

Tah. 6 Odsetek odpowiadających na leczenie w wariancie I analizy wrażliwości.

Grupa ryzyka/ stan zdrowia	Wysokie/ Pośrednie-2		
	Ruksolitynib	BAT	
Tydzień			
0	0	0	0
12		0,269841	0
24		0,303571	0
36		0,365385	0
48		0,386364	0

Tah. 7 Odsetek odpowiadających na leczenie w wariancie II analizy wrażliwości.

Grupa ryzyka/ stan zdrowia	Wysokie /Pośrednie-2		
	Ruksolitynib	BAT	
Tydzień			
0	0	0	0
12	0,356164		0,029412
24	0,420290		0
36	0,474576		0
48	0,444444		0

Tah. 8 Oszacowania rocznego ryzyka powikłań splenomegalii na potrzeby scenariuszy analizy wrażliwości.

Rodzaj powikłania	p*	t [mies.] †	Roczne ryzyko powikłań: $1-(1-p)^{(12/t)}$
Splenektomia	■	27	■
		48	■
Naświetlanie śledziony	■	27	■
		48	■
Powikłania naczyniowe	■	27	■
		48	■

*Odsetek pacjentów doświadczających powikłań wg ekspertów klinicznych.¹⁴ † Czas trwania życia na podstawie danych z publikacji Cervantes 2009.¹

Tah. 9 Zestawienie kosztów ponoszonych w przebiegu leczenia ostrej białaczki szpikowej.¹⁵

Nazwa kosztu	Koszt [zł]
Koszt JGP: intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 rż.	29 739,30

Nazwa kosztu	Koszt [zł]
Terapia inicjująca remisję	3 586,39
Terapia konsolidująca remisję	2 937,68
Średni koszt procedury przeszczepu szpiku*	119 860,33
Terapia kondycjonująca przed przeszczepem*	5 372,45
Koszt leczenia ostrej białaczki szpikowej	█

*koszt dotyczy tylko █ pacjentów (zgodnie z opinią ekspertów)¹⁶

Tab. 10 Zestawienie kosztów ponoszonych w przebiegu leczenia ostrej białaczki szpikowej w wariantach analizy wrażliwości

Odsetek pacjentów z ostrą białaczką szpikową w przebiegu mielofibrzy, u których wykonuje się przeszczep szpiku	Koszt leczenia ostrej białaczki szpikowej wprowadzony do modelu [zł]
█ (sc. podstawowy, Tab. 9)	█
█ (średnia wyników z ankiety ekspertów)	█
█ (minimalny wynik ankiety ekspertów)	█
█ (maksymalny wynik ankiety ekspertów)	█

Tab. 11 Opinia ekspertów klinicznych dotycząca częstości wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji u pacjentów z mielofibrzą w zależności od odpowiedzi na leczenie^{6,9}

	Porady ambulatoryjne	Hospitalizacje
Odpowiedź na leczenie*	█ █ █ █	█ █ █ █
Brak odpowiedzi na leczenie	█ █ █ █	█ █ █ █

* odpowiedź na leczenie była zdefiniowana jako zmniejszenie objętości śledziony o co najmniej 35% lub zmniejszenie długości śledziony o co najmniej 50%.

Tab. 12 Koszt hospitalizacji związanej z radioterapią przy założeniu 5 seansów naświetlania^{17,18}

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.52.01.0001440	Hospitalizacja do teleradioterapii	3	156,00
5.52.01.0001499	Hospitalizacja do teleradioterapii - w oddziale radioterapii/ onkologii klinicznej	5	260,00
Średni koszt hospitalizacji – średnia arytmetyczna			208,00

5.07.01.0000021	Teleradioterapia paliatywna	52	2 704,00
Średni koszt naświetlania śledzony przy założeniu średnio 5 seansów naświetlania			3 744,00

* 1 punkt = 52 zł

Tab. 13 Koszt hospitalizacji związanej z radioterapią przy założeniu 10 seansów naświetlania.^{17,18}

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.52.01.0001440	Hospitalizacja do teleradioterapii	3	156,00
5.52.01.0001499	Hospitalizacja do teleradioterapii - w oddziale radioterapii/ onkologii klinicznej	5	260,00
Średni koszt hospitalizacji – średnia arytmetyczna			208,00
5.07.01.0000021	Teleradioterapia paliatywna	52	2 704,00
Średni koszt naświetlania śledzony przy założeniu średnio 10 seansów naświetlania			4 784,00

Tab. 14 Wartości HR dla przeżycia całkowitego.¹⁴

Porównanie	HR (95%CI)	Źródło
Ruksolitymib vs BAT lub placebo	0,29 (0,13-0,63)	COMFORT I i II z korektą efektu <i>cross-over</i> ¹⁹
Ruksolitymib vs placebo	0,36 (0,204-1,035)	COMFORT I z korektą efektu <i>cross-over</i> ⁹
Odpowiedź na leczenie (min. 50% zmniejszenie długości śledziona) vs brak odpowiedzi	0,3 (0,1-0,5)	Badanie I/II fazy (analiza wnioskodawcy złożona do NICE) ²⁰
Odpowiedź na leczenie (min. 50% zmniejszenie długości śledziona) vs brak odpowiedzi (<25% zmniejszenie długości śledziona)	0,223 (0,097-0,512)	Badanie I/II fazy ²¹

* poprzednia analiza złożona do AOTM; wartości wykorzystano również w analizie złożonej do kanadyjskiej agencji HTA.

Tab. 15 Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa NFZ. Analiza bez RSS.

Terapia	Koszt nabycia substancji czynnych [zł]	Koszt całkowity [zł]	Ogólne przeżycie [miesiące]	QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana względem scenariusza podstawowego [%]
Horyzont czasowy zgodny z czasem obserwacji klinicznej (mediana w COMFORT-II = 61,1 tyg) równy 48 tyg.						
ruks olitynib						
BAT						
różnica						
Horyzont czasowy zgodny z czasem obserwacji klinicznej (mediana w COMFORT-II = 61,1 tyg) równy 96 tyg.						
ruks olitynib						
BAT						
różnica						
HR dla przeżycia całkowitego z badania I/II fazy na podstawie poprzedniej analizy złożonej do AOTM (HR=0,223)						
ruks olitynib						
BAT						
różnica						
HR dla przeżycia całkowitego z badania COMFORT (z korektą efektu <i>cross-over</i> (HR=0,36)						
ruks olitynib						
BAT						
różnica						
Roczne ryzyko powikłań splenomegalii: wariant minimalny						
ruks olitynib						
BAT						
różnica						
Roczne ryzyko powikłań splenomegalii: wariant maksymalny						

Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie - UZUPEŁNIENIE

ruksolitynib							
BAT							
różnica							
Ryzyko transformacji do ostrej białaczki równe 3,6%							
ruksolitynib							
BAT							
różnica							
Ryzyko transformacji do ostrej białaczki równe 5,6%							
ruksolitynib							
BAT							
różnica							
Zmiana dziennej dawki ruksolitynibu na 10 mg/dobę							
ruksolitynib							
BAT							
różnica							
Zmiana dziennej dawki ruksolitynibu na 50 mg/dobę							
ruksolitynib							
BAT							
różnica							
Odsetek pacjentów z ostrą białaczką szpikową w przebiegu mielofibrozy, u których wykonuje się przeszczep szpiku = 8,75%							
ruksolitynib							
BAT							
różnica							
Odsetek pacjentów z ostrą białaczką szpikową w przebiegu mielofibrozy, u których wykonuje się przeszczep szpiku = 5%							
ruksolitynib							
BAT							

różnica							
Odsetek pacjentów z ostrą białaczką szpikową w przebiegu mielofibrozy, u których wykonuje się przeszczep szpiku = 15%							
ruks olitymb							
BAT							
różnica							
Charakterystyka leczonj kohorty: wariant I							
ruks olitymb							
BAT							
różnica							
Charakterystyka leczonj kohorty: wariant II							
ruks olitymb							
BAT							
różnica							
Liczba porad ambulatoryjnych w cyklu (wariant minimalny)							
ruks olitymb							
BAT							
różnica							
Liczba porad ambulatoryjnych w cyklu (wariant maksymalny)							
ruks olitymb							
BAT							
różnica							
Liczba hospitalizacji (wariant minimalny)							
ruks olitymb							
BAT							
różnica							

Liczba hospitalizacji (wariant maksymalny)							
ruksolitymib							
BAT							
różnica							
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie (wariant I)							
ruksolitymib							
BAT							
różnica							
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie (wariant II)							
ruksolitymib							
BAT							
różnica							
Prawdopodobieństwo zgonu (wariant minimalny)							
ruksolitymib							
BAT							
różnica							
Prawdopodobieństwo zgonu (wariant maksymalny)							
ruksolitymib							
BAT							
różnica							
Liczba seansów naświetlania śledziony (wariant minimalny)							
ruksolitymib							
BAT							
różnica							
Liczba seansów naświetlania śledziony (wariant maksymalny)							
ruksolitymib							

BAT						
różnica						

Tab. 16 Analiza wrażliwości – perspektywa wspólna. Analiza bez RSS.

Terapia	Koszt nabycia substancji czynnych [zł]	Koszt całkowity [zł]	Ogólne przeżycie [miesiące]	QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana względem scenariusza podstawowego [%]
Horyzont czasowy zgodny z czasem obserwacji klinicznej (mediana w COMFORT-II = 61,1 tyg) równy 48 tyg.						
ruksolitynib						
BAT						
różnica						
Horyzont czasowy zgodny z czasem obserwacji klinicznej (mediana w COMFORT-II = 61,1 tyg) równy 96 tyg.						
ruksolitynib						
BAT						
różnica						
HR dla przeżycia całkowitego z badania I/II fazy na podstawie poprzedniej analizy złożonej do AOTM (HR=0,223)						
ruksolitynib						
BAT						
różnica						
HR dla przeżycia całkowitego z badania COMFORT I z korektą efektu <i>cross-over</i> (HR=0,36)						
ruksolitynib						
BAT						
różnica						
Roczne ryzyko powikłań splenomegalii: wariant minimalny						
ruksolitynib						

Ruksolitymib (Jakavi®) w mielofibrozie - UZUPEŁNIENIE

BAT							
różnica							
Roczne ryzyko powikłań splenomegalii: wariant maksymalny							
ruksolitymib							
BAT							
różnica							
Ryzyko transformacji do ostrej białaczki równe 3,6%							
ruksolitymib							
BAT							
różnica							
Ryzyko transformacji do ostrej białaczki równe 5,6%							
ruksolitymib							
BAT							
różnica							
Zmiana dziennej dawki ruksolitymibu na 10 mg/dobę							
ruksolitymib							
BAT							
różnica							
Zmiana dziennej dawki ruksolitymibu na 50 mg/dobę							
ruksolitymib							
BAT							
różnica							
Odsetek pacjentów z ostrą białaczką szpikową w przebiegu mielofibrozy, u których wykonuje się przeszczep szpiku =							
ruksolitymib							
BAT							
różnica							

Odsetek pacjentów z ostrą białaczką szpikową w przebiegu mielofibrozy, u których wykonuje się przeszczep szpiku = █							
ruks olitymb	█	█	█	█	█	█	█
BAT	█	█	█	█	█	█	█
różnica	█	█	█	█	█	█	█
Odsetek pacjentów z ostrą białaczką szpikową w przebiegu mielofibrozy, u których wykonuje się przeszczep szpiku = █							
ruks olitymb	█	█	█	█	█	█	█
BAT	█	█	█	█	█	█	█
różnica	█	█	█	█	█	█	█
Charakterystyka leczonj kohorty: wariant I							
ruks olitymb	█	█	█	█	█	█	█
BAT	█	█	█	█	█	█	█
różnica	█	█	█	█	█	█	█
Charakterystyka leczonj kohorty: wariant II							
ruks olitymb	█	█	█	█	█	█	█
BAT	█	█	█	█	█	█	█
różnica	█	█	█	█	█	█	█
Liczba porad ambulatoryjnych w cyklu (wariant minimalny)							
ruks olitymb	█	█	█	█	█	█	█
BAT	█	█	█	█	█	█	█
różnica	█	█	█	█	█	█	█
Liczba porad ambulatoryjnych w cyklu (wariant maksymalny)							
ruks olitymb	█	█	█	█	█	█	█
BAT	█	█	█	█	█	█	█
różnica	█	█	█	█	█	█	█
Liczba hospitalizacji (wariant minimalny)							

Ruksolitymab (Jakavi®) w miałowbrozie - UZUPEŁNIENIE

ruksolitymab								
BAT								
różnica								
Liczba hospitalizacji (wariant maksymalny)								
ruksolitymab								
BAT								
różnica								
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie (wariant I)								
ruksolitymab								
BAT								
różnica								
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie (wariant II)								
ruksolitymab								
BAT								
różnica								
Prawdopodobieństwo zgonu (wariant minimalny)								
ruksolitymab								
BAT								
różnica								
Prawdopodobieństwo zgonu (wariant maksymalny)								
ruksolitymab								
BAT								
różnica								
Liczba seansów naświetlania śledziony (wariant minimalny)								
ruksolitymab								
BAT								

różnica							
Liczba sesjów naświetlania śledziomy (wariant maksymalny)							
ruks olitymb							
BAT							
różnica							

Tabela 17 Cena dla progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynoszącego 3x PKB na mieszkańca (art. 12 pkt 13 Ustawy refundacyjnej), tj. 125 955 zł: analiza wrażliwości. Analiza bez RSS.

Gramatura tabletki [mg]	Cena zbytu netto za opakowanie (56 tabletek) [zł]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Horyzont czasowy zgodny z czasem obserwacji klinicznej (mediana w COMFORT-II = 61,1 tyg) równy 48 tyg.		
5		
15		
20		
Horyzont czasowy zgodny z czasem obserwacji klinicznej (mediana w COMFORT-II = 61,1 tyg) równy 96 tyg.		
5		
15		
20		
HR dla przeżycia całkowitego z badania I/II fazy na podstawie poprzedniej analizy złożonej do AOTM (HR=0,223)		
5		
15		
20		
HR dla przeżycia całkowitego z badania COMFORT (z korektą efektu cross-over (HR=0,36)		
5		
15		
20		
Roczne ryzyko powikłań splenomegalii: wariant minimalny		
5		
15		
20		
Roczne ryzyko powikłań splenomegalii: wariant maksymalny		
5		
15		
20		
Ryzyko transformacji do ostrej białaczki równe 3,6%		
5		
15		
20		
Ryzyko transformacji do ostrej białaczki równe 5,6%		
5		
15		
20		
Zmiana dziennej dawki ruksolitymbu na 10 mg/dobę		
5		

15			
20			
Zmiana dziennej dawki ruxsolutymibu na 50 mg/dobę			
5			
15			
20			
Odsetek pacjentów z ostrą białaczką szpikową w przebiegu mielofibrozy, u których wykonuje się przeszczep szpiku =			
5			
15			
20			
Odsetek pacjentów z ostrą białaczką szpikową w przebiegu mielofibrozy, u których wykonuje się przeszczep szpiku =			
5			
15			
20			
Odsetek pacjentów z ostrą białaczką szpikową w przebiegu mielofibrozy, u których wykonuje się przeszczep szpiku =			
5			
15			
20			
Charakterystyka leczenia kortykosteroidami: wariant I			
5			
15			
20			
Charakterystyka leczenia kortykosteroidami: wariant II			
5			
15			
20			
Liczba porad ambulatoryjnych w cyklu (wariant minimalny)			
5			
15			
20			
Liczba porad ambulatoryjnych w cyklu (wariant maksymalny)			
5			
15			
20			
Liczba hospitalizacji (wariant minimalny)			
5			
15			
20			

Liczba hospitalizacji (wariant maksymalny)			
5		■	■
15		■	■
20		■	■
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie (wariant I)			
5		■	■
15		■	■
20		■	■
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie (wariant II)			
5		■	■
15		■	■
20		■	■
Prawdopodobieństwo zgonu (wariant minimalny)			
5		■	■
15		■	■
20		■	■
Prawdopodobieństwo zgonu (wariant maksymalny)			
5		■	■
15		■	■
20		■	■
Liczba seansów naświetlania śledziony (wariant minimalny)			
5		■	■
15		■	■
20		■	■
Liczba seansów naświetlania śledziony (wariant maksymalny)			
5		■	■
15		■	■
20		■	■

Tab. 18 Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa NFZ. Analiza z RSS.

Terapia	Koszt nabycia substancji czynnych [zł]	Koszt całkowity [zł]	Ogólne przeżycie [miesiące]	QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana względem scenariusza podstawowego [%]
Horyzont czasowy zgodny z czasem obserwacji klinicznej (mediana w COMFORT-II = 61,1 tyg) równy 48 tyg.						
ruks olitynib						
BAT						
różnica						
Horyzont czasowy zgodny z czasem obserwacji klinicznej (mediana w COMFORT-II = 61,1 tyg) równy 96 tyg.						
ruks olitynib						
BAT						
różnica						
HR dla przeżycia całkowitego z badania I/II fazy na podstawie poprzedniej analizy złożonej do AOTM (HR=0,223)						
ruks olitynib						
BAT						
różnica						
HR dla przeżycia całkowitego z badania COMFORT (z korektą efektu <i>cross-over</i> (HR=0,36)						
ruks olitynib						
BAT						
różnica						
Roczne ryzyko powikłań splenomegalii: wariant minimalny						
ruks olitynib						
BAT						
różnica						
Roczne ryzyko powikłań splenomegalii: wariant maksymalny						

Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie - UZUPEŁNIENIE

ruksolitynib							
BAT							
różnica							
Ryzyko transformacji do ostrej białaczki równe 3,6%							
ruksolitynib							
BAT							
różnica							
Ryzyko transformacji do ostrej białaczki równe 5,6%							
ruksolitynib							
BAT							
różnica							
Zmiana dziennej dawki ruksolitynibu na 10 mg/dobę							
ruksolitynib							
BAT							
różnica							
Zmiana dziennej dawki ruksolitynibu na 50 mg/dobę							
ruksolitynib							
BAT							
różnica							
Odsetek pacjentów z ostrą białaczką szpikową w przebiegu mielofibrozy, u których wykonuje się przeszczep szpiku =							
ruksolitynib							
BAT							
różnica							
Odsetek pacjentów z ostrą białaczką szpikową w przebiegu mielofibrozy, u których wykonuje się przeszczep szpiku =							
ruksolitynib							
BAT							

różnica							
Odsetek pacjentów z ostrą białaczką szpikową w przebiegu mielofibrozy, u których wykonuje się przeszczep szpiku =							
ruks olitymb							
BAT							
różnica							
Charakterystyka leczonj kohorty: wariant I							
ruks olitymb							
BAT							
różnica							
Charakterystyka leczonj kohorty: wariant II							
ruks olitymb							
BAT							
różnica							
Liczba porad ambulatoryjnych w cyklu (wariant minimalny)							
ruks olitymb							
BAT							
różnica							
Liczba porad ambulatoryjnych w cyklu (wariant maksymalny)							
ruks olitymb							
BAT							
różnica							
Liczba hospitalizacji (wariant minimalny)							
ruks olitymb							
BAT							
różnica							

Liczba hospitalizacji (wariant maksymalny)							
ruksolitymib							
BAT							
różnica							
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie (wariant I)							
ruksolitymib							
BAT							
różnica							
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie (wariant II)							
ruksolitymib							
BAT							
różnica							
Prawdopodobieństwo zgonu (wariant minimalny)							
ruksolitymib							
BAT							
różnica							
Prawdopodobieństwo zgonu (wariant maksymalny)							
ruksolitymib							
BAT							
różnica							
Liczba seansów naświetlania śledziony (wariant minimalny)							
ruksolitymib							
BAT							
różnica							
Liczba seansów naświetlania śledziony (wariant maksymalny)							
ruksolitymib							

BAT							
różnica							

Tab. 19 Analiza wrażliwości – perspektywa wspólna. Analiza z RSS.

Terapia	Koszt nabycia substancji czynnych [zł]	Koszt całkowity [zł]	Ogólne przeżycie [miesiące]	QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana względem scenariusza podstawowego [%]
Horyzont czasowy zgodny z czasem obserwacji klinicznej (mediana w COMFORT-II = 61,1 tyg) równy 48 tyg.						
ruks olitymb						
BAT						
różnica						
Horyzont czasowy zgodny z czasem obserwacji klinicznej (mediana w COMFORT-II = 61,1 tyg) równy 96 tyg.						
ruks olitymb						
BAT						
różnica						
HR dla przeżycia całkowitego z badania I/II fazy na podstawie poprzedniej analizy złożonej do AOTM (HR=0,223)						
ruks olitymb						
BAT						
różnica						
HR dla przeżycia całkowitego z badania COMFORT I z korektą efektu <i>cross-over</i> (HR=0,36)						
ruks olitymb						
BAT						
różnica						
Roczne ryzyko powikłań splenomegalii: wariant minimalny						
ruks olitymb						

Ruksolitymib (Jakavi®) w mielofibrozie - UZUPEŁNIENIE

BAT							
różnica							
Roczne ryzyko powikłań splenomegalii: wariant maksymalny							
ruksolitymib							
BAT							
różnica							
Ryzyko transformacji do ostrej białaczki równe 3,6%							
ruksolitymib							
BAT							
różnica							
Ryzyko transformacji do ostrej białaczki równe 5,6%							
ruksolitymib							
BAT							
różnica							
Zmiana dziennej dawki ruksolitymibu na 10 mg/dobę							
ruksolitymib							
BAT							
różnica							
Zmiana dziennej dawki ruksolitymibu na 50 mg/dobę							
ruksolitymib							
BAT							
różnica							
Odsetek pacjentów z ostrą białaczką szpikową w przebiegu mielofibrozy, u których wykonuje się przeszczep szpiku =							
ruksolitymib							
BAT							
różnica							

Odsetek pacjentów z ostrą białaczką szpikową w przebiegu mielofibrozy, u których wykonuje się przeszczep szpiku = █							
ruks olitymb	█	█	█	█	█	█	█
BAT	█	█	█	█	█	█	█
różnica	█	█	█	█	█	█	█
Odsetek pacjentów z ostrą białaczką szpikową w przebiegu mielofibrozy, u których wykonuje się przeszczep szpiku = █							
ruks olitymb	█	█	█	█	█	█	█
BAT	█	█	█	█	█	█	█
różnica	█	█	█	█	█	█	█
Charakterystyka leczonj kohorty: wariant I							
ruks olitymb	█	█	█	█	█	█	█
BAT	█	█	█	█	█	█	█
różnica	█	█	█	█	█	█	█
Charakterystyka leczonj kohorty: wariant II							
ruks olitymb	█	█	█	█	█	█	█
BAT	█	█	█	█	█	█	█
różnica	█	█	█	█	█	█	█
Liczba porad ambulatoryjnych w cyklu (wariant minimalny)							
ruks olitymb	█	█	█	█	█	█	█
BAT	█	█	█	█	█	█	█
różnica	█	█	█	█	█	█	█
Liczba porad ambulatoryjnych w cyklu (wariant maksymalny)							
ruks olitymb	█	█	█	█	█	█	█
BAT	█	█	█	█	█	█	█
różnica	█	█	█	█	█	█	█
Liczba hospitalizacji (wariant minimalny)							

ruksolitymab								
BAT								
różnica								
Liczba hospitalizacji (wariant maksymalny)								
ruksolitymab								
BAT								
różnica								
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie (wariant I)								
ruksolitymab								
BAT								
różnica								
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie (wariant II)								
ruksolitymab								
BAT								
różnica								
Prawdopodobieństwo zgonu (wariant minimalny)								
ruksolitymab								
BAT								
różnica								
Prawdopodobieństwo zgonu (wariant maksymalny)								
ruksolitymab								
BAT								
różnica								
Liczba seansów naświetlania śledziony (wariant minimalny)								
ruksolitymab								
BAT								

różnica							
Liczba sesjów naświetlania śledziomy (wariant maksymalny)							
ruks olitymb							
BAT							
różnica							

Tab. 20 Cena dla progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynoszącego 3x PKB na mieszkańca (art. 12 pkt 13 Ustawy refundacyjnej), tj. 125 955 zł: analiza wrażliwości. Analiza z RSS.

Gramatura tabletki [mg]	Cena zbytu netto za opakowanie (56 tabletek) [zł]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Horyzont czasowy zgodny z czasem obserwacji klinicznej (mediana w COMFORT-II = 61,1 tyg) równy 48 tyg.		
5		
15		
20		
Horyzont czasowy zgodny z czasem obserwacji klinicznej (mediana w COMFORT-II = 61,1 tyg) równy 96 tyg.		
5		
15		
20		
HR dla przeżycia całkowitego z badania I/II fazy na podstawie poprzedniej analizy złożonej do AOTM (HR=0,223)		
5		
15		
20		
HR dla przeżycia całkowitego z badania COMFORT (z korektą efektu cross-over (HR=0,36)		
5		
15		
20		
Roczne ryzyko powikłań splenomegalii: wariant minimalny		
5		
15		
20		
Roczne ryzyko powikłań splenomegalii: wariant maksymalny		
5		
15		
20		
Ryzyko transformacji do ostrej białaczki równe 3,6%		
5		
15		
20		
Ryzyko transformacji do ostrej białaczki równe 5,6%		
5		
15		
20		
Zmiana dziennej dawki ruksolitymbu na 10 mg/dobę		
5		

15			
20			
Zmiana dziennej dawki ruxsolitymbu na 50 mg/dobę			
5			
15			
20			
Odsetek pacjentów z ostrą białaczką szpikową w przebiegu mielofibrozy, u których wykonuje się przeszczep szpiku = █ %			
5			
15			
20			
Odsetek pacjentów z ostrą białaczką szpikową w przebiegu mielofibrozy, u których wykonuje się przeszczep szpiku = █			
5			
15			
20			
Odsetek pacjentów z ostrą białaczką szpikową w przebiegu mielofibrozy, u których wykonuje się przeszczep szpiku = █			
5			
15			
20			
Charakterystyka leczenia kortykosteroidami: wariant I			
5			
15			
20			
Charakterystyka leczenia kortykosteroidami: wariant II			
5			
15			
20			
Liczba porad ambulatoryjnych w cyklu (wariant minimalny)			
5			
15			
20			
Liczba porad ambulatoryjnych w cyklu (wariant maksymalny)			
5			
15			
20			
Liczba hospitalizacji (wariant minimalny)			
5			
15			

20			
Liczba hospitalizacji (wariant maksymalny)			
5			
15			
20			
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie (wariant I)			
5			
15			
20			
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie (wariant II)			
5			
15			
20			
Prawdopodobieństwo zgonu (wariant minimalny)			
5			
15			
20			
Prawdopodobieństwo zgonu (wariant maksymalny)			
5			
15			
20			
Liczba seansów naświetlania śledziony (wariant minimalny)			
5			
15			
20			
Liczba seansów naświetlania śledziony (wariant maksymalny)			
5			
15			
20			

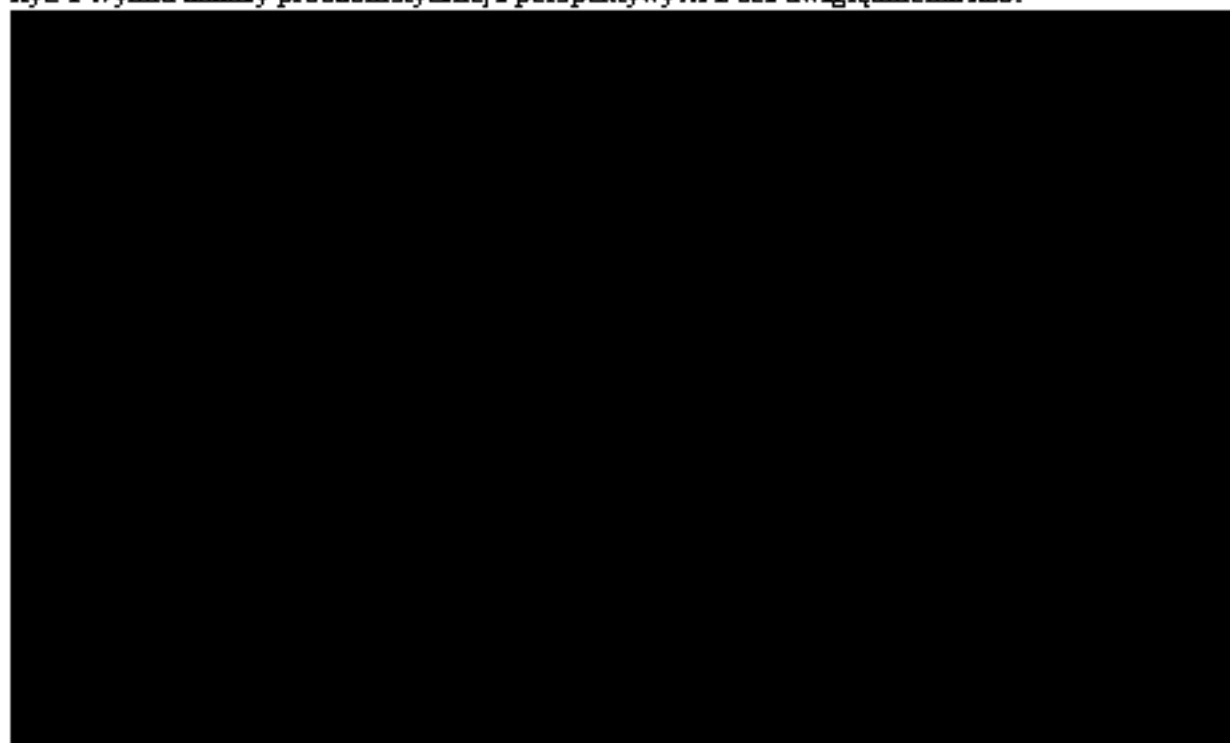
Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach analizy probabilistycznej wykonano 1000 symulacji. Poniżej opisano założenia dotyczące zakresów zmienności testowanych parametrów. Wartości uwzględnione w PSA zamieszczono w arkuszu 'PSA Inputs' modelu.

Parametr	Rozkład
Stopy dyskontowe	-
Estymowane przeżycie	Rozkład log-normalny
Wartości HR dla przeżycia całkowitego	Rozkład log-normalny
Prawdopodobieństwo transformacji do ostrej białaczki szpikowej	Rozkład beta

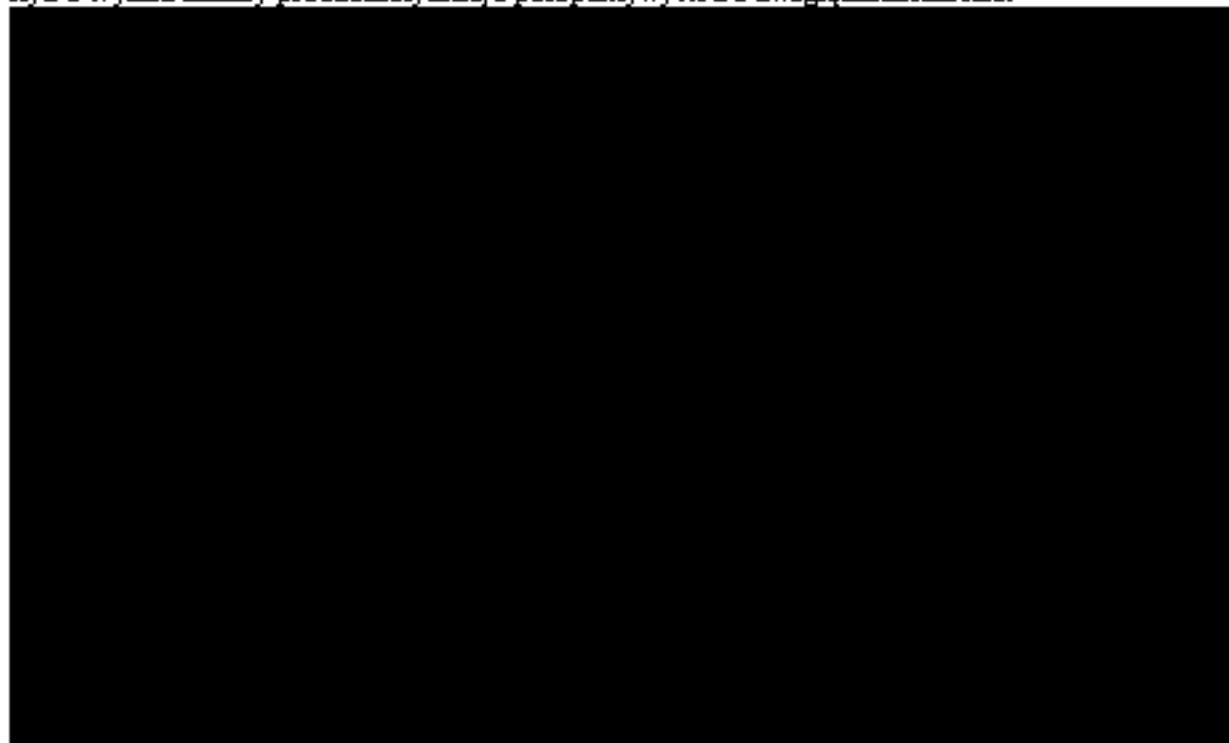
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie	Rozkład beta
Częstość zaprzestania leczenia w okresie odpowiadającym horyzontowi badania COMFORT II	Rozkład beta
Roczna częstość zaprzestania leczenia w okresie wykraczającym poza okres trwania badania	Rozkład beta
Prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań splenomegalii	Rozkład beta
Odszetek pacjentów wymagających transfuzji	Rozkład beta
Liczba transfuzji w cyklu	Rozkład trójkątny
Częstość zdarzeń niepożądanych	Rozkład beta
Koszty medyczne	Rozkład gamma
Użyteczności w zależności od odpowiedzi	Rozkład beta
Zmniejszenie użyteczności wynikające z wystąpienia powikłań splenomegalii oraz transformacji do ostrej białaczki szpikowej	Rozkład trójkątny

Ryc. 1 Wyniki analizy probabilistycznej z perspektywy NFZ bez uwzględnienia RSS.



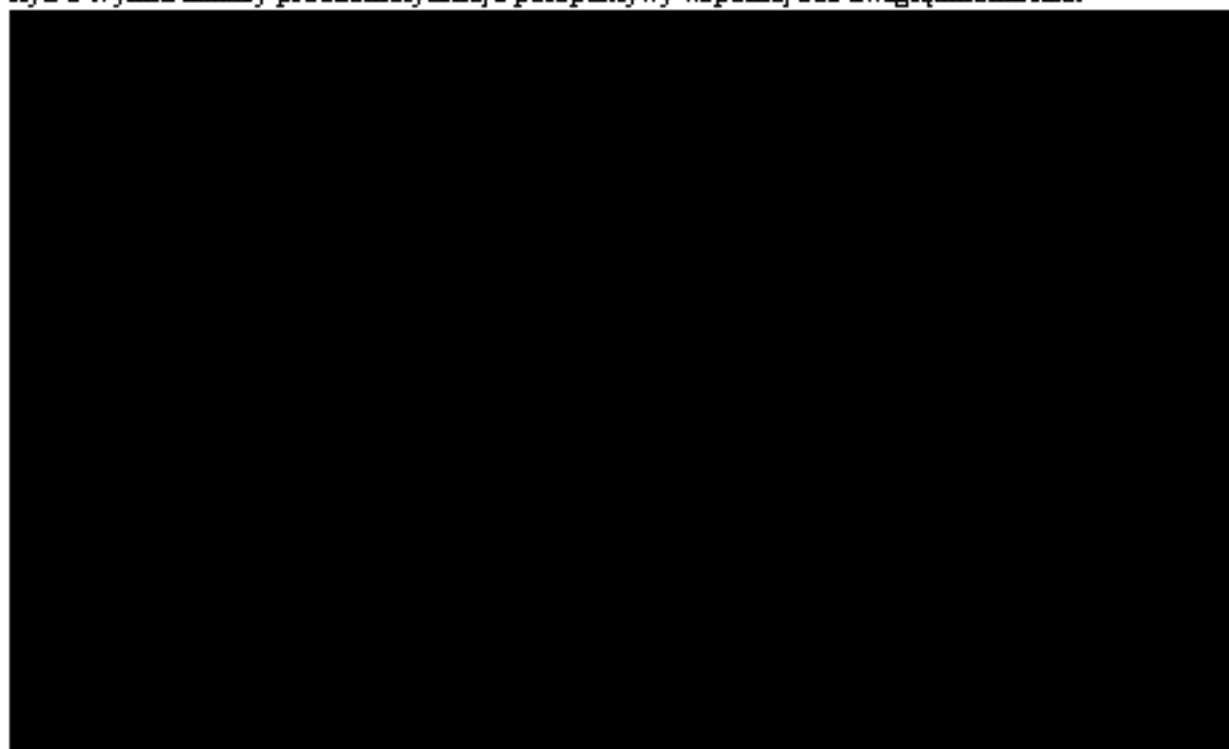
Średni ICER z symulacji równy ██████ zł.

Ryc. 2 Wyniki analizy probabilistycznej z perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS.



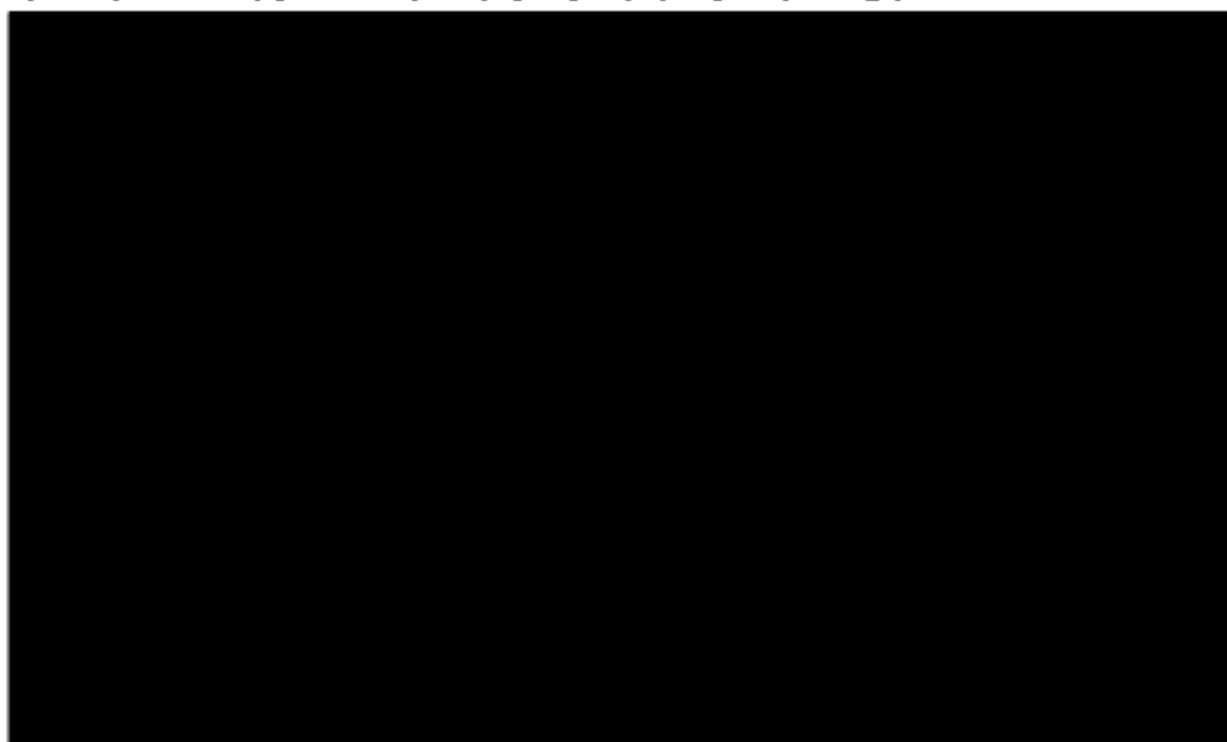
Średni ICER z symulacji równy ██████ zł.

Ryc. 3 Wyniki analizy probabilistycznej z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia RSS.



Średni ICER z symulacji równy ██████ zł.

Ryc. 4 Wyniki analizy probabilistycznej z perspektywy wspólnej z uwzględnieniem RSS.



Średni ICER z symulacji równy [redacted] zł.

Uwaga 3

W ramach analizy ekonomicznej, analiza wrażliwości nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności, o których mowa w § 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia (§ 5 ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia). Nie przedstawiono uzasadnienia przyjęcia zakresów zmienności dla wszystkich testowanych w ramach analizy wrażliwości parametrów, m. in. dla przyjętego horyzontu czasowego.

Komentarz

W poniższej tabeli zestawiono scenariusze analizy wrażliwości testowane w pierwotnej wersji analizy ekonomicznej z uzasadnieniami przyjętych wariantów.

Tab. 21 Uzasadnienia dla scenariuszy analizy wrażliwości z pierwotnej analizy ekonomicznej.¹⁴

Scenariusz analizy wrażliwości	Wartości parametrów w sc. podstawowym	Wartości parametrów w an. wrażliwości	Uzasadnienie przyjętych założeń
Zmiana stóp dyskontowych	Stopa dyskontowa dla kosztów: 5% Stopa dyskontowa dla efektów: 3,5%	<u>Wariant I:</u> Stopa dyskontowa dla kosztów: 5% Stopa dyskontowa dla efektów: 5% <u>Wariant II:</u> Stopa dyskontowa dla kosztów: 0% Stopa dyskontowa dla efektów: 0% <u>Wariant III:</u> Stopa dyskontowa dla kosztów: 5% Stopa dyskontowa dla efektów: 0%	Przyjęto zgodnie z wytycznymi AOTM.
HR dla przeżycia całkowitego	OS HR = 0,29	OS HR = 0,3	W analizie wrażliwości zdecydowano się przetestować wartość parametru HR dla przeżycia całkowitego, którą wykorzystano we wniosku do agencji NICE ²⁰ . Wartość ta na podstawie wyników badania I/II fazy została skorygowana, ponieważ dotyczyła porównania pacjentów z 50% zmniejszeniem długości śledziona z pacjentami z 25% zmniejszeniem długości śledziona (por.

			Tab. 14). Wśród odnalezionych wartości HR dla przeżycia całkowitego, wartość ta jest jedyną po odrzuceniu wartości skrajnych (HR=0,36 i HR=0,223).
Zaprzestanie leczenia	po pierwszych 24 tyg. leczenia bez odpowiedzi na terapię	po pierwszych 48 tyg. leczenia bez odpowiedzi na terapię	W scenariuszu podstawowym przyjęto, zgodnie z kryterium wyłączenia pacjenta z programu lekowego, że zaprzestanie leczenia będzie występować po pierwszych 24 tyg. leczenia bez odpowiedzi na terapię. W ramach analizy wrażliwości przetestowano drugi punkt czasowy (48 tydz.), dla którego opublikowano dane o skuteczności terapii w badaniu COMFORT II, jako punkt po którym zaprzestawano leczenia.
Zmiana wartości użyteczności dla stanu odpowiedzi i brak odpowiedzi na leczenie	na podstawie wyników badania COMFORT II zamieszczonych przez autorów modelu	na podstawie wartości w populacji pacjentek z nowotworem piersi z przerzutami z dokumentacji NICE ²⁰ (por. Tab. 22)	W scenariuszu podstawowym wykorzystano dane z głównego badania dot. skuteczności leczenia, tj. badania COMFORT II. W modelu wykorzystano bardziej szczegółowe dane niż zintegrowane dane z publikacji. ²¹ Uwzględniały one różne poziomy odpowiedzi na leczenie oraz odsetki pacjentów, u których występował zarejestrowany poziom zmniejszenia objętości śledziony. W ramach analizy wrażliwości, z uwagi na fakt, że nie odnaleziono innych użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z mielofibrozą niż dane z badania COMFORT II, oraz powołując się na dokumentację NICE przetestowano parametry użyteczności na podstawie wartości w populacji pacjentek z nowotworem piersi. Zgodnie z danymi jakość życia pacjentów z mielofibrozą jest taka sama lub gorsza jak pacjentów z innymi nowotworami. ²² Zgodnie z opinią wyrażoną przez NICE w dokumencie najbardziej odpowiednie wartości użyteczności znajdują się pomiędzy wartościami uzyskanymi w grupie pacjentek z nowotworem piersi a wartościami

			znajowanymi z badania (str. 48) ²³
Zmiany struktury BAT z polskiej na występującą w badaniu COMFORT II	poliska charakterystyka struktury BAT	charakterystyka struktury BAT występująca w badaniu COMFORT II (por. Tab. 23)	Z uwagi na wykorzystanie danych o skuteczności BAT z badania COMFORT II w scenariuszu podstawowym, w ramach analizy wrażliwości przetestowano strukturę BAT z tego badania. Należy jednak podkreślić, że opisywane były tam również leki niedostępne w Polsce w leczeniu mielofibrozy. W analizie wrażliwości założono, że nie generują kosztów.
Zmiana częstości zaprzestania leczenia ruksolitynibem	Częstość zaprzestania leczenia ruksolitynibem na podstawie 3-letniego okresu w badaniu I/II fazy	Częstość zaprzestania leczenia ruksolitynibem na podstawie danych z przedłużonej fazy badania COMFORT II (ok. 2-letni okres)	W ramach analizy wrażliwości przetestowano alternatywne dane o częstości zaprzestania leczenia ruksolitynibem. Wykorzystano dane z głównego badania dot. skuteczności leczenia (COMFORT I), ale z krótszego okresu analizy (por. Tab. 24).
Horyzont czasowy analizy	Dożywotni	15 lat	W analizie wrażliwości przyjęto horyzont czasowy równy 15 lat zgodny z założeniem, według którego blisko 100% odsłonek pacjentów nie leczonych aktywnie, z wysokim ryzykiem po tym czasie umiera (odsetek równy 99,1%).

Tab. 22 Użyteczności stanów zdrowia – analiza wrażliwości²⁰

Stan zdrowia	Użyteczność
zmniejszenie objętości śledziony o < 10% i występowanie objawów konstytutywnych (CS)	0,446
zmniejszenie objętości śledziony o ≥ 10%, < 25% i występowanie CS	0,446
zmniejszenie objętości śledziony o ≥ 25%, < 35% i występowanie CS	0,446
zmniejszenie objętości śledziony o ≥ 35%, < 50% i występowanie CS	0,823
zmniejszenie objętości śledziony o ≥ 50% i występowanie CS	0,823
zmniejszenie objętości śledziony o < 10% i brak CS	0,446
zmniejszenie objętości śledziony o ≥ 10%, < 25% i brak CS	0,446
zmniejszenie objętości śledziony o ≥ 25%, < 35% i brak CS	0,446
zmniejszenie objętości śledziony o ≥ 35%, < 50% i brak CS	0,823
zmniejszenie objętości śledziony o ≥ 50% i brak CS	0,823

Tab. 23 Struktura BAT z badania COMFORT II¹⁴

Lek	Odsetek pacjentów stosujących lek	Koszt 28-dniowej terapii [zł]*
Hydroksymocznik	55,9%	31,89 (33,23)
Anagrelid	6,7%	1 625,70
Prednizon	10,6%	20,01 (26,62)
Metyloprednizolon	3,4%	9,41 (15,23)
Prednizolon	1,1%	29,54 (38,50)
Erytropoetyna	10,1%	4 220,23
Talidomid	2,8%	449,90
Lenalidomid	2,8%	0
Merkaptopuryna	1,1%	93,84
Tioguanina	2,2%	5 733,25
Damazol	6,1%	108,70 (112,19)
Pegasys	1,7%	0
Melfalan	2,8%	156,88
Kwas acetylosalicylowy	2,8%	0,00 (4,01)
Cytarabina	1,1%	24,84
Kolchicina	0,6%	0

Lek	Odsetek pacjentów stosujących lek	Koszt 28-dniowej terapii [zł]*
Exjade	0,6%	0
Kwas foliowy	1,1%	0,00 (1,88)
Lizynian kwasu acetylosalicylowego	1,1%	0
Interferon	1,1%	511,20

* w nawiasie podano koszt terapii 28-dniowej z perspektywy wspólnej, jeśli występowała różnica między kosztem z perspektywy płatnika

Tabela 24 Odsetek zaprzestających leczenia ruksolitynibem w okresie ponad 48 tygodni w badaniu COMFORT II – analiza wrażliwości.¹⁴

Czas obserwacji	Od początku badania do 151 tygodnia	Od początku badania do 48 tygodnia	Od 48 tygodnia do 151 tygodnia (103 tygodnie*)	Roczna częstość zaprzestania leczenia w okresie po 48 tygodniach
Scenariusz podstawowy				
-	-	-	-	8,1%
Analiza wrażliwości: odsetek zaprzestających leczenia w okresie ponad 48 tygodni na podstawie badania COMFORT II				
Liczba pacjentów zaprzestających leczenia ‡	53	25	28	9,72% †

* różnica między danymi z 151 a 48 tygodnia; † N=146; ‡ z wykluczeniem pacjentów zaprzestających w wyniku braku skuteczności i progresji choroby

Uwaga dodatkowa 1

W ramach przedłożonych analiz nie jest możliwa jednoznaczna identyfikacja części wykorzystanych publikacji, ze względu na błąd uniemożliwiający odnalezienie źródła odwołania (np. str. 11, 27, 42 itd. analizy problemu decyzyjnego) (§ 8 pkt 1 Rozporządzenia). Ponadto, nie podano źródła dla struktury BAT z badania COMFORT II określonej w tabeli 47 na str. 51 analizy ekonomicznej, która nie jest zgodna ze strukturą BAT określoną w tabeli 39 na str. 108 analizy klinicznej na podstawie suplementu badania Harrison 2012.

Komentarz

Analizy sprawdzono pod kątem możliwości identyfikacji wykorzystanych publikacji oraz poprawiono błędy.

W odniesieniu do struktury BAT:

W analizie ekonomicznej, w scenariuszu podstawowym, wykorzystano strukturę BAT na podstawie badania COMFORT II po dopasowaniu do standardów obowiązujących w Polsce na podstawie opinii ekspertów (patrz poniższa tabela).²⁴ Różnice w strukturze wynikały również z braku refundacji w Polsce niektórych leków stosowanych w badaniu COMFORT II dla pacjentów z mielofibrozą. Decyzja o zastosowaniu polskich danych o strukturze udziału leków w leczeniu pacjentów z mielofibrozą wynikała z próby ujęcia polskich kosztów BAT.

W celu sprawdzenia zmiany tego założenia wykonano analizę wrażliwości, w której wykorzystano strukturę BAT z badania COMFORT II (patrz poniżej - „tabela 47”), zaimplementowaną przez autorów oryginalnego modelu ekonomicznego, do modelu, opracowaną na podstawie Clinical Study Report dla badania COMFORT II (wg referencji znajdującej się w oryginalnym modelu).

Nie stosowano struktury BAT z aneksu do publikacji z badania COMFORT II (publikacja Harrison 2012), gdyż dane te zostały przedstawione w publikacji w sposób zagregowany, np. mamy informację o łącznym udziale immunomodulatorów, ale nie w podziale na substancje (talidomid, lenalidomid). Analogicznie, skumulowany udział przedstawiono dla analogów puryn (merkaptopuryna, tioguanina) oraz interferonów (peginterferon alfa-2a, interferon alfa). Prezentacja danych w sposób skumulowany uniemożliwia precyzyjne oszacowanie kosztów leków. W niektórych przypadkach, np. analogi puryn, ma to duże znaczenie: koszt 28-dniowej terapii merkaptopurną (93,84 zł), odbiega znacząco od kosztu 28-dniowej terapii tioguaniną (5 733,25 zł).

Tabela 25. Najczęściej stosowane leki w praktyce klinicznej w leczeniu mielofibrozy w Polsce wg opinii ekspertów.²⁴

Lek	Odsetek pacjentów stosujących
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 47. Struktura BAT z badania COMFORT II (str. 51 Analizy Ekonomicznej). Źródło: data on file firmy Novartis – struktura BAT zaimplementowana przez autorów oryginalnego modelu ekonomicznego, oszacowana na podstawie Clinical Study Report dot. badania COMFORT II (wg referencji podanej w oryginalnym modelu ekonomicznym).

Lek	Odsetek pacjentów stosujących lek	Koszt 28-dniowej terapii [zł]*
Hydroksymocznik	55,9%	31,89 (33,23)
Anagrelid	6,7%	1 625,70
Prednizon	10,6%	20,01 (26,62)
Metyloprednizolon	3,4%	9,41 (15,23)
Prednizolon	1,1%	29,54 (38,50)
Erytropoetyna	10,1%	4 220,23
Talidomid	2,8%	449,90
Lenalidomid	2,8%	0
Merkaptopuryna	1,1%	93,84
Tioguanina	2,2%	5 733,25
Danazol	6,1%	108,70 (112,19)
Pegasys	1,7%	0
Melfalan	2,8%	156,88
Kwas acetylosalicylowy	2,8%	0,00 (4,01)
Cytarabina	1,1%	24,84

Lek	Odsetek pacjentów stosujących lek	Koszt 28-dniowej terapii [zł]*
Kolchicina	0,6 %	0
Enjade	0,6 %	0
Kwas foliowy	1,1 %	0,00 (1,88)
Lizynian kwasu acetylosalicylowego	1,1 %	0
Interferon	1,1 %	511,20

* w nawiasie podano koszt terapii 28-dniowej z perspektywy wspólnej, jeśli występowała różnica między kosztem z perspektywy płatnika

Tab. 39 (strona 108 Analizy Klinicznej). Terapia BAT, stosowana w ramieniu kontrolnym badania COMFORT-II, uporządkowana wg kodu ATC (suplement badania Harrison 2012²²).

Terapia wg podziału ATC	Liczba pacjentów	
	n	%
Pacjenci zrandomizowani do grupy BAT ogółem w tym:	73	100
Pacjenci nieprzyjmujący żadnego leku	24	32,9
Pacjenci otrzymujący leczenie aktywne*	49	67,1
Leki przeciwnowotworowe:	37	50,7
hydroksymocznik	34	46,6
anagrelid	4	5,4
Glikokortykosteroidy:	12	16,4
prednizon/prednizolon	9	12,3
metylprednizolon	3	4,1
Preparaty przeciwanemiczne: epoetyna alfa	5	5,8
Immunomodulatory: talidomid, lenalidomid	5	6,8
Analogi puryn: merkaptopuryna, tioguanina	3	4,1
Antygonadotropiny i związki podobne: danazol	3	4,1
Interferony: peginterferon alfa-2a, interferon alfa	3	4,1
Pochodne iperytu azotowego: melfalan	2	2,7
Analogi pirymidyn: cytarabina	2	2,7

* pacjenci mogli otrzymać więcej niż jeden rodzaj terapii jako BAT

Uwaga dodatkowa 2

Wątpliwość budzi tytuł zaproponowanego programu lekowego "Leczenia mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D47.4", gdzie jednoznacznie wskazany został kod ICD-10, w ramach którego ma być rozliczana oceniana świadczenia. Niemożliwa jest jednak zidentyfikowanie świadczeń aktualnie finansowanych w kodzie ICD-10 D47.4, ponieważ kod ten nie istnieje w klasyfikacji ICD-10 obowiązującej obecnie w Polsce. Wprowadzenie programu lekowego, który ma być rozliczany w ramach nieistniejącego w Polsce kodu ICD-10 może się wiązać z trudnościami dla NFZ.

Komentarz

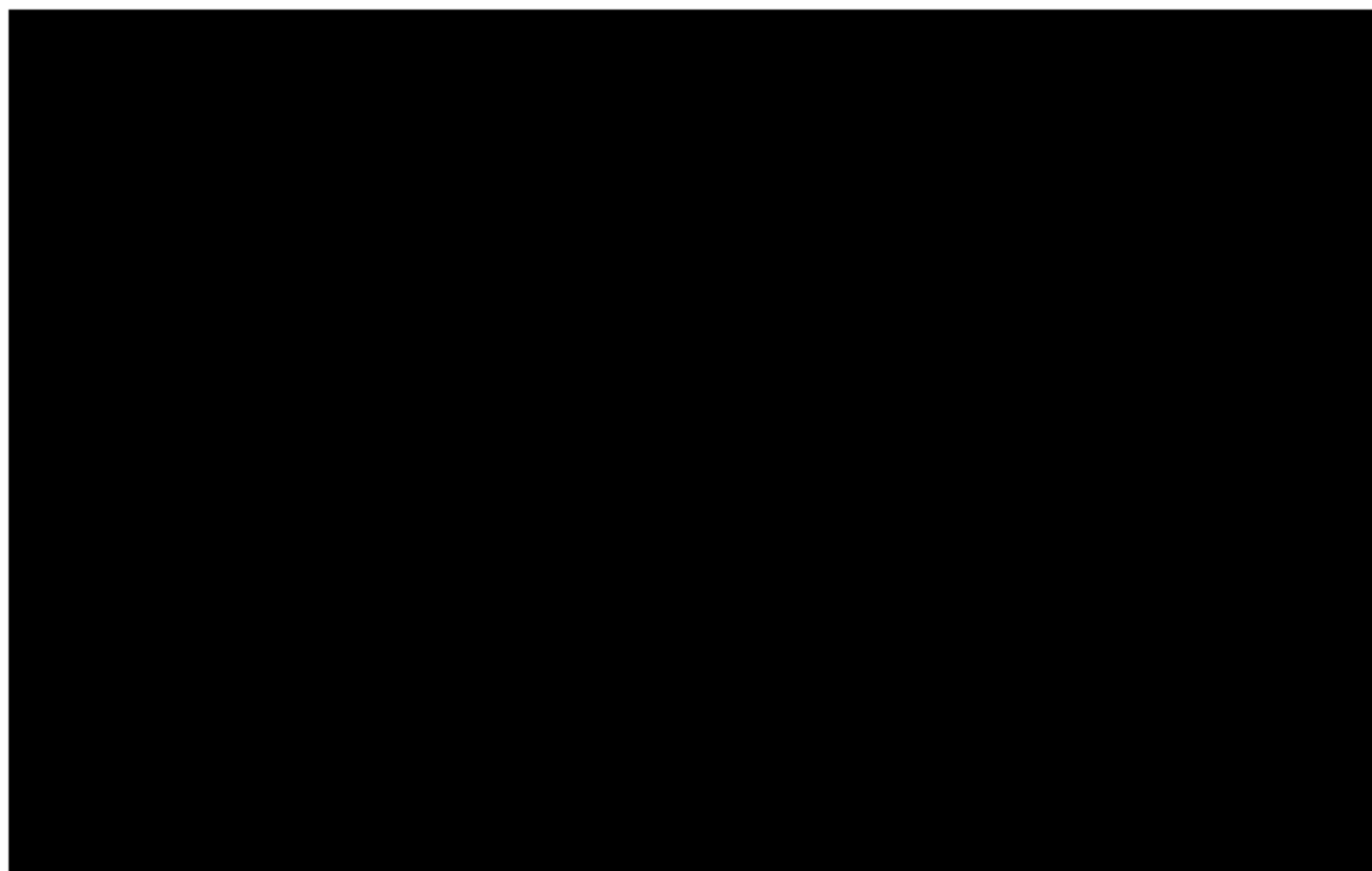
Kod ICD-10 wykorzystany przy tworzeniu tytułu Programu lekowego został zaczerpnięty z klasyfikacji chorób WHO ICD-10 z roku 2016 (kod ten był również obecny w wersji z roku 2010) i oddaje obecny stan wiedzy na temat nowotworów mieloproliferacyjnych (MPN) z ujemnym chromosomem Philadelphia. Na przestrzeni ostatnich 10 lat została znacznie rozbudowana diagnostyka MPN w oparciu o obecność w komórkach chromosomu Philadelphia. W związku z tym pierwotne wtórnienie szpiku, czerwienica prawdziwa i nadpłytkowość samoistna zostały wyodrębnione do osobnej grupy klasyfikacyjnej.

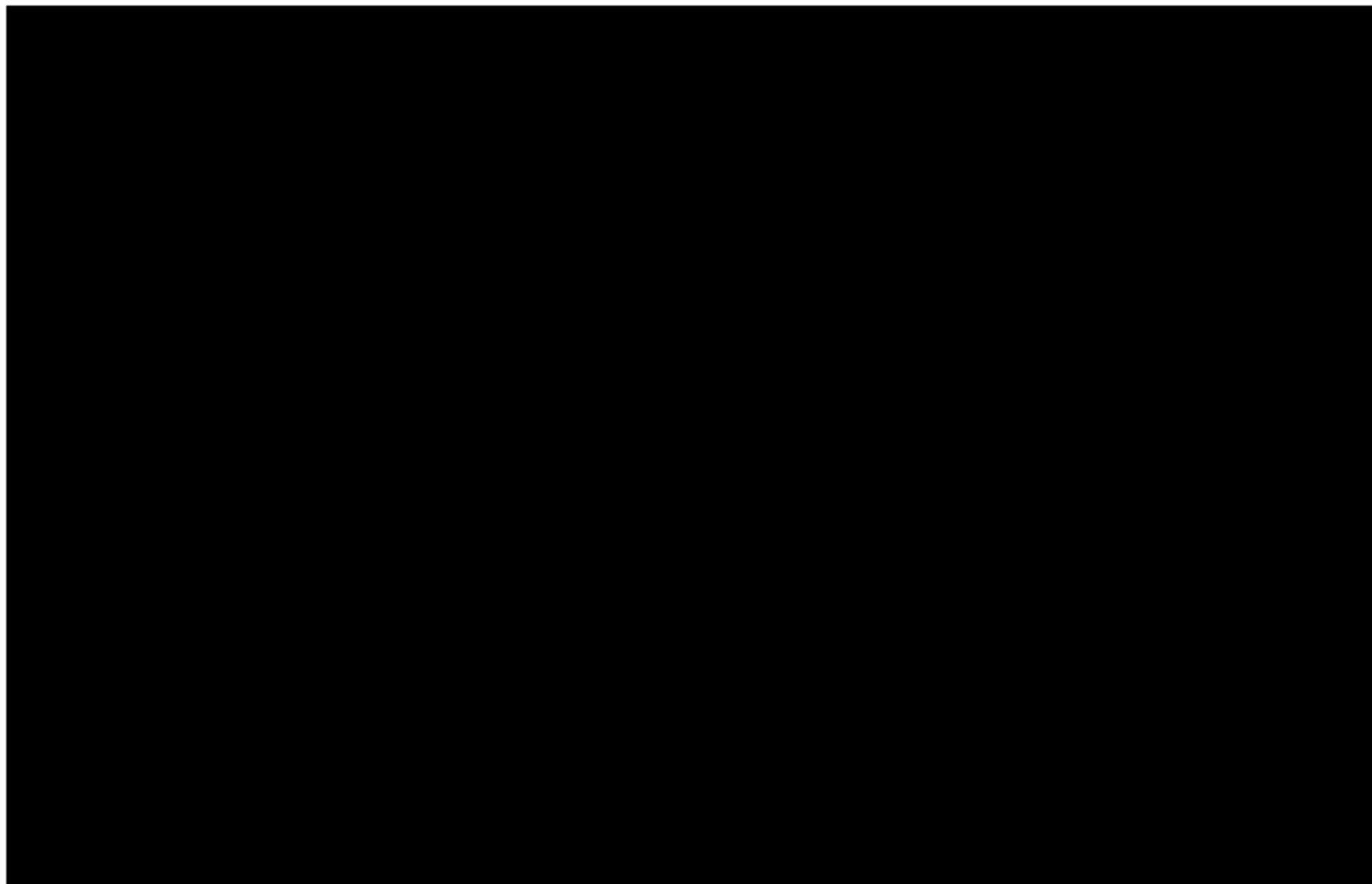
Tytuł programu lekowego złożonego w styczniu 2016 r. wraz z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla leku Jakavi jak również złożonego w 2013 roku został uzgodniony z Ministerstwem Zdrowia, które podczas ustalania ostatecznej treści tych programów nie zgłaszało żadnych zastrzeżeń.

Należy mieć na uwadze, iż program lekowy dotyczący leczenia pacjentów z mielofibrozą będzie posiadał osobny system SMPT, który będzie gwarantował jednoznaczną klasyfikację i rozliczenie pacjentów. Wprowadzenie programu lekowego "Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D47.4" z osobnym SMPT ułatwi więc rozliczenie z NFZ, jak również ujednotliwi klasyfikowanie pacjentów co w obecnej sytuacji przysparza wielu problemów i bywa niejednoznaczne.

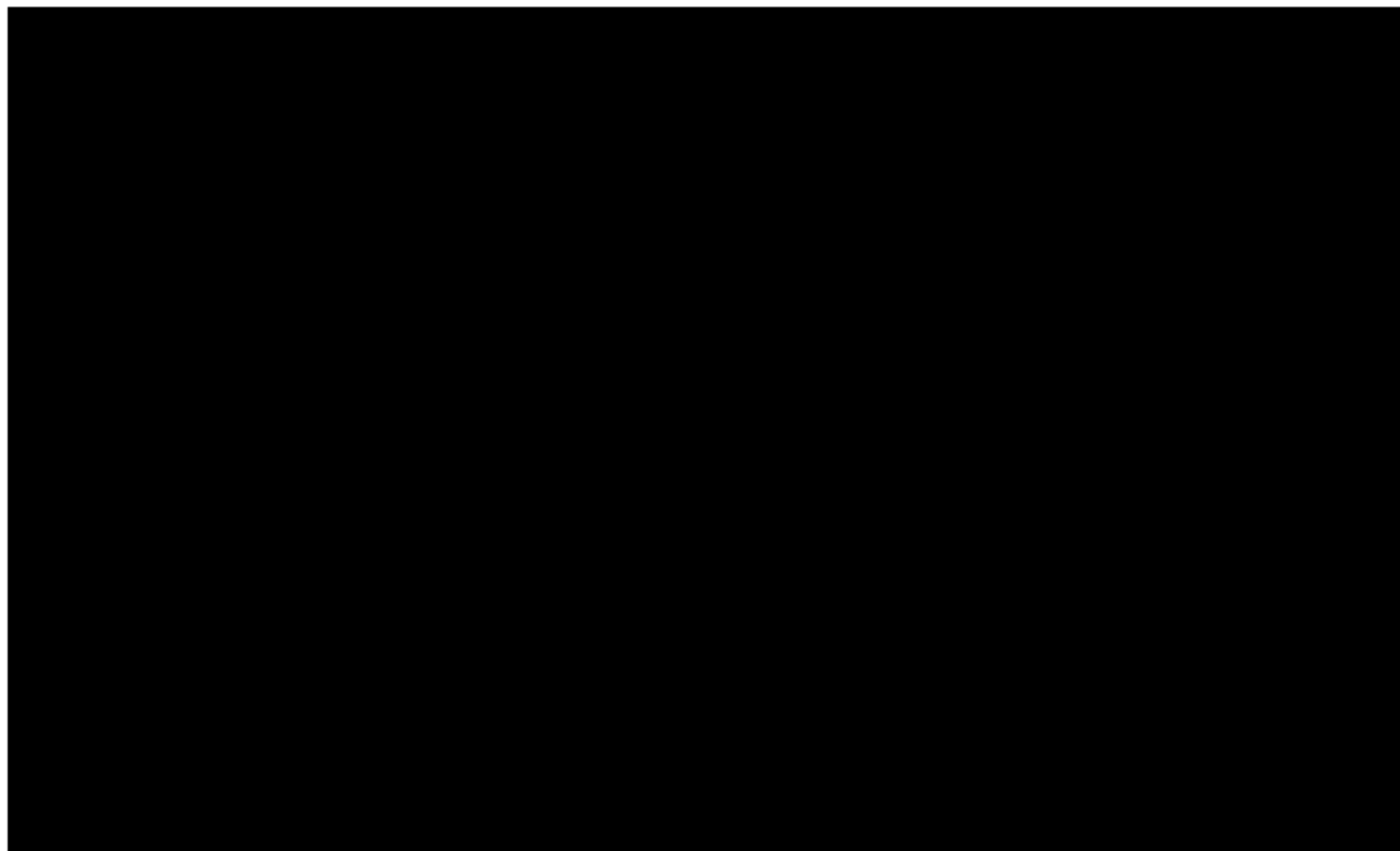
Mając powyższe wyjaśnienia na uwadze Wnioskodawca pozostaje jednak otwarty na ewentualne uwagi i dalszą dyskusję nad optymalnym brzmieniem tytułu programu.

Aneks





(SMP) dostępny za pomocą aplikacji



1.1 Rekomendacja NICE dotycząca ruksolitynibu

Ruksolitynib otrzymał pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania ze środków publicznych w Wielkiej Brytanii wydaną przez *National Institute for Health and Care Excellence*²⁶ (Tab. 26). Zdaniem NICE ruksolitynib wykazał skuteczność w leczeniu powiększenia śledziony związanego z chorobą i objawów występujących u dorosłych pacjentów z mielofibrozą. Ponadto stwierdzono, że dostarczone dowody były wystarczające aby wykazać, że ruksolitynib poprawił całkowite przeżycie pacjentów w porównaniu z najlepszą dostępną terapią. NICE uznał, że ruksolitynib był na ogół dobrze tolerowany i że hematologiczne zdarzenia niepożądane były powszechne podczas terapii ruksolitynibem. Jednakże mimo częstego występowania zdarzeń hematologicznych w krótkim okresie od rozpoczęcia terapii ruksolitynibem były one do opanowania.

Zdaniem NICE ruksolitynib wprowadza zmianę w leczeniu splenomegalii i objawów choroby u pacjentów z mielofibrozą. Ponadto ruksolitynib jest nakierowany na leczenie objawów, dla których nie ma obecnie innej dostępnej terapii.

Tab. 26. Najnowsza rekomendacja NICE dotyczące finansowania ze środków publicznych leku Jakavi®.

Agencja (kraj)	Data	Treść rekomendacji
NICE (Wielka Brytania) ²⁶	luty 2016	<p>NICE rekomenduje ruksolitynib jako opcję terapeutyczną w leczeniu splenomegalii związanej z chorobą lub objawów występujących u dorosłych z pierwotnym włóknieniem szpiku (znanym także jako przewlekłe i idiopatyczne włóknienie szpiku), włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną, wyłącznie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 lub wysokiego, i • jeśli firma zapewni dostęp do ruksolitynibu z zniżką uzgodnioną w PAS (ang. <i>patient access scheme</i>).

1.2 Wyniki ankiety z grudnia 2015 roku wykorzystane w analizie ekonomicznej¹⁴

	0	1	2	3	4
U jakiego odsetka pacjentów ze splenomegalią w przebiegu mielofibrozy:					
wykonuje się splenektomię	■	■	■	■	■
wykonuje się naświetlanie śledziony	■	■	■	■	■
obserwuje się powikłania naczyniowe	■	■	■	■	■
Leki stosowane w leczeniu pacjentów z mielofibrzą:					
hydroksymocznik	■	■	■	■	■
anagrylid	■	■	■	■	■
prednizon	■	■	■	■	■
metyprednizolon	■	■	■	■	■
prednizolon	■	■	■	■	■
erytropoetyna	■	■	■	■	■
talidomid	■	■	■	■	■
lenalidomid	■	■	■	■	■
merkaptopuryna	■	■	■	■	■
tioguanina	■	■	■	■	■
danazol	■	■	■	■	■
peginterferon alfa-2a (Pegasys)	■	■	■	■	■
melfalan	■	■	■	■	■
kwas acetylosalicylowy	■	■	■	■	■
cytarabina (arabinozy cytozyny)	■	■	■	■	■
kolchicina	■	■	■	■	■
deferazyroks (Exjade)	■	■	■	■	■
kwas foliowy	■	■	■	■	■
Lysine acetylsalicylate – niesteroidowy lek przeciwzapalny	■	■	■	■	■

interferon alfa (Roferon-a)					
Ime					
U jakiego odsetka pacjentów z ostrą białaczką szpikową w przebiegu mielofibrozy wykonuje się przeszczep szpiku?					

Piśmiennictwo

¹ Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2009 Mar 26;113(13):2895-901.

² Barosi G, Bergamaschi G, Marchetti M, et al. JAK2 V617F mutational status predicts progression to large splenomegaly and leukemic transformation in primary myelofibrosis. *Blood*. 2007; 110(12):4030-4036.

³ www.clinicaltrials.gov/NCT00934544 [dostęp: 18.12.2015].

⁴ Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012 Mar 1;366(9):787-98.

⁵ Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012 Mar 1;366(9):799-807.

⁶ Dodatkowa opinia 4 ekspertów klinicznych uzyskana przez zleceniodawcę drogą mailową lub telefonicznie o liczbie porad ambulatoryjnych i hospitalizacji w zależności od odpowiedzi na leczenie (Eksperti:

⁷ Elliott MA, Chen MC, Silverstein MN, Tefferi A. Splenic irradiation for symptomatic splenomegaly associated with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol*. 1998 Nov;103(2):505-11.

⁸ Verstovsek S, Kantarjian HM, Estrov Z, Cortes JE, Thomas DA, Kadia T, Pierce S, Jabbour E, Borthakur G, Rumi E, Pungolino E, Morra E, Caramazza D, Cazzola M, Passamonti F. Long-term outcomes of 107 patients with myelofibrosis receiving JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib: survival advantage in comparison to matched historical controls. *Blood*. 2012 Aug 9;120(6):1202-9.

⁹ Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, Catalano JV, Deininger MW, Miller CB, Silver RT, Talpaz M, Winton EF, Harvey JH Jr, Arcasoy MO, Hexner EO, Lyons RM, Raza A, Vaddi K, Sun W, Peng W, Sandor V, Kantarjian H; COMFORT-I investigators. Efficacy, safety, and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 3-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica*. 2015 Apr;100(4):479-88.

¹⁰ Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, et al. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2010 Sep 16;363(12):1117-27.

¹¹ Uzupełnienie złożone do NICE przez zleceniodawcę. <https://www.nice.org.uk/guidance/TA289/documents/myelofibrosis-splenomegaly-symptoms-ruxolitinib-evaluation-report2> [dostęp: 02.12.2015].

¹² Report Evidence Review Group dla NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/TA289/documents/myelofibrosis-splenomegaly-symptoms-ruxolitinib-evidence-review-group-report2> [dostęp: 02.12.2015].

¹³ Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, Catalano JV, Deininger M, Miller C, Silver RT, Talpaz M, Winton EF, Harvey JH Jr, Arcasoy MO, Hexner E, Lyons RM, Paquette R, Raza A, Vaddi K, Erickson-Viitanen S, Sun W, Sandor V, Kantarjian HM. The clinical benefit of ruxolitinib across patient subgroups: analysis of a placebo-controlled, Phase III study in patients with myelofibrosis. *Br J Haematol*. 2013 May;161(4):508-16.

¹⁴ Wyniki ankiety skierowanej drogą elektroniczną do 4 ekspertów w grudniu 2015 roku:

¹⁵ [redacted] Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie. Analiza ekonomiczna. HealthQuest 2015.

¹⁶ Opinia uzyskana na spotkaniu ekspertów poprzedzonym ankietą (metoda Delphi panel) w dniu 22 czerwca 2012, Warszawa. Skład zespołu ekspertów: [REDACTED]

¹⁷ Załącznik 2 do Zarządzenia 81/2014/D50Z Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r.

¹⁸ Załącznik 4 do Zarządzenia 81/2014/D50Z Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r.

¹⁹ Vannucchi AM, Kantarjian HM, Kiladjian JJ, Gotlib J, Cervantes F, Mesa RA, Sarlis NJ, Peng W, Sandor V, Gopalakrishna P, Hmishi A, Stalbovskaya V, Gupta V, Harrison C, Verstovsek S; COMFORT investigators. A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase III trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. *Haematologica*. 2015 Sep;100(9):1139-45.

²⁰ Analiza złożona przez podmiot odpowiedzialny do NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/TA289/documents/myelofibrosis-splenomegaly-symptoms-ruxolitinib-novartis-pharmaceuticals2> [dostęp: 02.12.2015].

²¹ Roskell NS, Mendelson ET, Whalley D, Knight C. Using a condition-specific measure of patient-reported outcomes to derive utilities in myelofibrosis. *Value in Health* (2012) 15:4 (A224-A225).

²² Mesa RA, Shields A, Hare T, Erickson-Viitanen S, Sun W, Sarlis NJ, Sandor V, Levy RS, Verstovsek S. Progressive burden of myelofibrosis in untreated patients: assessment of patient-reported outcomes in patients randomized to placebo in the COMFORT-I study. *Leuk Res*. 2013 Aug;37(8):911-6.

²³ NICE. Ruxolitinib for disease-related splenomegaly or symptoms in adults with myelofibrosis. NICE technology appraisal guidance 289. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta289> [dostęp: 18.12.2015].

²⁴ Wyniki ankiety skierowanej drogą elektroniczną do 4 ekspertów w grudniu 2015 roku: [REDACTED]

²⁵ Supplement do Harrison 2012. JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for Myelofibrosis

<http://www.nejm.org/action/showSupplements?doi=10.1056%2FNEJMoa1110556&viewType=Popup&viewClass=Suppl> [dostęp 3.11.2015]

²⁶ National Institute for Health and Care Excellence. Final appraisal determination. Ruxolitinib for treating disease-related splenomegaly or symptoms in adults with myelofibrosis. <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TA-G490/documents/final-appraisal-determination-document> [dostęp 07.06.2016]