

**Ruksolitynib (Jakavi®) w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem oraz wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych**

**Analiza ekonomiczna**

Warszawa, 2022

#### Autorzy

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

#### Wkład pracy

[REDACTED] aktualizacja analizy o dane kosztowe  
[REDACTED] koncepcja analizy, zbieranie danych kosztowych, analiza danych, opracowanie kalkulatora, formułowanie wniosków, raport końcowy,  
[REDACTED] koncepcja analizy, kontrola wszystkich etapów,  
[REDACTED] kontrola wszystkich etapów

#### Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Novartis Poland Sp. z o.o. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

#### Dane kontaktowe

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

#### Zamawiający

Novartis Poland Sp. z o.o.  
ul. Marynarska 15  
02-674 Warszawa  
Tel: +48 22 375 48 88  
Fax: +48 22 375 47 00  
<https://www.novartis.pl>



# Spis treści

Spis treści.....	3
Wykaz skrótów i akronimów .....	5
Streszczenie .....	6
<b>1 Cel analizy.....</b>	<b>7</b>
<b>2 Metody .....</b>	<b>8</b>
2.1 Strategia i technika analityczna .....	8
2.2 Perspektywa analizy .....	8
2.3 Horyzont czasowy .....	8
2.4 Populacja .....	8
2.5 Komparator .....	9
2.6 Model .....	9
2.7 Parametry kliniczne.....	11
2.7.1 Dane dotyczące krzywych przeżycia .....	11
2.7.2 Przeżycie całkowite .....	12
2.7.3 Czas do zaprzestania leczenia ruksolitynibem .....	15
2.7.4 Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe .....	18
2.7.5 Działania niepożądane .....	19
2.8 Użyteczności stanu zdrowia .....	19
2.9 Koszty.....	21
2.9.1 Koszty ruksolitynibu .....	21
2.9.2 Koszt BAT .....	22
2.9.3 Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia .....	25
2.9.4 Koszt upustu krwi.....	26
2.9.5 Koszty działań niepożądanych .....	26
2.9.6 Koszty zdarzeń zakrzepowo-zatorowych .....	27
2.10 Analiza progowa .....	28
2.11 Analiza wrażliwości .....	28
2.12 Analiza probabilistyczna .....	30
2.13 Dyskontowanie .....	31
2.14 Walidacja .....	31
2.14.1 Walidacja wewnętrzna.....	31
2.14.2 Walidacja konwergencji .....	31
2.14.3 Walidacja zewnętrzna.....	32
<b>3 Wyniki.....</b>	<b>33</b>
3.1 Scenariusz podstawowy.....	33
3.2 Analiza wrażliwości .....	36
3.2.1 Analiza scenariuszowa .....	36

3.2.2	Analiza probabilistyczna .....	40
<b>4</b>	<b>Ograniczenia.....</b>	<b>45</b>
<b>5</b>	<b>Dyskusja .....</b>	<b>46</b>
<b>6</b>	<b>Wnioski.....</b>	<b>47</b>
<b>7</b>	<b>Aneks .....</b>	<b>48</b>
7.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych .....	48
7.2	Przegląd systematyczny użyteczności .....	53
7.3	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami.....	55
Spis rycin .....		58
Spis tabel .....		59
Bibliografia .....		61

## Wykaz skrótów i akronimów

AIC	informacyjne kryterium Akaikiego (ang. <i>Akaike information criterion</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BAT	najlepsza dostępna terapia (ang. <i>best available therapy</i> )
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza (ang. <i>bayesian information criterion</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EORTC-QLQ-C30	Kwestionariusz oceny jakości życia
EQ-5D-5L	Kwestionariusz <i>EuroQol 5-Dimension 5-Level</i>
GEMFIN	akronim rejestru pacjentów z czerwienicą prawdziwą
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i> )
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> )
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MAIC	porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji (ang. <i>Matching-Adjusted Indirect Comparisons</i> )
MF-8D	<i>Myelofibrosis 8 dimensions</i>
MF-SAF	kwestionariusz <i>Myelofibrosis-Symptom Assessment Form</i>
MLE	metoda największej wiarygodności (ang. <i>maximum likelihood estimation</i> )
MPN-SAF	kwestionariusz <i>Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
PL	program lekowy
QALY	rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality adjusted life year</i> )
RESPONSE	akronim badania ruksolitynibu w populacji ze splenomegalią
RESPONSE-2	akronim badania ruksolitynibu w populacji bez splenomegalii
■	■
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )

# Streszczenie

## Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej ruksolitynibu (Jakavi®) w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem oraz wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych w porównaniu z najlepszą dostępną terapią lub interferonem alfa.

## Metody

Analizę przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności (CUA). Wykorzystano zaadaptowany model Markova dostarczony przez zleceniodawcę. Efektywność kosztową ruksolitynibu porównano z efektywnością kosztową pegylowanego interferonu alfa-2a i najlepszą dostępną terapią (BAT).

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Główne źródło danych klinicznych stanowiły badania randomizowane RESPONSE i RESPONSE-2. Terapię ruksolitynibem porównano z BAT i pegylowanym interferonem alfa-2a na podstawie wyników porównanie pośredniego z dopasowaniem populacji (MAIC) między BAT (źródło - rejestr pacjentów) a ruksolitynibem (RESPONSE i RESPONSE-2).

W modelu uwzględniono koszt leku, programu lekowego (koszt podania leku, monitorowania efektów leczenia, diagnostyki), upustów krwi, zdarzeń sercowo-naczyniowych, porad poza PL, leczenia działań niepożądanych.

Użyteczności poszukiwano w ramach przeglądu systematycznego.

Model poddano walidacji. W ramach walidacji konwergencji wykonano przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących ruksolitynibu stosowanego w leczeniu czerwienicy prawdziwej.

Przeprowadzono jednoczynnikową analizę wrażliwości istotnych parametrów analizy oraz analizę probabilistyczną.

## Wyniki

[Redacted content]

## Wnioski

Terapia ruksolitynibem przynosi korzyści zdrowotne pacjentom z czerwienicą prawdziwą w porównaniu z dotychczas refundowanymi lekami stosowanymi w tym wskazaniu. Pozwala na ograniczenie uzależnienia od upustów krwi, zmniejszenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz wydłużenie przeżycia całkowitego.

[Redacted content]

# 1 Cel analizy

Celem analizy jest efektywności kosztowej ruksolitynibu (Jakavi®) w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem oraz wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych w porównaniu z najlepszą dostępną terapią lub interferonem alfa.

Tab. 1. Problem decyzyjny analizy ekonomicznej z uwzględnieniem schematu PICO.

<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci z czerwienicą prawdziwą rozpoznaną zgodnie z kryteriami Światowej Organizacji Zdrowia oraz stanem sprawności 0 - 2 wg ECOG, u których występuje oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem wg kryteriów <i>European LeukemiaNet</i> oraz wysokie ryzyko powikłań zakrzepowych definiowane jako wiek >60 roku życia lub przebycie epizodu zakrzepowego w przeszłości.
<b>Interwencja</b>	Ruksolitynib (Jakavi®)
<b>Komparator</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• najlepsza dostępna terapia (ang. <i>best available therapy</i>, BAT) definiowana jako brak terapii lub dostępne leki stosowane w monoterapii lub terapii skojarzonej w leczeniu czerwienicy prawdziwej lub jej objawów,</li> <li>• IFN-<math>\alpha</math></li> </ul>
<b>Wyniki</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efekty zdrowotne w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY)</li> <li>• Koszt leczenia</li> <li>• Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR)</li> </ul>



## 2 Metody

### 2.1 Strategia i technika analityczna

Terapia lekiem Jakavi® wiąże się z dodatkowymi efektami zdrowotnymi względem najlepszej dostępnej terapii, w tym interferonu alfa (AK 2021). Tym samym wykonano analizę kosztów-żyteczności (CUA), gdzie efekty zdrowotne były mierzone w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY). Wyniki CUA przedstawiono w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-żyteczności (ICUR).

### 2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami (MZ 2021) analizę ekonomiczną przeprowadzono z dwóch perspektyw: płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej, tj. NFZ i pacjenta. Ze względu na to, że nie zidentyfikowano znaczących kosztów po stronie pacjenta a leczenie chemioterapeutykami jest w pełni finansowane przyjęto, że wyniki z perspektywy płatnika są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej.

### 2.3 Horyzont czasowy

Czerwieńca prawdziwa jest chorobą przewlekłą. Terapia lekiem Jakavi® wiąże się z poprawą przeżycia pacjentów. Z tego względu analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym. Kohortę symulowano maksymalnie do 100. urodzin. Horyzont w modelu podzielono na cykle o długości 1 miesiąca. Zastosowano korektę połowy cyklu.

### 2.4 Populacja

Modelowaną populację będą stanowić pacjenci z czerwienicą prawdziwą i wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych, u których wykazano oporność lub nietolerancję na hydroksymocznik.

W programie lekowym wysokie ryzyko powikłań zakrzepowych zdefiniowano jako:

- wiek >60. r.ż.; lub
- przebycie epizodu zakrzepowego w przeszłości.

Szczegółowe kryteria włączenia opisano w projekcie programu lekowego zamieszczonym w aneksie analizy problemu decyzyjnego (APD 2021).

Wnioskowana populacja jest zgodna z populacją badań RESPONSE i RESPONSE-2.

W badaniu RESPONSE wzięli udział pacjenci ze splenomegalią, natomiast w badaniu RESPONSE-2 pacjenci bez splenomegalii.

W związku z kryteriami kwalifikacyjnymi do badań RESPONSE i RESPONSE-2 w modelu modelowano 2 kohorty:

- pacjentów ze splenomegalią
- pacjentów bez splenomegalii.

Charakterystykę pacjentów dla obu kohort zamieszczono w Tab. 2.

Tab. 2. Charakterystyka modelowanej populacji.

Parametr	Średnia (SD)	
	Pacjenci ze splenomegalią (według RESPONSE)	Pacjenci bez splenomegalii (według RESPONSE-2)
Wiek [lata]	63,74 (9,77)	62,8 (11,31)
Masa ciała [kg]	77,80 (15,83)	78,60 (14,59)
Odsetek mężczyzn	54,0%	52,7%

Efektywność w całej populacji pacjentów została oszacowana ważąc wyniki dla obu kohort udziałem w ogólnej populacji chorych. Zgodnie z danymi splenomegalia występuje u około ¼ pacjentów. Dane pochodziły z analizy przeprowadzonej w badaniu Alvarez-Larran 2021. Badanie to obejmowało 5 ośrodków z Hiszpanii (Europa) a palpacyjna ocena występowania splenomegalii dotyczyła 257 pacjentów. Dane z innych badań wskazują na konserwatywność przyjętego założenia. Tylko w badaniu z USA (REVEAL) stwierdzono niższy odsetek pacjentów ze splenomegalią potwierdzoną palpacyjnie.

Tab. 3. Odnalezione badania w populacji pacjentów z czerwienicą prawdziwą dot. rozpowszechnienia splenomegalii.

Badanie	Odsetek	Sposób badania splenomegalii	N
Marchioli 2013	42%	brak danych	N=358
Alvarez-Larran 2012	24,50%	badana palpacyjnie	N=257
Grunwald 2020 (REVEAL)	18,60%	badana palpacyjnie	N=973
van der Ree-Pellikaan 2019	37%	brak danych	N=150
Yacoub 2019	44%	badana palpacyjnie	N=50

## 2.5 Komparator

Terapię ruksolitynibem porównano z interferonem alfa-2a oraz najlepszą dostępną terapią (BAT). Spośród interferonów obecnie dla pacjentów z czerwienicą prawdziwą jest refundowany pegylowany interferon alfa-2a. Stąd też koszt terapii interferonem oszacowano jako koszt leczenia pegylowanym interferonem alfa-2a. Strukturę BAT określono na podstawie opinii ekspertów klinicznych. Wykorzystano opinię ekspertów klinicznych z uwagi na brak opublikowanych danych dotyczących stosowania poszczególnych terapii w polskiej populacji chorych na czerwienicę prawdziwą. Strukturę BAT opisano w rozdziale 2.9.2

## 2.6 Model

Analizę wykonano na podstawie modelu zaimplementowanego w programie Microsoft Excel dostarczonego przez wnioskodawcę.

Zastosowany model jest modelem typu *partitioned survival*, tj. czas przebywania pacjenta w stanach zdrowia określono na podstawie krzywych przeżycia. Wybrany typ modelu pozwala

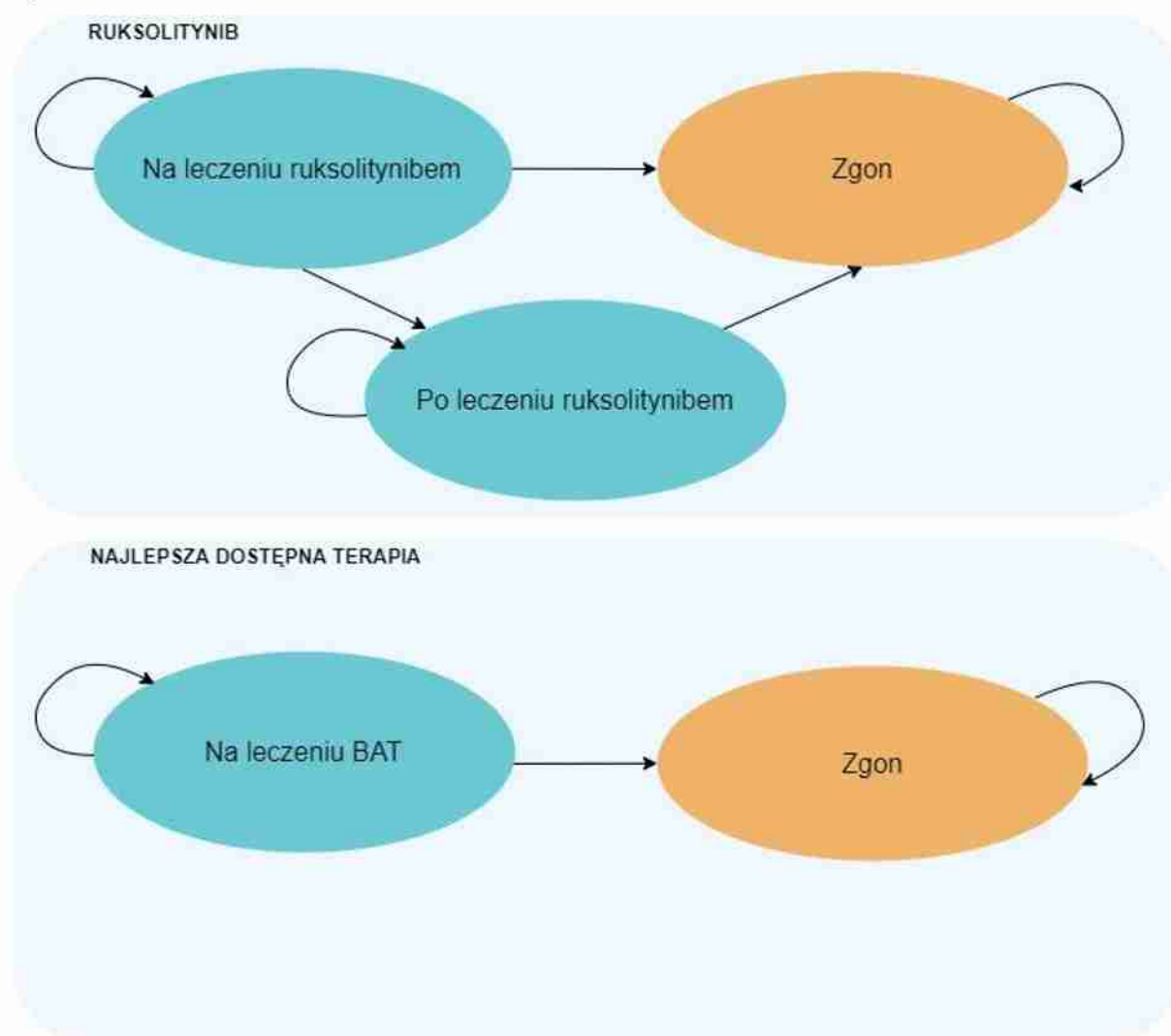
na właściwe modelowanie przebiegu czerwienicy prawdziwej i odpowiada danym zbieranym w czasie trwania badań RESPONSE i RESPONSE-2, będących głównym źródłem danych o skuteczności ruksolitynibu.

W modelu wyróżniono:

- 3 stany zdrowia dla pacjentów leczonych ruksolitynibem:
  - na leczeniu ruksolitynibem;
  - po leczeniu ruksolitynibem (pacjenci żyjący po zaprzestaniu terapii ruksolitynibem i rozpoczynający leczenie BAT);
  - zgon;
- 2 stany zdrowia dla pacjentów leczonych BAT:
  - na leczeniu BAT;
  - zgon.

Możliwości przechodzenia pomiędzy stanami zdrowia ilustruje rycinia poniżej.

Ryc. 1. Struktura modelu.



Pacjenci w stanie zdrowia po leczeniu ruksolitynibem otrzymują leczenie BAT a tym samym dotyczą ich te same koszty i użyteczności jak pacjentów z ramienia BAT.

Do określenia proporcji pacjentów będących w opisanych stanach zdrowia wykorzystano następujące krzywe przeżycia:

- krzywą przeżycia całkowitego (OS), pozwalającą na określenie odsetka żyjących pacjentów;
- krzywą przeżycia dla czasu na leczeniu ruksolitynibem, pozwalającą na określenie odsetka pacjentów żyjących leczonych ruksolitynibem.

Model zakłada, że pacjenci po zakończeniu leczenia ruksolitynibem nie mogą w przyszłości rozpocząć ponownie leczenia lekiem Jakavi®. Takie założenie jest zgodne z praktyką kliniczną i zapisami programu lekowego.

Ponadto w modelu uwzględniono występowanie takich zdarzeń jak:

- zdarzenia zakrzepowo-zatorowe;
- działania niepożądane.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe nie były modelowane jako osobny stan zdrowia, gdyż dane dotyczące przeżycia całkowitego uwzględniały wpływ tych zdarzeń na prawdopodobieństwo zgonu w modelowanej populacji.

Transformacja do ostrej białaczki szpikowej oraz mielofibrozy nie była uwzględniona w niniejszej analizie efektywności kosztowej. Taka decyzja wynikała z małej częstości takich zdarzeń. Ponadto takie zdarzenia występują najczęściej po długim czasie od rozpoznania stąd też dane z badania RESPONSE nie pozwalają ocenić częstości tego zdarzenia w ramieniu BAT. Większość pacjentów leczonych początkowo BAT skorzystała z możliwości przejścia na terapię ruksolitynibu. Stąd też, nie jest możliwe określenie różnicy między ruksolitynibem a BAT pod względem częstości występowania ostrej białaczki szpikowej oraz transformacji do mielofibrozy.

## 2.7 Parametry kliniczne

### 2.7.1 Dane dotyczące krzywych przeżycia

Odsetek pacjentów w każdym cyklu modelu dla ramienia BAT (stan zdrowia: leczenie BAT) został określony na podstawie przeżycia całkowitego. Przeżycie całkowite dla BAT oszacowanego na podstawie danych pacjentów rejestru GEMFIN, którzy zostali dopasowani tak by grupa ta odpowiadała charakterystyce pacjentów badania RESPONSE (tydzień 256) dla pacjentów ze splenomegalią i RESPONSE-2 (tydzień 80) dla pacjentów bez splenomegalii.

Dla ramienia ruksolitynibu odsetek pacjentów na leczeniu ruksolitynibem, po leczeniu ruksolitynibem oraz zmarłych w każdym cyklu modelu został określony na podstawie:

- krzywej przeżycia dla czasu do zaprzestania leczenia ruksolitynibem:
  - z badania RESPONSE dla pacjentów ze splenomegalią;
  - z badania RESPONSE-2 dla pacjentów bez splenomegalii;
- oraz HR dla OS względem BAT.

Dane dla czasu do zaprzestania leczenia ruksolitynibem pochodziły z badania RESPONSE z datą odcięcia 256 tygodni oraz z badania RESPONSE-2 z datą odcięcia 156 tygodni.

Badania RESPONSE i RESPONSE-2 oraz rejestr GEMFIN miały krótszy horyzont czasowy niż model (dożywotni) stąd też wystąpiła konieczność ekstrapolacji danych z obserwacji. Proces ekstrapolacji przebiegał zgodnie z wytycznymi NICE DSU (DSU 14). Do danych z badania dopasowano krzywe przeżycia o różnym rozkładzie. Obliczono parametry statystyczne oceniające dopasowanie krzywych, tj. informacyjne kryterium Akaikego (AIC), Bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza (BIC). Zgodnie z wytycznymi DSU przy wyborze rozkładu brano pod uwagę:

- parametry AIC i BIC wskazujące na dopasowanie krzywych;
- ocenę wizualną krzywej w porównaniu z obserwowaną krzywą Kaplana-Meiera;
- kliniczne prawdopodobieństwo oszacowanego przebiegu krzywej przeżycia.

Biorąc pod uwagę ostatni punkt w modelu wykonano następujące założenie:

- oszacowana śmiertelność w cyklu nie mogła być mniejsza niż śmiertelności populacji generalnej (wartości przyjęto za danymi GUS z 2019 roku (GUS 2019) z uwagi na występowanie pandemii COVID-19 a przez to zwiększonymi dla 2020 roku prawdopodobieństwami zgonu. Wartości z 2020 roku przyjęto w ramach scenariusza analizy wrażliwości (GUS 2020)).

## 2.7.2 Przeżycie całkowite

Krzywa przeżycia całkowitego dla BAT była ekstrapolowana na podstawie danych z rejestru GEMFIN. Dotyczyła pacjentów z rejestru GEMFIN dopasowanych do charakterystyki badania RESPONSE (pacjenci ze splenomegalią) i RESPONSE-2 (pacjenci bez splenomegalii). W niniejszym modelu krzywą przeżycia całkowitego dla ruksolitynibu wyznaczono w oparciu o HR względem BAT, stąd też do ekstrapolacji danych wykorzystano tylko rozkłady zakładające proporcjonalność hazardu, tj. rozkład wykładniczy, Weibulla oraz Gompertza. Modele nieproporcjonalnego hazardu nie były brane pod uwagę.

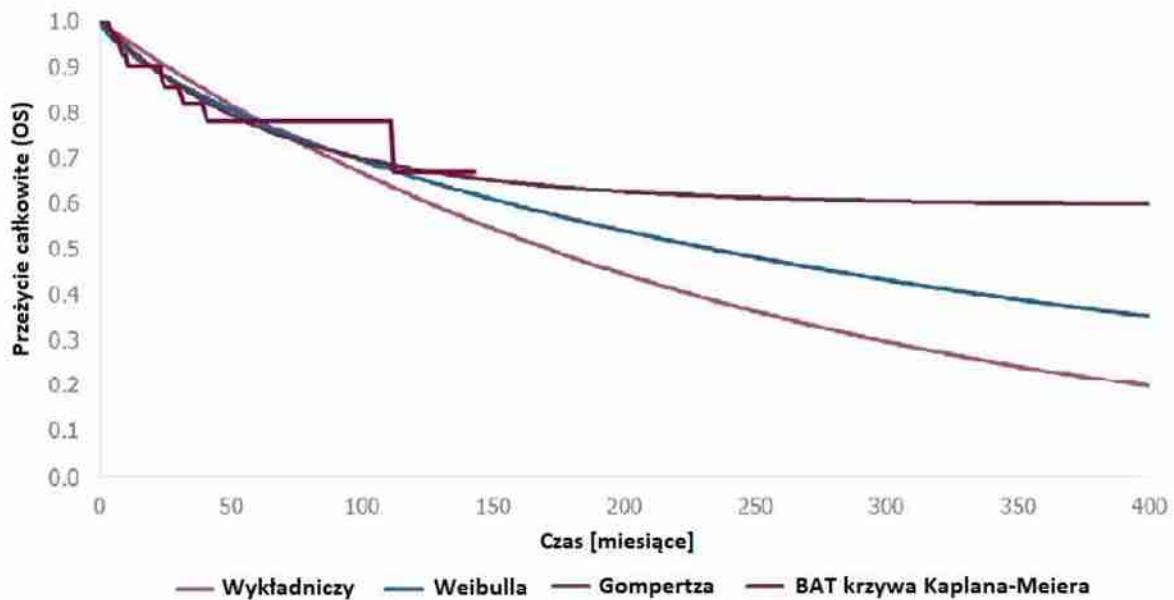
W poniższej tabeli przedstawiono wartości AIC i BIC dla wyznaczonych krzywych przeżycia.

Tab. 4. Dopasowanie ekstrapolowanych krzywych przeżycia całkowitego do danych dla BAT.

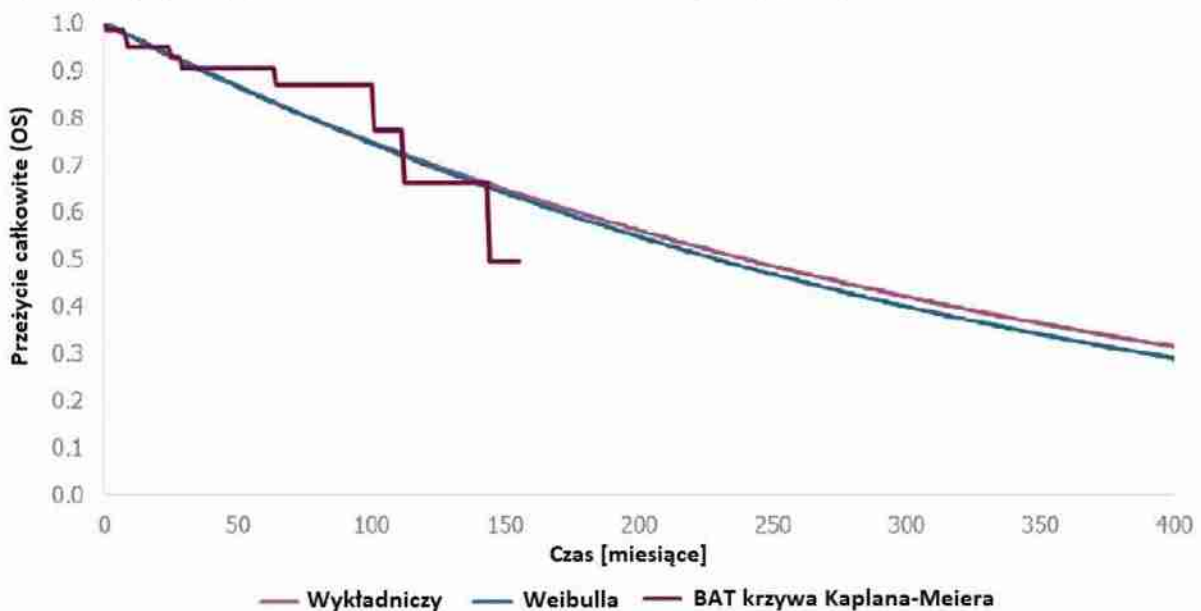
Rozkład	Populacja zgodna z populacją badania RESPONSE		Populacja zgodna z populacją badania RESPONSE-2	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	223,42	225,88	138,97	141,21
Weibulla	223,44	228,37	140,95	145,42
Gompertza	223,28	228,21	-	-

Mniejsza wartość AIC i BIC świadczy o lepszym dopasowaniu. W przypadku populacji zgodnej z populacją badania RESPONSE-2 rozkład Gompertza nie był zbieżny podczas parametryzacji i z tego względu nie jest dostępny w modelu.

Ryc. 2. Przeżycie całkowite dla pacjentów leczonych BAT (z rejestru GEMFIN) o charakterystyce zgodnej z populacją badania RESPONSE wraz z ekstrapolacją danych.



Ryc. 3. Przeżycie całkowite dla pacjentów leczonych BAT (z rejestru GEMFIN) o charakterystyce zgodnej z populacją badania RESPONSE-2 wraz z ekstrapolacją danych.



Wartości AIC i BIC dla wykonanych ekstrapolacji wskazują, że najlepiej dopasowanym rozkładem jest rozkład wykładniczy zarówno dla populacji zbieżnej z populacją badania RESPONSE jak i populacji zbieżnej z populacją badania RESPONSE-2.

Dopasowany rozkład wykładniczy jest również klinicznie prawdopodobny dla populacji badania RESPONSE (średnie OS wynoszące 15,2 lat), co potwierdzili autorzy modelu po konsultacji z klinicystą.

Stąd też rozkład wykładniczy został wykorzystany w scenariuszu podstawowym analizy dla obu populacji. Przewidywane średnie przeżycie całkowite dla pacjentów badania RESPONSE-2 modelowane zgodnie z rozkładem wykładniczym wyniosło 17,6 lat i było wyższe niż dla

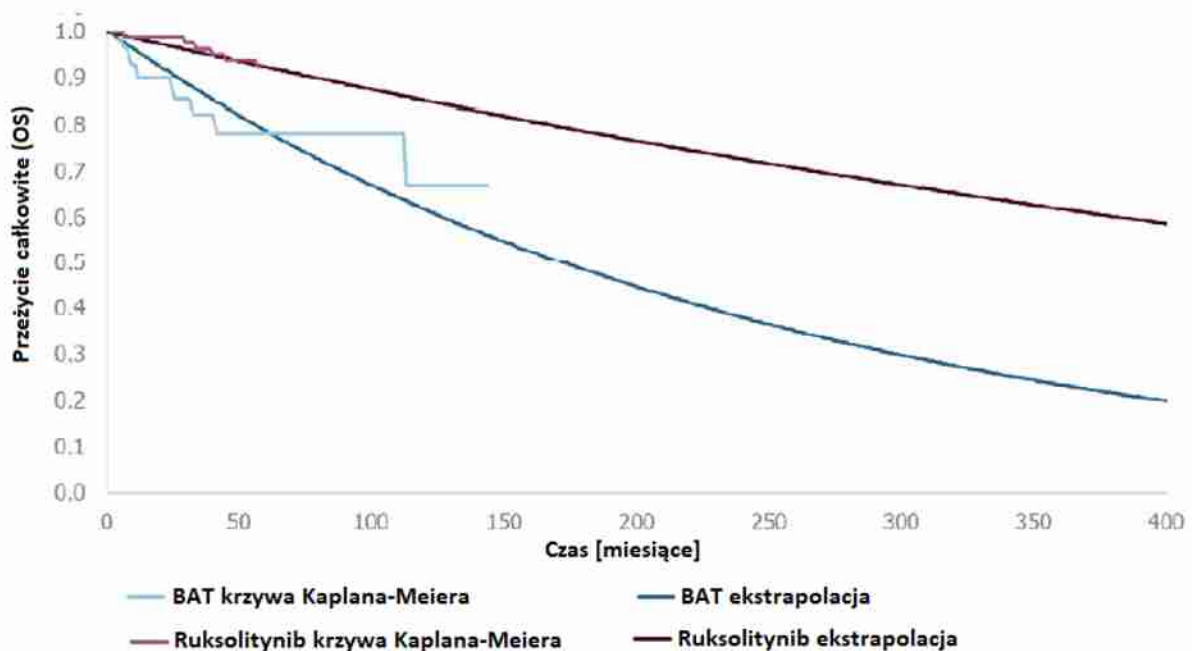
populacji badania RESPONSE. Zgodnie z opinią klinicysty recenzującego model nie jest to niespodziewane, że pacjenci ze splenomegalią (RESPONSE) mają gorsze przeżycie całkowite w porównaniu z pacjentami bez splenomegalii (RESPONSE-2). Może to być spowodowane dodatkowym obciążeniem objawami splenomegalii oraz zmniejszonym czasem do transformacji do mielofibrozy lub ostrej białaczki szpikowej.

W ramach analizy wrażliwości analizowano scenariusze z zastosowaniem innego rozkładu dla przeżycia całkowitego.

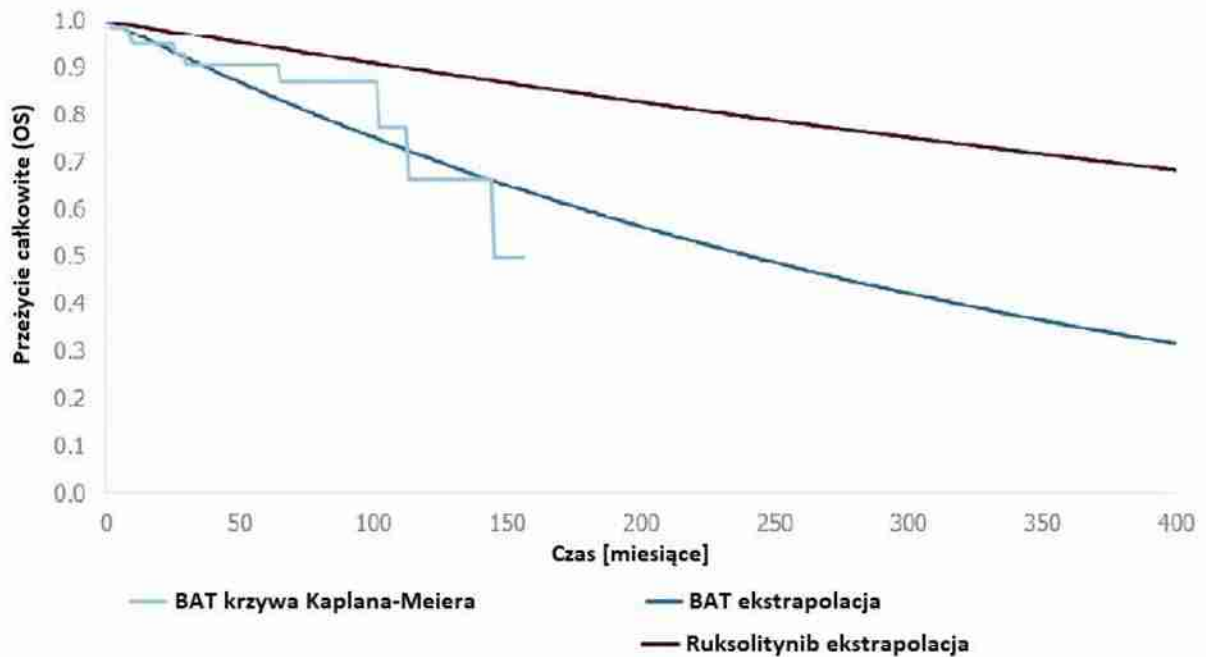
Przeżycie całkowite dla ruksolitynibu określono na podstawie wartości HR dla ruksolitynibu względem BAT. Oszacowane HR pochodziło z MAIC dla ruksolitynibu względem BAT z rejestru GEMFIN dla populacji zbieżnej z populacją badania RESPONSE. Nie było możliwe wyznaczenie HR względem BAT dla badania RESPONSE-2 z uwagi na brak zgonów w ramieniu ruksolitynibu przed 80. tygodniem badania. Z tego względu założono, że ruksolitynib w takim samym stopniu poprawia przeżycie względem BAT jak oszacowano dla populacji badania RESPONSE.

Krzywe przeżycia całkowitego przyjęte w scenariuszu podstawowym dla ruksolitynibu przedstawiono na Ryc. 4 i Ryc. 5.

Ryc. 4. Przeżycie całkowite dla BAT z badania RESPONSE (rozkład wykładniczy) oraz dla ruksolitynibu (na podstawie wartości HR względem BAT).



Ryc. 5. Przeżycie całkowite dla BAT z badania RESPONSE-2 (rozkład wykładniczy) oraz dla ruksolitynibu (na podstawie wartości HR względem BAT).



W tabeli poniżej zamieszczono średni czas przeżycia całkowitego oszacowany przy założeniach scenariusza podstawowego.


Ograniczeniem MAIC jest czas trwania obserwacji w badaniu RESPONSE, który jest krótszy niż w rejestrze GEMFIN. Aby sprawdzić niepewność oszacowań dotyczących porównania BAT vs ruksolitynib w długim horyzoncie wykonano kilka scenariuszy analiz wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości analizowano konserwatywny scenariusz zakładający HR wynoszący 1 (brak różnic skuteczności) po zakończeniu okresu obserwacyjnego badania, tj. od 256 tygodnia dla populacji badania RESPONSE i od 156 tygodnia dla populacji badania RESPONSE-2.

### 2.7.3 Czas do zaprzestania leczenia ruksolitynibem

Czas przebywania w stanie na leczeniu ruksolitynibem został określony na podstawie krzywej przeżycia dla czasu do zaprzestania leczenia ruksolitynibem z badania RESPONSE (do 256 tygodnia) i RESPONSE-2 (do 156 tygodnia).

Metodologia ekstrapolacji danych była taka sama jak w przypadku przeżycia całkowitego.

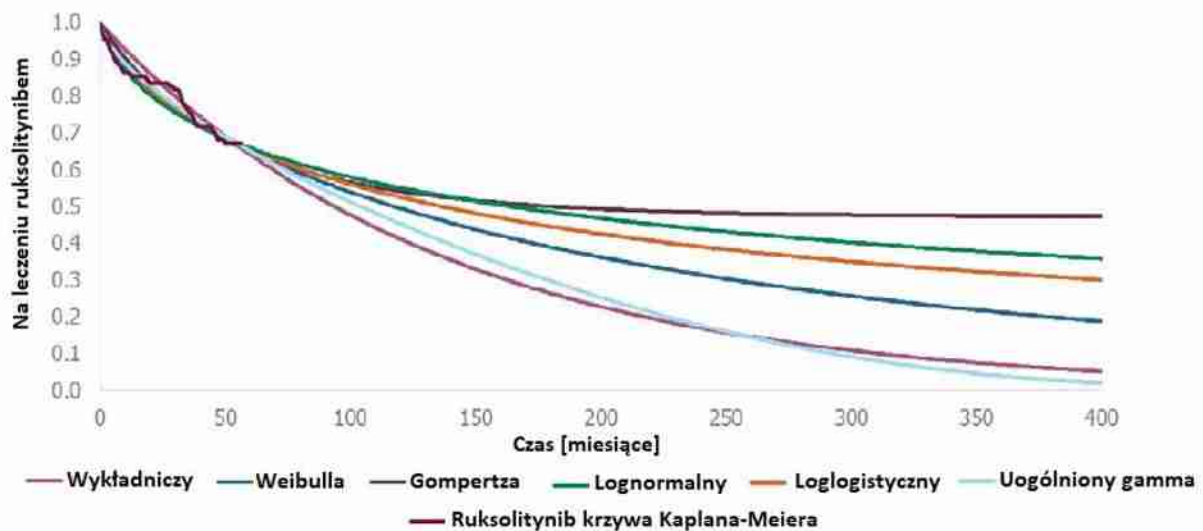
Wartości AIC i BIC dla dopasowanych rozkładów zamieszczono w Tab. 6



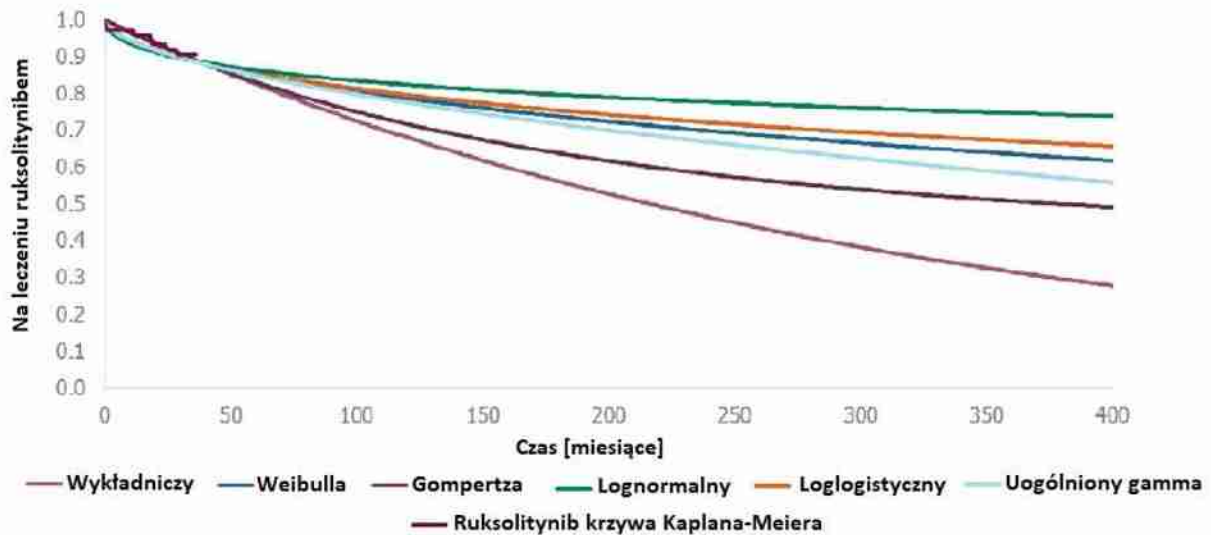
Tab. 6. Dopasowanie ekstrapolowanych krzywych przeżycia dla czasu do zaprzestania leczenia ruksolitynibem.

Rozkład	Populacja zgodna z populacją badania RESPONSE		Populacja zgodna z populacją badania RESPONSE-2	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	562,67	565,37	149,87	152,17
Weibulla	559,59	564,99	148,54	153,15
Gompertza	562,58	567,98	151,85	156,46
Loglogistyczny	560,10	565,50	148,76	153,37
Lognormalny	560,98	566,38	150,02	154,63
Uogólniony gamma	561,34	569,44	150,33	157,24

Ryc. 6. Krzywa przeżycia dla czasu do zaprzestania leczenia ruksolitynibem z badania RESPONSE wraz z ekstrapolacją.



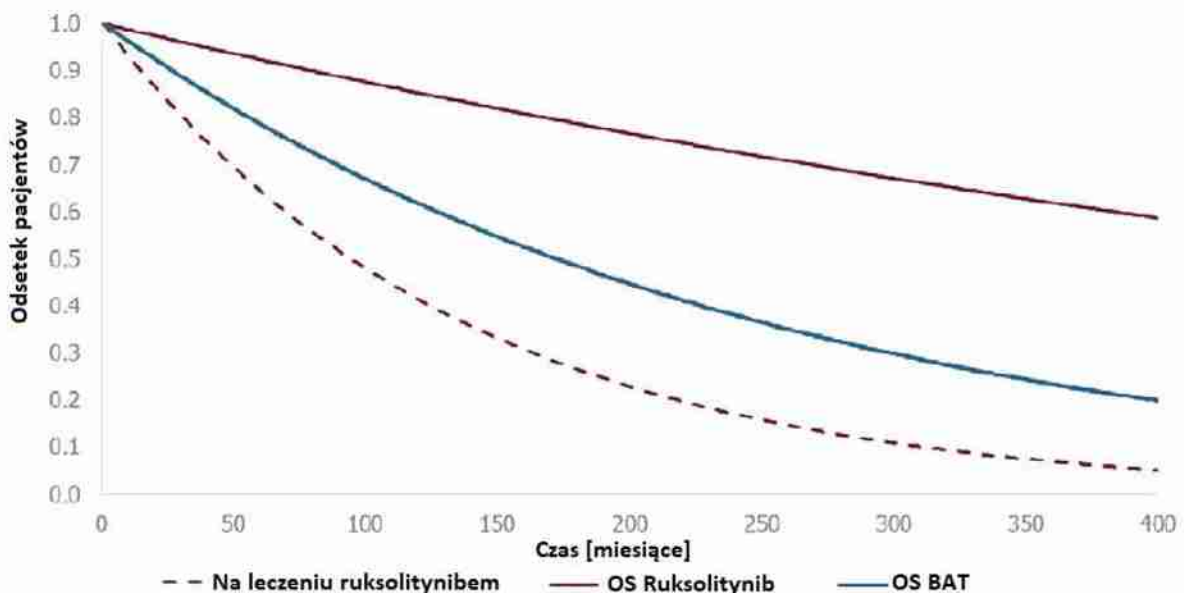
Ryc. 7. Krzywa przeżycia dla czasu do zaprzestania leczenia ruksolitynibem z badania RESPONSE-2 wraz z ekstrapolacją.



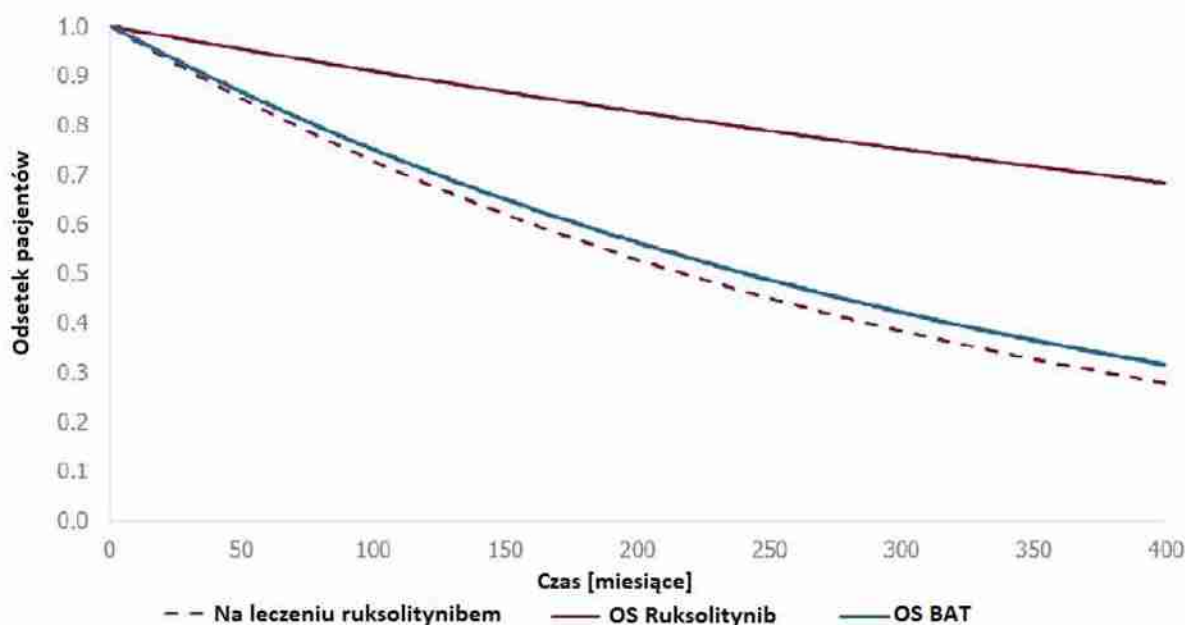
Dla populacji badania RESPONSE najlepiej dopasowanym rozkładem biorąc pod uwagę wartość AIC i BIC jest rozkład Weibulla. Dla populacji badania RESPONSE-2 wartość AIC wskazuje na rozkład Weibulla a BIC na rozkład wykładniczy. Po wizualnej ocenie przebiegu krzywych oraz po porównaniu z krzywymi dla OS, stwierdzono, że krzywe o rozkładzie Weibulla mogą przeszacowywać czas na leczeniu ruksolitynibem. Biorąc pod uwagę powyższe oraz to, że wartości AIC/BIC nie różniły się znacząco między rozkładem Weibulla a wykładniczym uznano, że rozkład wykładniczy będzie odpowiedni do ekstrapolacji danych o czasie na leczeniu ruksolitynibem. Rozkład wykładniczy szacuje krótszy i bardziej prawdopodobny czas na leczeniu ruksolitynibem. W ramach analizy wrażliwości testowano rozkład Weibulla.

Na Ryc. 8 i Ryc. 9 zestawiono krzywe przeżycia dla OS i czasu leczenia na ruksolitynibie.

Ryc. 8. Krzywa przeżycia dla OS i czasu leczenia na ruksolitynibie dla populacji badania RESPONSE.



Ryc. 9. Krzywa przeżycia dla OS i czasu leczenia na ruksolitynibie dla populacji badania RESPONSE-2.



## 2.7.4 Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

U osób z czerwienicą prawdziwą obserwuje się podwyższone ryzyko zakrzepowo-zatorowe. W modelu zdarzenia zakrzepowo-zatorowe były modelowane na podstawie danych z badania RESPONSE. Dane z badania RESPONSE -2 nie były dostępne. Analiza danych z 256 tygodni badania RESPONSE wykazała większe ryzyko zdarzeń w grupie leczonej BAT. W ramieniu ruksolitynibu zdarzenie wystąpiło u 5 pacjentów, co daje częstość na poziomie 1,2 na 100 pacjentolat. Częstość została przeszacowana na prawdopodobieństwo zdarzenia w cyklu (0,0010). W ramieniu BAT wystąpiło 7 zdarzeń u 6 pacjentów, co pozwala oszacować częstość na 8,2 zdarzeń na 100 pacjentolat i prawdopodobieństwo w cyklu na 0,0068. Różnica w częstości wynika z czasu trwania ekspozycji. Wszystkie zdarzenia w ramieniu BAT wystąpiły w pierwszych 32 tygodniach badania, czyli przed możliwością przejścia (*cross-over*) na leczenie ruksolitynibem. Po 32 tygodniu większość pacjentów z ramienia BAT (85,7%) rozpoczęła leczenie ruksolitynibem.

W modelu założono stałe ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych zgodnie z oszacowanym powyżej prawdopodobieństwem.

Tab. 7. Prawdopodobieństwo zdarzeń zakrzepowo-zatorowych na podstawie danych z badania RESPONSE.

Interwencja	Prawdopodobieństwo zdarzenia zakrzepowo-zatorowego w cyklu
Ruksolitynib	0,0010
BAT	0,0068

## 2.7.5 Działania niepożądane

W modelu uwzględniono działania niepożądane 3. lub 4. Stopnia (Tab. 8). Dane dotyczące odsetka pacjentów z działaniami niepożądanymi w trakcie leczenia pochodziły z okresu 32 tygodni, tj. z okresu przed momentem umożliwienia pacjentom *cross-over* w badaniach RESPONSE. W modelu założono, że działanie niepożądane występuje u pacjenta raz w ciągu 32 tygodni (1 zdarzenie na 32 tygodnie = 0,14 zdarzenia na cykl). Ponadto założono, że działania niepożądane występują w okresie leczenia.

Tab. 8. Odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi 3. lub 4. stopnia.

Działanie niepożądane	Ruksolitynib	BAT
Ból głowy	0,0%	0,9%
Biegunka	0,0%	2,7%
Zmęczenie	0,9%	3,6%
Wysypka	0,9%	0,0%
Skurcze mięśni	2,7%	0,0%
Duszność	0,9%	0,0%
Ból brzucha	1,8%	0,0%
Astenia	1,8%	0,0%
Anemia	5,4%	3,6%
Trombocytopenia	16,4%	18,0%
Limfopenia	0,9%	1,8%
Leukopenia	0,9%	0,9%
Neutropenia	0,0%	0,9%

## 2.8 Użyteczności stanu zdrowia

Użyteczności stanów zdrowia poszukiwano w ramach przeglądu zgodnie z wytycznymi AOT-MiT (ATOMiT 2016).

Nie odnaleziono publikacji zawierających użyteczności dla stanów zdrowia występujących w modelu. W niniejszej analizie wykorzystano zestaw użyteczności oszacowany przez autorów modelu. Zestaw ten został również wykorzystany w modelu złożonym do szkockiej agencji HTA (SMC 2019).

Do utworzenia zestawu użyteczności do modelu wykorzystano dane dotyczące jakości życia z badań RESPONSE i RESPONSE-2.

Jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w badaniu RESPONSE, MPN-SAF (*Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form*) w badaniach RESPONSE i RESPONSE-2, EQ-5D-5L (*EuroQol 5-Dimension 5-Level*) w badaniu RESPONSE-2.

W modelu założono, że różnice w użyteczności stanów zdrowia będą zależały od stosowanego leczenia. Pacjenci po zaprzestaniu leczenia ruksolitynibem rozpoczynają leczenie BAT. Stąd też użyteczność ich stanu zdrowia była taka sama jak użyteczność stanu zdrowia pacjentów ramienia BAT.

Użyteczność stanu zdrowia w scenariuszu podstawowym wyznaczono za pomocą zmapowanych użyteczności (MF-8D) na podstawie wyników EORTC-QLQ-C30 oraz MF-SAF

(*Myelofibrosis-Symptom Assessment Form*). Takie podejście wynikało z obaw związanych z wykorzystaniem EQ-5D i EORTC QLQ-C30 w kontekście odpowiedniego ujęcia wpływu kluczowych objawów na jakość życia pacjentów z czerwienicą prawdziwą, mielofibrozą. Objawy mielofibrozy są zbliżone do objawów w przebiegu czerwienicy prawdziwej. Analizy psychometryczne wskazały na wątpliwości co do prawidłowego funkcjonowania EQ-5D i EORTC-QLQ-C30 w populacji pacjentów z mielofibrozą (Rafia 2015, Mukuria 2015).

MF-8D zawiera osiem domen, które dotyczą kluczowych objawów choroby wpływających na jakość życia pacjentów z mielofibrozą:

- trzy domeny z kwestionariusza EORTC-QLQ-C30:
  - funkcjonowanie fizyczne (możliwość spacerów);
  - funkcjonowanie emocjonalne;
  - zmęczenie;
- pięć domen z kwestionariusza MF-SAF:
  - ból podżebrowy po stronie lewej;
  - dyskomfort w obrębie jamy brzusznej;
  - nocne poty;
  - wysypka i swędzenie;
  - ból kości lub mięśni.

MF-8D w adekwatny sposób uwzględnia kluczowe objawy wpływające na jakość życia pacjentów z czerwienicą prawdziwą z uwagi na podobieństwo objawów czerwienicy prawdziwej do objawów mielofibrozy. Podczas gdy MF-8D było stworzone wykorzystując wyniki kwestionariusza MF-SAF w badaniu RESPONSE zbierano dane używając kwestionariusza MPN-SAF. Aczkolwiek te dwa kwestionariusze są uważane za bardzo podobne stąd też uznano, że wyniki MPN-SAF mogą zostać wykorzystane zamiast MF-SAF do kalkulacji MF-8D zakładając:

- „ból podżebrowy po stronie lewej” kwestionariusza MF-SAF będzie odpowiadał „bólowi brzucha” z kwestionariusza MPN-SAF;
- „ból kości lub mięśni” kwestionariusza MF-SAF będzie odpowiadał „bólowi kości” z kwestionariusza MPN-SAF.

Wyniki kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 i MPN-SAF z badania RESPONSE (32. tydzień) dla ruksolitynibu i BAT pozwoliły na określenie użyteczności w zależności od stosowanego leczenia. Testowano różne modele statystyczne oraz wagi do mapowania. W niniejszej analizie do mapowania zastosowano model zgodny z metodą największej wiarygodności (MLE) z efektami losowymi oraz metodę równych wag. Oszacowane tą metodą wartości użyteczności zamieszczono w Tab. 9.

Z uwagi na ograniczenia EQ-5D w ocenie jakości życia pacjentów z czerwienicą prawdziwą użyteczności wyznaczone metodą EQ-5D wykorzystano w analizie wrażliwości.

Tab. 9. Użyteczności stanów zdrowia.

Scenariusz	Stan zdrowia	
	Leczenie ruksolitynibem	Leczenie BAT
Scenariusz podstawowy	0,890	0,782
Analiza wrażliwości: wyznaczone za pomocą EQ-5D	0,830	0,750

Nie uwzględniono dodatkowego spadku użyteczności związanego z wystąpieniem działań niepożądanych. Uznano, że spadek użyteczności związany z działaniami niepożądanymi został uwzględniony w oszacowanej użyteczności dla pacjentów leczonych ruksolitynibem i BAT. Z analizy nie wykluczano pacjentów z działaniami niepożądanymi.

Ze względu na rzadki charakter zdarzeń zakrzepowo-zatorowych uznano, że użyteczności z badania RESPONSE mogą nie uwzględniać w odpowiedni sposób informacji o spadku użyteczności związanej z tymi zdarzeniami. Z tego względu dla tych zdarzeń oddzielnie uwzględniono spadek użyteczności.

Spadek użyteczności spowodowany zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi określono na podstawie informacji z badań Sullivan 2005 i Sullivan 2006 (Tab. 10).

Tab. 10. Zmniejszenie użyteczności związane ze zdarzeniem zakrzepowo-zatorowym.

Zdarzenie	Spadek użyteczności	Źródło
Zawał serca	-0,0409	Sullivan 2005 (udar niedokrwieny), Sullivan 2006
Zakrzepica żył głębokich	-0,0380	
Zatorowość płucna	-0,0198	
Udar niedokrwieny	-0,0483	
Średnia dla zdarzenia zakrzepowo-zatorowego	-0,0368	Średnia arytmetyczna z uwagi na brak danych o charakterze zdarzenia zakrzepowo-zatorowego

## 2.9 Koszty

### 2.9.1 Koszty ruksolitynibu

Obecnie lek Jakavi® zawierający ruksolitynib jest refundowany w ramach programu lekowego B.81.



Tab. 11. Koszt ruksolitynibu.

Lek	Cena zbytu netto [zł]	Cena urzędowa [zł]	Cena hurtowa [zł]		
Jakavi®, tabl., 5 mg, 56 tab.	6 028,13	6 510,38	6 835,90		
Jakavi®, tabl., 10 mg, 56 tab.	12 056,25	13 020,75	13 671,79		
Jakavi®, tabl., 15 mg, 56 tab.	12 056,25	13 020,75	13 671,79		
Jakavi®, tabl., 20 mg, 56 tab.	12 056,25	13 020,75	13 671,79		

Intensywność dawki określono na podstawie danych z badania RESPONSE (dane niepublikowane przekazane przez wnioskodawcę w modelu ekonomicznym).

[Redacted]

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

## 2.9.2 Koszt BAT

Zgodnie z informacjami od ekspertów klinicznych w ramach BAT w Polsce stosowane są następujące leki:

- hydroksymocznik;
- pegylowany interferon alfa-2a;
- anagrelid;
- busulfan;
- fosfor radioaktywny.

Strukturę BAT określili eksperci kliniczni w ramach ankiety. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

### Hydroksymocznik

Koszt terapii hydroksymocznikiem oszacowano w oparciu o koszt mg leku na podstawie najnowszego sprawozdania NFZ (NFZ 2022, dane za marzec 2022). Średnią dawkę oszacowano jako wartość środkową zakresu (0,5-2 g/dzień) podanego w wytycznych klinicznych PTOK 2020.

Tab. 14. Koszt i dawka hydroksymocznika (według NFZ 2022 i PTOK 2020).

Koszt mg leku [zł]	Średnia dawka leku [mg]
0,001338949	1 250

### Pegylowany interferon alfa-2a

Pegylowany interferon alfa-2a jest refundowany dla pacjentów z czerwienicą prawdziwą w ramach chemioterapii. Ponadto pegylowany interferon alfa-2a jest refundowany w innym wskazaniu w ramach programu lekowego. Cena zbytu netto oraz limit nie różnią się między oboma sposobami refundacji (MZ 2022). Przetargi nie precyzują czy leki będą wykorzystywane w ramach programu lekowego czy chemioterapii (IHIT 2021). Nie są dostępne dane



o liczbie zrefundowanych jednostek leku w ramach katalogu chemioterapii. Stąd też w szacowaniu kosztu leku brano pod uwagę dane z obwieszczenia MZ oraz dane DGL o kwocie refundacji w ramach programów lekowych (DGL 2021) i liczbie zrefundowanych jednostek leku w ramach programów lekowych (Uchwała 2022). Dane uwzględnione w niniejszej analizie zamieszczono w Tab. 16. Zgodnie z wytycznymi stosuje się dawki w zakresie od 45 do 180 µg raz na tydzień (PTOK 2020). Dane z rejestru wskazują, że najczęściej stosowaną dawką jest 90 µg/tydzień (Lindgren 2018). Koszt pojedynczej dawki 90 µg/tydzień oszacowano na podstawie danych z obwieszczenia MZ, choć dane NFZ o refundacji w PL wskazują na niższy koszt leku za µg. Nie ma jednak potwierdzenia, że taka cena będzie obowiązywała również w refundacji w ramach chemioterapii, stąd zdecydowano się uwzględnić ceny zamieszczone w obwieszczeniu MZ (Tab. 16).

Tab. 15. Koszt peginterferonu alfa-2a zgodnie z obwieszczeniem MZ (MZ 2022).

Lek	Limit [zł]	Koszt jednostki (µg) według obwieszczenia [zł]
Pegasys, 135 µg/0,5 ml, 0,5 ml, 1 ampułkostrzykawka	561,53	4,1595
Pegasys, 180 µg/0,5 ml, 0,5 ml, 1 ampułkostrzykawka	743,39	4,1299
Pegasys, 90 µg/0,5 ml, 0,5 ml, 1 ampułkostrzykawka	365,74	4,0638

Tab. 16. Koszt peginterferonu alfa-2a według danych DGL 2021 i Uchwała 2022.

Lek	Koszt leków w PL w 2021 [zł]	Liczba zrefundowanych jednostek (µg)	Koszt jednostki (µg) według danych NFZ [zł]	Koszt 90 µg [zł]
Pegasys, 135 µg/0,5 ml, 0,5 ml, 1 ampułkostrzykawka	41 548,57	-	-	-
Pegasys, 180 µg/0,5 ml, 0,5 ml, 1 ampułkostrzykawka	714 079,22	-	-	-
Pegasys, 90 µg/0,5 ml, 0,5 ml, 1 ampułkostrzykawka	3 547,80	-	-	-
SUMA	759 176	1 206 699,5	0,6291	56,62

### Anagrelid

Anagrelid jest refundowany w ramach katalogu chemioterapii. Koszt leku oszacowano na podstawie najnowszego sprawozdania NFZ (NFZ 2022, dane za marzec 2022). Średnią dawkę oszacowano jako wartość środkową zakresu (1-3 mg/dzień) podanego w ChPL leku Thromboreductin zawierającego anagrelid (ChPL Thromboreductin).

Tab. 17. Koszt i dawka anagrelidu (według NFZ 2022 i ChPL Thromboreductin).

Koszt mg leku [zł]	Średnia dawka leku [mg]
5,5113440846	2

### Busulfan

Eksperti wskazali, że niektórzy pacjenci są leczeni busulfanem. Dawkę dzienną busulfanu określono na podstawie danych z badania Alvarez-Larran 2014. Koszt busulfanu określono na podstawie danych z obwieszczenia MZ (MZ 2022).

Tab. 18. Koszt i dawka busulfanu (według MZ 2022 i Alvarez-Larran 2014).

Koszt mg leku [zł]	Średnia dawka leku [mg]
4,23	2

### Fosfor radioaktywny

Fosfor radioaktywny nie jest w Polsce finansowany. W związku z tym nie oszacowano kosztów terapii fosforem radioaktywnym z perspektywy NFZ.

## 2.9.3 Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia

Pacjent leczony ruksolitynibem będzie odbywał porady ambulatoryjne w ramach programu lekowego związane z kontrolą leczenia. Przyjęto, że koszt diagnostyki w zaproponowanym programie lekowym będzie taki sam jak w przypadku programu lekowego dla mielofibrozy (B.81). Takie założenie przyjęto po przeanalizowaniu zapisów obu programów lekowych oraz ChPL leku Jakavi®. Zgodnie z zapisami ChPL przebieg leczenia ruksolitynibem jest kontrolowany w podobny sposób bez względu na wskazanie.

Liczbę porad ambulatoryjnych w programie lekowym określono na podstawie zapisów proponowanego programu lekowego. Zgodnie z propozycją: „Morfologia krwi z rozmazem + ocena funkcji wątroby i nerek po 4 tygodniach od włączenia leku, następnie co 8-12 tygodni w zależności od wskazań klinicznych”.

Przyjęto że pierwsza porada wykonywana jest po 4 tygodniach leczenia, a kolejne co 10 tygodni.

Tab. 19. Koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym za Zarządzeniem 71/2022/DGL.

Nazwa świadczenia	Koszt świadczenia [zł]
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16
Diagnostyka w programie leczenia mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej - 1 rok terapii	790,00
Diagnostyka w programie leczenia mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej - 2 i kolejny rok terapii	195,00



Tab. 20. Koszt porady ambulatoryjnej według Zarządzenia 72/2022/DGL.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt świadczenia [zł]*
5.08.05.0000173	podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	181,00
5.08.05.0000008	okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40

\* 1 punkt = 1 zł

## 2.9.4 Koszt upustu krwi

Koszt procedury upustu krwi oszacowano jako koszt procedury wenesekcja.

Prawdopodobieństwo wystąpienia konieczności wykonania procedury określono na podstawie wyników badania klinicznego RESPONSE.

Tab. 21. Częstość upustów krwi na podstawie danych z badania RESPONSE.

Ramię	Odsetek pacjentów wymagających upustu krwi	Częstość upustów krwi u pacjenta (tygodnie 8-32)	Czas obserwacji (dni)	Częstość na cykl na pacjenta wymagającego upustów krwi	Częstość na cykl
Ruksolitynib	20,0%	1,64	175	0,285	0,06
BAT	62,5%	2,09	175	0,364	0,23

Tab. 22. Koszt świadczenia ambulatoryjnego pozwalającego na upust krwi według Zarządzenia 129/2021/DSOZ.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt świadczenia [zł]*
5.31.00.0000057	Wenesekcja	324,00

\* 1 punkt = 1 zł

## 2.9.5 Koszty działań niepożądanych

W modelu uwzględniono działania niepożądane 3. lub 4. stopnia. Z uwagi na ciężkość działań niepożądanych konserwatywnie założono, że wymagają one hospitalizacji. Koszt hospitalizacji określono na podstawie danych statystyki NFZ dla JGP (JGP 2020). Wartości wprowadzone do modelu zamieszczono w Tab. 23. Przy przyjętych założeniach średni koszt leczenia działań niepożądanych w cyklu jest nieznacznie większy w ramieniu ruksolitynibu (36,75 zł vs 29,82 zł). Tym samym przyjęte założenia o leczeniu wszystkich działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia w ramach hospitalizacji można uznać za konserwatywne.

Tab. 23. Koszt działań niepożądanych według danych JGP 2020.

Działanie niepożądane	Przypisana JGP	Średni koszt hospitalizacji [zł]
Ból głowy	A59 Bóle głowy	1 551,19
Biegunka	F46 Choroby jamy brzusznej	1 783,61
Zmęczenie	Nie wiąże się z koniecznością hospitalizacji	0,00
Wysypka	S33 Choroby alergiczne >17 r.ż.	1 262,87
Skurcze mięśni	H86 Choroby tkanek miękkich	1 695,98
Duszność	D37E Inne choroby układu oddechowego > 65 r.ż.	2 345,37
Ból brzucha	F46 Choroby jamy brzusznej	1 783,61
Astenia	Nie wiąże się z koniecznością hospitalizacji	0,00
Anemia	S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	592,37
Trombocytopenia	S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	592,37
Limfopenia	S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	592,37
Leukopenia	S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	592,37
Neutropenia	S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	592,37

## 2.9.6 Koszty zdarzeń zakrzepowo-zatorowych

Koszty zdarzeń zakrzepowo zatorowych oszacowano biorąc pod uwagę koszty hospitalizacji związane z wystąpieniem tych zdarzeń. Koszt hospitalizacji określono na podstawie danych statystyki NFZ dla JGP (JGP 2020). Nie uwzględniono dodatkowych kosztów związanych ze zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi, kosztów późniejszej opieki ambulatoryjnej, kosztów leczenia ewentualnych powikłań tych zdarzeń. Takie podejście jest konserwatywne biorąc pod uwagę, że częstość zdarzeń jest większa w ramieniu komparatora. Założono, równy udział poszczególnych zdarzeń, tj. udaru mózgu, zawału serca, zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej z uwagi na brak szczegółowych danych z badań ruksolitynibu o charakterze zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Oszacowany koszt leczenia zdarzenia zakrzepowo-zatorowego wyniósł 6 777,19 zł (Tab. 24).

Tab. 24. Koszt zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

JGP	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji	Udział w hospitalizacji
Udar/niedokrwienie mózgu			
A48 KOMPLEKSOWE LECZENIE UDARÓW MÓZGU > 7 DNI W ODDZIALE UDAROWYM	54 516	11 392,60	53%
A49 UDAR MÓZGU - LECZENIE > 3 DNI	12 846	6 063,61	12%
A50 UDAR MÓZGU - LECZENIE	12 536	5 748,75	12%
A46 PRZEMIJAJĄCE NIEDOKRWIENIE MÓZGU	7 437	2 219,21	7%

JGP	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji	Udział w hospitalizacji
A47 PRZEMIJAJĄCE NIEDOKRWIENIE MÓZGU - ROZSZERZONA DIAGNOSTYKA	15 754	4 194,59	15%
Średnia udar/niedokrwienie mózgu	-	8 280,46	100%
Zawał serca†			
E10 OZW - DIAGNOSTYKA INWAZYJNA	9 056	5 327,16	12%
E11 OZW - LECZENIE INWAZYJNE DWUETAPOWE > 3 DNI	10 663	18 085,22	15%
E15 OZW - LECZENIE INWAZYJNE > 7 DNI Z PW	3 196	17 040,28	4%
E16 OZW > 69 R.Ż. LUB Z PW	8 240	3 359,58	11%
E12G OZW - LECZENIE INWAZYJNE	38 091	11 940,57	52%
E17G OZW - LECZENIE ZACHOWAWCZE	4 042	2 626,33	6%
Średnia zawał serca†	-	10 761,28	100%
Zakrzepica żył głębokich			
E55 ZAKRZEPICA ŻYL GŁĘBOKICH	-	2 732,46	-
Zatorowość płucna			
D16 ZATOR PŁUCNY	-	5 334,56	-
Średni koszt zdarzenia zakrzepowo-zatorowego	-	6 777,19	Uwaga pod tabelą*

\* Założono, równy udział poszczególnych zdarzeń, tj. udaru mózgu, zawału serca, zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej z uwagi na brak szczegółowych danych z badań ruksolitynibu o charakterze zdarzeń zakrzepowo-zatorowych; † obliczono średnią ważoną dla tych zdarzeń, waga została oszacowana na podstawie liczby hospitalizacji w 2020 roku.

## 2.10 Analiza progowa

Przeprowadzono analizę progową biorąc pod uwagę wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustalonego ustawą na trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (med. 12 ust. 13). Zgodnie z komunikatem Prezesa GUS obecnie średni trzyletni PKB wynosi 55 586 zł. Oznacza to wartość progu opłacalności na poziomie 166 758 zł/QALY.

Wyniki analizy progowej można uzyskać korzystając z formuł zamieszczony w arkuszu kalkulacyjnym: zakres od 69 wiersza arkusza „Wyniki Pegint” i „Wyniki BAT”. Wymienione arkusze umożliwiają również oszacowanie wartości ICUR dla populacji mieszanej, tj. pacjentów ze splenomegalią lub bez.

## 2.11 Analiza wrażliwości

Wykonano scenariuszową analizę wrażliwości. Wykonane scenariusze dotyczyły parametrów o największej niepewności. Opis wykonanych scenariuszy wraz z uzasadnieniem zamieszczono w tabeli poniżej.

Tab. 25. Scenariusze analizy wrażliwości.

Scenariusz	Wartość/założenie zmienianego parametru przed zmianą	Wartość/ założenie zmienianego parametru po zmianie	Uzasadnienie
Brak dyskontowania	Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych	Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016
Horyzont 10 lat	Horyzont dożywni	Horyzont 10 lat	Dane z badań klinicznych nie obejmują całego horyzontu czasowego, stąd konieczność ekstrapolacji danych. Przedstawiono wyniki w krótszym horyzoncie czasowym. Jest to scenariusz analizy wrażliwości z uwagi, że efekt zdrowotny jest obserwowany w horyzoncie dożywnim a nie tylko przez 10 lat.
Krzywa OS dla BAT zgodnie z rozkładem Weibulla	Krzywa OS BAT zgodnie z rozkładem wykładniczym	Krzywa OS dla BAT zgodnie z rozkładem Weibulla	Wybrano kolejny najlepiej dopasowany rozkład przeżycia całkowitego
HR względem BAT po zakończeniu obserwacji w badaniu równy 1	HR = 0,33 w całym horyzoncie	HR po zakończeniu obserwacji w badaniu równy 1	Z uwagi na brak danych poza horyzontem badań klinicznych przeanalizowano pesymistyczny scenariusz braku efektu po zakończeniu badania. Taki scenariusz jest mało prawdopodobny.
Krzywa przeżycia dla czasu na leczeniu ruksolitynibem zgodnie z rozkładem Weibulla	Krzywa przeżycia dla czasu na leczeniu ruksolitynibem zgodnie z rozkładem wykładniczym	Krzywa przeżycia dla czasu na leczeniu ruksolitynibem zgodnie z rozkładem Weibulla	Wybrano kolejny najlepiej dopasowany rozkład przeżycia
Zestaw użyteczności wyznaczony metodą EQ-5D	Zestaw użyteczności wyznaczony metodą mapowania	Zestaw użyteczności wyznaczony metodą EQ-5D	Zmieniono zestaw użyteczności na wartości wyznaczone metodą EQ-5D. Metoda została wykorzystana w ramach analizy wrażliwości z uwagi na wątpliwości co do właściwości psychometrycznych EQ-5D w analizowanej populacji.
Populacja ze splenomegalią	Populacja ogólna	Populacja tylko ze splenomegalią	Populacja ze splenomegalią jest bardziej obciążona chorobą i w tej populacji istnieje najbardziej niezaspokojona potrzeba terapii
Zwiększenie dawki peginterferonu alfa-2a	90 µg raz na tydzień	180 µg raz na tydzień	Zgodnie z wytycznymi u pacjentów mogą być stosowane dawki do 180 µg/tydzień. Peginterferon alfa-2a jest najdroższym dotychczas refundowanym lekiem w czerwienicy

Scenariusz	Wartość/założenie zmienianego parametru przed zmianą	Wartość/ założenie zmienianego parametru po zmianie	Uzasadnienie
			prawdziwej. Sprawdzono jak zmiana dawki leku wpłynie na oszacowania wartości ICUR

## 2.12 Analiza probabilistyczna

Wykonano analizę probabilistyczną przy 2 000 powtórzeń.

Tab. 26. Parametry uwzględnione w PSA.

Zmienna	Rozkład
Odsetek mężczyzn (%)	Beta
BAT OS RESPONSE parametr krzywej wykładniczej	Normalny
BAT OS RESPONSE-2 parametr krzywej wykładniczej	Normalny
Ruksolitynib czas na leczeniu, parametr krzywej wykładniczej, RESPONSE	Normalny
Ruksolitynib czas na leczeniu, parametr krzywej wykładniczej, RESPONSE-2	Normalny
Ruksolitynib HR	Normalny
HR w kolejnym okresie po zakończeniu okresu obserwacyjnego badania Ruksolitynibu	Normalny
Użyteczności	1-Gamma
Koszty monitorowania, Ruksolitynib	Gamma
Koszty monitorowania, HU	Gamma
Koszty monitorowania, PEG IFN- $\alpha$ 2a	Gamma
Koszty monitorowania, anagrelide	Gamma
Koszty monitorowania, busulfan	Gamma
Koszty monitorowania, fosfor radioaktywny	Gamma
Koszty monitorowania, brak terapii	Gamma
Struktura BAT	Beta
Koszt ruksolitynibu	Gamma
Koszt leków	Gamma
Koszty IFN- $\alpha$	Gamma
Koszt upustu krwi dla osób leczonych ruksolitynibem	Gamma
Koszt upustu krwi dla osób leczonych BAT	Gamma
Koszt działań niepożądanych na cykl dla ruksolitynibu	Gamma
Koszt działań niepożądanych na cykl dla BAT	Gamma
Prawdopodobieństwo zdarzenia sercowo-naczyniowego w cyklu dla ruksolitynibu	Beta
Prawdopodobieństwo zdarzenia sercowo-naczyniowego w cyklu dla BAT	Beta
Zmniejszenie użyteczności z uwagi na zdarzenie sercowo-naczyniowe	Gamma
Kosz zdarzenia sercowo-naczyniowego	Gamma

## 2.13 Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w scenariuszu podstawowym koszty dyskontowano przy stopie dyskontowej 5%, a efekty zdrowotne przy stopie dyskontowej 3,5%.

## 2.14 Walidacja

### 2.14.1 Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono pomyślnie walidację wewnętrzną modelu, polegającą na sprawdzeniu uzyskiwanych wyników w przypadku podstawiania szczególnych wartości parametrów (np.: wartości zerowe kosztów i prawdopodobieństw, te same wartości dla gałęzi interwencji i komparatora).

### 2.14.2 Walidacja konwergencji

W ramach przeglądu analiz ekonomicznych odnaleziono cztery analizy ekonomiczne dotyczące stosowania ruksolitynibu. Wszystkie analizy zostały złożone do agencji HTA.

Analiza złożona w Szkocji bazowała na tym samym modelu co niniejsza analiza ekonomiczna. W analizie złożonej w Australii wykorzystano inny model, którego stany zdrowia były determinowane wystąpieniem odpowiedzi na leczenie. Taki sposób modelowania nie odpowiada zapisom proponowanego PL. Zgodnie z zaproponowanym programem lekowym leczenie prowadzi się do czasu progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. W swojej decyzji PBAC podkreślił niską wiarygodność zastosowanego modelu z uwagi na ograniczenie danych klinicznych dla parametrów modelu.

W analizie złożonej w Kanadzie uzależniono OS od statusu kontroli liczby białych krwinek. Brak jest danych z badań randomizowanych potwierdzających poprawę OS po poprawie kontroli liczby białych krwinek.

Analiza złożona w Irlandii opierała się na modelu zbliżonym do modelu złożonego w Kanadzie. Różnica między modelami wynikała z dodatkowego stanu zdrowia w modelu złożonym w Kanadzie (kolejna terapia).



Tab. 27. Zestawienie metodyki i wyników odnalezionych analiz ekonomicznych.

Analiza	Kraj analizy	Horyzont	Komparator	Model	Decyzja refundacyjna
SMC 2019	Szkocja	Dożywotni (od 64 do max 100 lat)	BAT: hydroksymocznik, pegylowany interferon alfa 2a	Model Markowa, wyróżniono stany: na leczeniu ruksolitynibem, po leczeniu ruksolitynibem, na leczeniu BAT, zgon	Pozytywna
PBAC 2019	Australia	20 lat	BAT: pegylowany interferon alfa 2a i hydroksymocznik	Model Markowa, wyróżniono stany: odpowiedź na leczenie, odpowiedź na leczenie, zgon	Negatywna
CADTH 2016	Kanada	15 lat	BAT: hydroksymocznik, anagrelid, pegylowany interferon alfa 2a	Model Markowa wyróżniono stany: na pierwszej terapii, na drugiej terapii, na kolejnej terapii, zgon. Pacjenci byli dzieleni na grupy z kontrolą liczby białych krwinek i bez kontroli liczby białych krwinek. Pacjenci zaprzestający leczenia ruksolitynibem rozpoczynali leczenie BAT (druga terapia) a następnie mogli przejść na interferon (kolejna terapia) stosowany aż do zgonu. OS zróżnicowano w zależności od statusu kontroli liczby białych krwinek. Warunek kontynuacji terapii jak w zaproponowanym PL	Pozytywna
NCPE 2016	Irlandia	15 lat	BAT: hydroksymocznik, anagrelid, pegylowany interferon alfa 2a	Jak w modelu złożonym w Kanadzie z pominięciem stanu zdrowia: kolejna terapia.	Negatywna

### 2.14.3 Walidacja zewnętrzna

Model sparametryzowano korzystając z wyników rejestru GEMFIN oraz badań RESPONSE i RESPONSE-2. Brak jest danych z badań obserwacyjnych i klinicznych dla dłuższego okresu obserwacji niż w wymienionych badaniach stąd też ograniczono to możliwość wykonania walidacji zewnętrznej.

Jednakże dane wykorzystane do parametryzowania modelu obejmowały populację zgodną z wnioskiem refundacyjnym, a krzywa przeżycia całkowitego z rejestru GEMFIN sięga 150 miesięcy (ok. 12 lat), co pozytywnie wpływa na wiarygodność modelowania w długim horyzoncie czasowym.

## 3 Wyniki

Wyniki analizy są uzyskiwane poprzez ważenie wyników dla populacji ze splenomegalią (populacja zgodna z populacją badania RESPONSE) oraz dla populacji bez splenomegalii (populacja zgodna z populacją badania RESPONSE-2). Założono, że udział pacjentów ze splenomegalią będzie wynosił 24,5% (patrz rozdział 2.4). Tym samym wyniki modelu dla populacji RESPONSE i populacji RESPONSE-2 były ważone na dodatkowym arkuszu „Wyniki pegint” i „Wyniki BAT”.

### 3.1 Scenariusz podstawowy



Szczegółowe oszacowania zamieszczono w [REDACTED], [REDACTED] a wyniki analizy progowej w [REDACTED].

[Redacted header text]

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

[Redacted Section Header]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted Row]										
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted Row]										
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted Section Header]

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

## 3.2 Analiza wrażliwości

### 3.2.1 Analiza scenariuszowa

Przeprowadzono scenariuszową analizę wrażliwości. Szczegóły dotyczące uzasadnienia wyboru scenariuszy zamieszczono w rozdziale 2.11.

[REDACTED]

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości zamieszczono w [REDACTED] i [REDACTED], natomiast wyniki analizy progowej w [REDACTED].





[Redacted text]

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

\* cena za opakowanie z tabletkami o gramaturze 5 mg/cena za opakowanie z tabletkami o gramaturze 10 mg, 15 mg, 20 mg



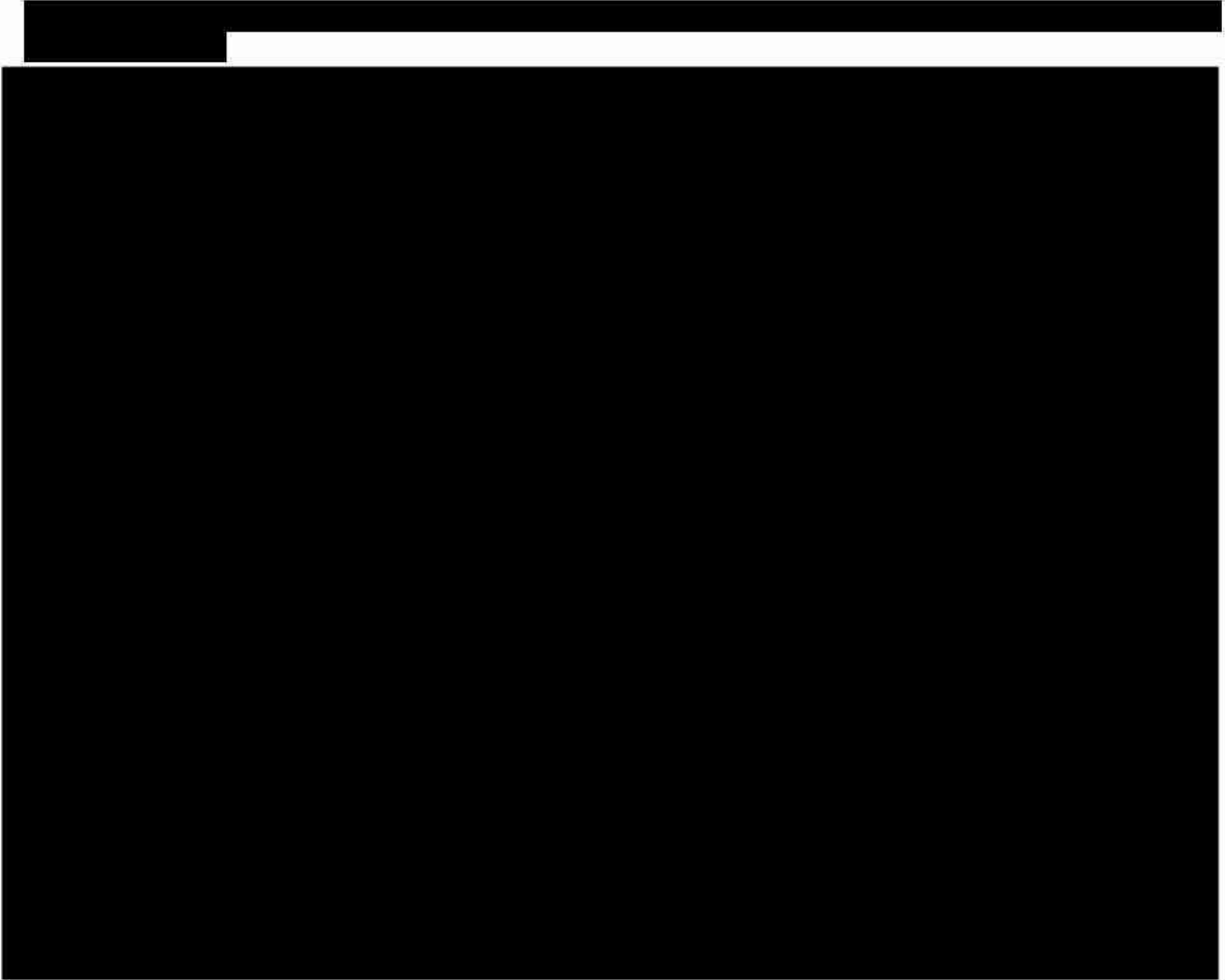
### 3.2.2 Analiza probabilistyczna

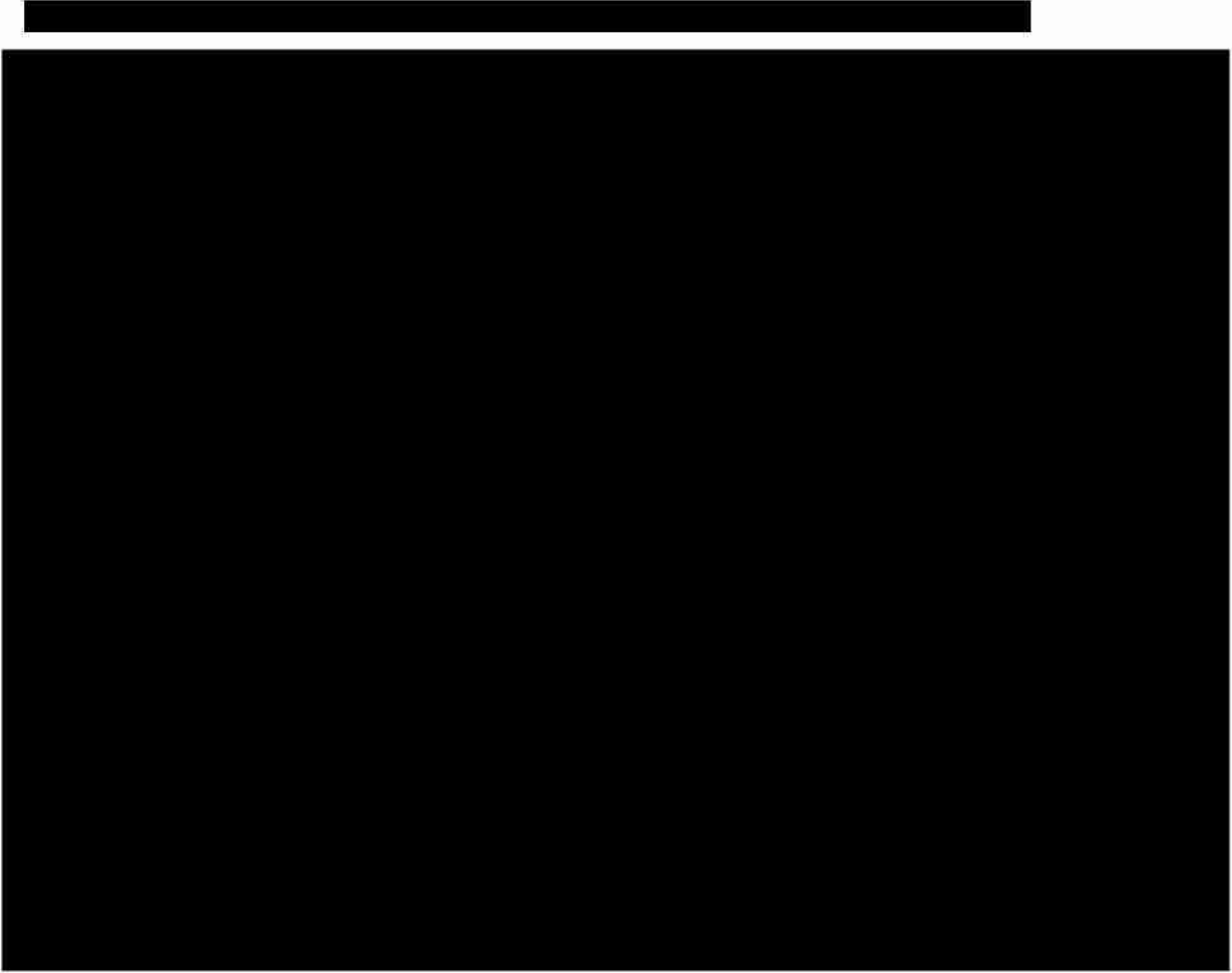
Wykonana analiza probabilistyczna wykazała zbieżność wyników z analizą podstawową.

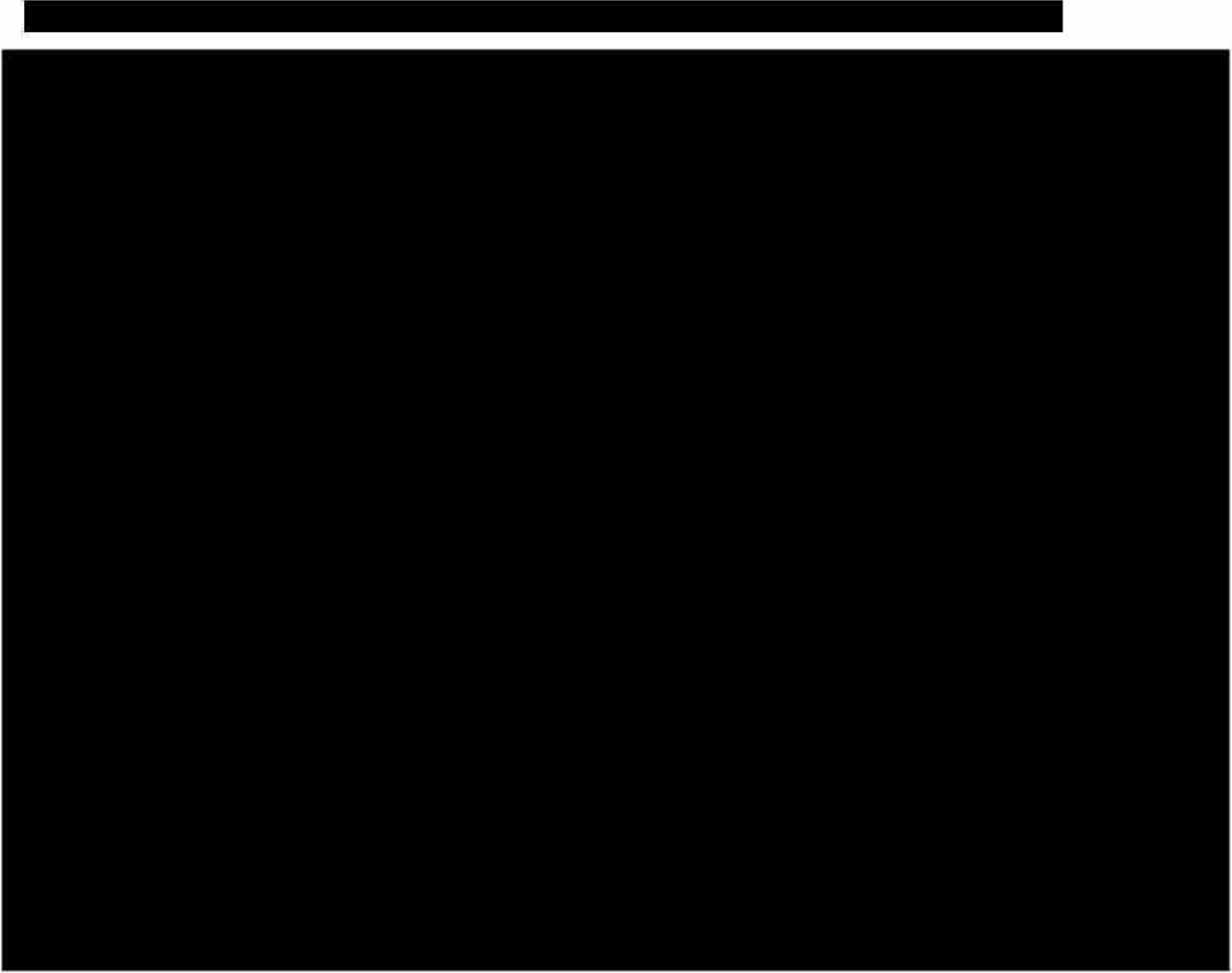
[Redacted]

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









## 4 Ograniczenia

Jak każde badanie modelowe także i ta analiza nie jest pozbawiona ograniczeń.

Analiza ekonomiczna została wykonana w horyzoncie dożywotnim z uwagi na wpływ leczenia na przeżycie całkowite oraz chroniczny przebieg czerwienicy prawdziwej. Dane z badań klinicznych obejmowały znacznie krótszy okres stąd wystąpiła konieczność ekstrapolacji danych. Wiarygodność ekstrapolacji potwierdził ekspert kliniczny na etapie budowy modelu wskazując, że średnie oszacowane przeżycie całkowite odzwierciedla rzeczywistość kliniczną.

W badaniu RESPONSE-2 (populacja bez splenomegalii) nie zarejestrowano zgonów w ramieniu ruksolitynibu do 80 tygodnia badania. Stąd też do określenia wpływu efektu leczenia ruksolitynibem na przeżycie całkowite w tej grupie chorych wykorzystano dane z badania RESPONSE (populacja ze splenomegalią). W wykonanym MAIC dla populacji GEMFIN i badania RESPONSE nie brano pod uwagę występowania splenomegalii jako zmiennej współwystępującej.

Ograniczeniem analizy jest wykorzystanie użyteczności oszacowanych na podstawie kwestionariusza specyficznego chorobowo, które wymagało wykonaniu kilku założeń. Jednakże istniały wątpliwości co do dobrego odzwierciedlenia zmian użyteczności za pomocą EQ-5D. Objawy mielofibrozy są zbliżone do objawów w przebiegu czerwienicy prawdziwej. Analizy psychometryczne wskazały na wątpliwości co do prawidłowego funkcjonowania EQ-5D i EORTC-QLQ-C30 w populacji pacjentów z mielofibrozą (Rafia 2015, Mukuria 2015).

## 5 Dyskusja

Analizę wykonano w oparciu o model dostarczony przez wnioskodawcę. Model został wcześniej wykorzystany do wykonania analizy ekonomicznej na potrzeby uzyskania refundacji w Szkocji (SMC 2019). Ocena ruksolitynibu zakończyła się pozytywną decyzją refundacyjną przy założeniu uwzględnienia porozumienia cenowego. Model zaadaptowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie wartości stóp dyskontowych zgodnych z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016), polskich danych kosztowych, polskich danych dotyczących śmiertelności ogólnej.

Głównym źródłem danych o skuteczności leczenia dla ramienia ruksolitynibu były 2 badania kliniczne - RESPONSE (populacja ze splenomegalią) oraz badanie RESPONSE-2 (populacja bez splenomegalii). Źródłem danych dla dotychczasowej praktyki (BAT) był rejestr GEMFIN. Porównania BAT z ruksolitynibem zostało wykonane metodą MAIC, tj. poprzez indywidualne dopasowanie charakterystyki pacjentów.

Dane kliniczne wymagały ekstrapolacji, którą przeprowadzono zgodnie z wytycznymi NICE (DSU 14).

Dane dotyczące zużycia zasobów (tj. częstości monitorowania, struktury BAT) pochodziły z ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych. Nie zidentyfikowano badań w polskiej populacji chorych z czerwienicą prawdziwą, które umożliwiłyby określenie częstości monitorowania a także strukturę BAT.

Wyniki analizy przedstawiono względem pegylowanego interferonu alfa-2a, które został uznany odpowiednim komparatorem dla ruksolitynibu. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora zamieszczono w analizie problemu decyzyjnego (APD 2021). Ponadto przedstawiono wyniki analizy względem BAT zawierającego leki wskazane przez ekspertów klinicznych, tj. hydroksymocznik, pegylowany interferon alfa-2a, anagrelid, busulfan, fosfor radioaktywny lub brak terapii.

## 6 Wnioski

Terapia ruksolitynibem przynosi korzyści zdrowotne pacjentom z czerwienicą prawdziwą w porównaniu z dotychczas refundowanymi lekami stosowanymi w tym wskazaniu. Pozwala na ograniczenie uzależnienia od upustów krwi, zmniejszenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz wydłużenie przeżycia całkowitego.





## 7 Aneks

### 7.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących stosowania leku Jakvi® (ruksolitynib) w leczeniu czerwienicy prawdziwej:

- MEDLINE (PubMed): do 14.09.2021 (aktualizacja do 30.06.2022 r.);
- EMBASE do 14.09.2021. (aktualizacja do 30.06.2022 r.);

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano analiz ekonomicznych poprzez stronę <https://www.york.ac.uk/crd/>.

Przejrzano strony agencji HTA pod kątem analiz ekonomicznych dla leku Jakavi®. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz>
- Kanada - <http://www.cadth.ca>
- Szwecja – <http://www.sbu.se/en/>
- Norwegia – <http://www.kunnskapssenteret.no/en/publications>.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (■), a następnie sprawdzona przez drugiego badacza (■). W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 35, Tab. 36). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku angielskim, niemieckim lub francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (■■■■). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 14).

Publikacje włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda badania:</i>	analizy ekonomiczne uwzględniające koszty i efekty zdrowotne porównywanych technologii
<i>Populacja:</i>	pacjenci z czerwienicą prawdziwą
<i>Rodzaj interwencji:</i>	ruksolitynib
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
<i>Ograniczenia językowe:</i>	angielski, niemiecki, francuski, polski

Wyniki z włączonych publikacji (Tab. 37) opisano w rozdziale 2.14.2. Listę odrzuconych badań zamieszczono w Tab. 38.

**Tab. 35. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ruksolitynibu w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 14.09.2021.**

1	„Economics, Pharmaceutical”[Mesh]	3 017
2	„Quality of Life”[Mesh]	220 698
3	„Value of Life”[Mesh]	5 757
4	„Quality-Adjusted Life Years”[Mesh]	13 728
5	„Models, Economic”[Mesh]	15 788
6	„Markov Chains”[Mesh]	15 232
7	„Monte Carlo Method”[Mesh]	30 121
8	„Decision Trees”[Mesh]	11 643
9	economic*[Text Word]	726 787
10	cost*[Text Word]	779 203
11	costing*[Text Word]	5 649
12	costly[Text Word]	39 562
13	costed[Text Word]	429
14	price*[Text Word]	41 580
15	pricing*[Text Word]	6 187
16	pharmacoeconomic*[Text Word]	4 632
17	„quality of life”[Text Word]	370 408
18	qol*[Text Word]	43 958
19	hrqol*[Text Word]	19 828
20	„Quality adjusted life year*”[Text Word]	20 476
21	qaly*[Text Word]	12 128
22	cba[Text Word]	27 332
23	cea[Text Word]	24 521
24	cua[Text Word]	1 527
25	utilit*[Text Word]	231 110
26	markov*[Text Word]	31 753
27	„monte carlo”[Text Word]	61 757
28	„decision tree”[Text Word]	8 996

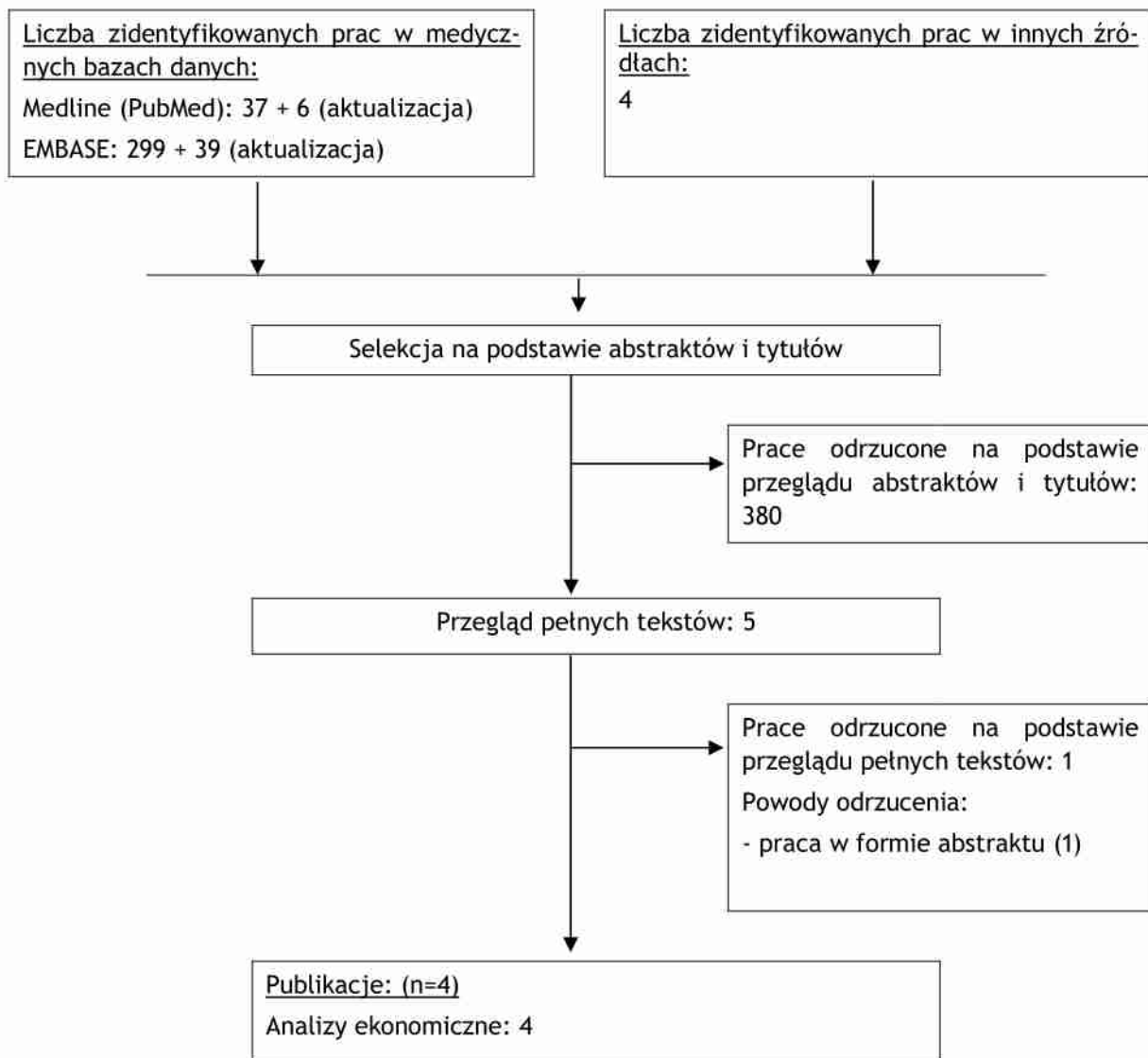
29	„decision model”[Text Word]	1 969
30	(#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29)	1 926 152
31	ruxolitinib[Text Word]	1 761
32	Jakavi®[Text Word]	8
33	#31 or #32	1 761
34	#30 and #33	166
35	polycythemia vera[MeSH Terms]	6 252
36	polycythemia vera[Text Word]	812
37	#35 or #36	812
38	#37 and #34	37

Tab. 36. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ruksolitynibu w bazie EMBASE (embase.com) w dniu 21.07.2021.

1	('health economics'/exp OR 'health economics') AND [embase]/lim	703 444
2	('quality of life'/exp OR 'quality of life') AND [embase]/lim	571 463
3	'value of life':ab,ti AND [embase]/lim	262
4	('quality adjusted life year'/exp OR 'quality adjusted life year') AND [embase]/lim	28 131
5	('decision tree'/exp OR 'decision tree') AND [embase]/lim	14 427
6	economic*:ab,ti AND [embase]/lim	282 647
7	(cost*:ab,ti OR costing*:ab,ti OR costly:ab,ti OR costed:ab,ti) AND [embase]/lim	700 568
8	(price*:ab,ti OR pricing*:ab,ti) AND [embase]/lim	47 876
9	pharmacoeconomic*:ab,ti AND [embase]/lim	7 752
10	expenditure*:ab,ti AND [embase]/lim	64 921
11	value:ab,ti AND (money:ab,ti OR monetary:ab,ti) AND [embase]/lim	5 510
12	'quality of life':ab,ti AND [embase]/lim	405 815
13	hrqol*:ab,ti AND [embase]/lim	267 118
14	quality:ab,ti AND adjusted:ab,ti AND life:ab,ti AND year*:ab,ti AND [embase]/lim	28 186
15	qaly*:ab,ti AND [embase]/lim	20 661
16	'cba':ab,ti AND [embase]/lim	11 646
17	cea:ab,ti AND [embase]/lim	32 395
18	cua:ab,ti AND [embase]/lim	1 258
19	50arkov50*:ab,ti AND [embase]/lim	25 323
20	50arkov*:ab,ti AND [embase]/lim	24 013
21	'monte carlo':ab,ti AND [embase]/lim	36 016
22	decision:ab,ti AND (tree*:ab,ti OR analys*:ab,ti OR model*:ab,ti) AND [embase]/lim	155 649
23	'cost-effectiveness':ab,ti AND [embase]/lim	79 708
24	'cost-utility':ab,ti AND [embase]/lim	7 044

25	#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 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	1 977 627
26	'ruxolitinib'/exp AND [embase]/lim	6 499
27	ruxolitinib AND [embase]/lim	6 661
28	Jakavi® AND [embase]/lim	78
29	#26 OR #27 OR #28	6 663
30	'polycythemia vera'/exp AND [embase]/lim	9 660
31	'polycythemia vera' AND [embase]/lim	10 577
32	#30 OR #31	10 577
33	#25 AND #29 AND #32	299

Ryc. 14. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych ruksolitynibu (diagram PRISMA).



Tab. 37. Zestawienie publikacji zakwalifikowanych do przeglądu analiz ekonomicznych.

Kod badania	Referencja
SMC 2019	<a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4942/ruxolitinib-jalkavi-final-november-2019-for-website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4942/ruxolitinib-jalkavi-final-november-2019-for-website.pdf</a> [dostęp: 2021.07.21].
PBAC 2019	<a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/files/ruxolitinib-psd-november-2019.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/files/ruxolitinib-psd-november-2019.pdf</a> [dostęp: 2021.07.21].
CADTH 2016	<a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ruxolitinib_Jakavi®_pv_fn_egr.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ruxolitinib_Jakavi®_pv_fn_egr.pdf</a> [dostęp: 2021.07.21].
NCPE 2016	<a href="http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2015/05/Web-summary-final.pdf">http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2015/05/Web-summary-final.pdf</a> [dostęp: 2021.07.21].

Tab. 38. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu analiz ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia.

Referencja	Powód odrzucenia
Hong S, Veenstra DL. Cost-utility analysis of ruxolitinib versus best available therapy for the treatment of hydroxyurea resistant/intolerant polycythemia vera without splenomegaly in the United States. Value in Health 2020; 23 Supp 1:S50	Abstrakt konferencyjny

## 7.2 Przegląd systematyczny użyteczności

Przeszukano bazę MEDLINE (PubMed, do 14.09.2021; [aktualizacja do 30.06.2022 r.]) pod kątem użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana jednego badacza [REDAKTOR] a następnie sprawdzona przez drugiego badacza [REDAKTOR]. W procesie wyszukiwania użyteczności zastosowano opracowaną uprzednio, zaprojektowaną iteracyjnie strategię (Tab. 39). Strategia została zaprojektowana przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku angielskim, polskim, niemieckim lub francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDAKTOR]. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 15).

Publikacje włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

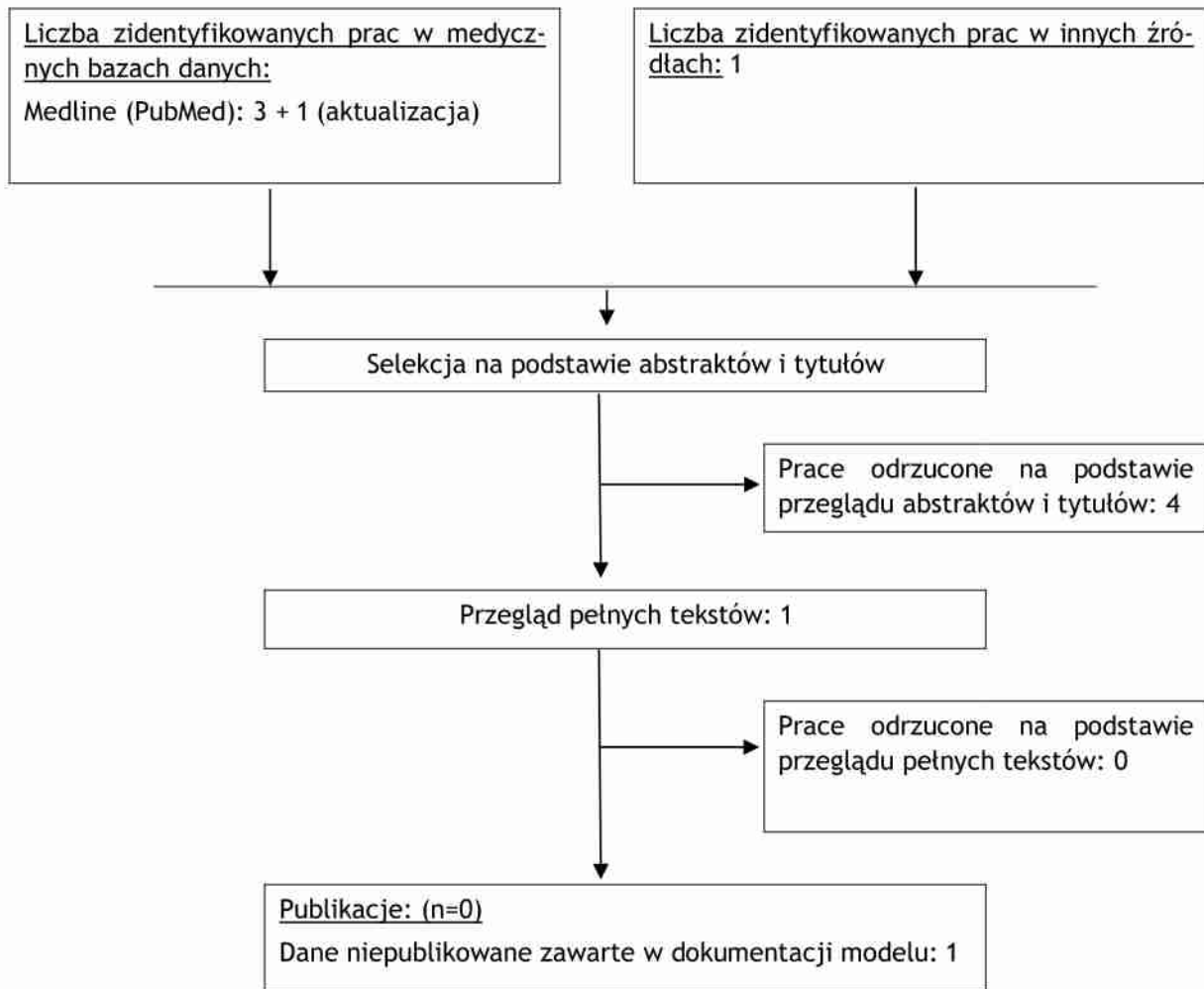
<i>Metoda badania:</i>	Badania użyteczności stanów zdrowia
<i>Populacja:</i>	pacjenci z czerwienicą prawdziwą z nietolerancją lub opornością na hydroksymocznik
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
<i>Ograniczenia językowe:</i>	angielski, niemiecki, francuski, polski

Wyniki przeglądu opisano w rozdziale 2.8.

**Tab. 39. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 14.09.2021.**

1	short form 36[Text Word]	10 916
2	SF36[Text Word]	22 552
3	EQ 5D[Text Word]	9 747
4	EQ5D[Text Word]	7 879
5	EuroQoL[Text Word]	6 647
6	EQ-5D-3L[Text Word]	1 224
7	EQ-5D-5L[Text Word]	1 571
8	health utilities index[Text Word]	754
9	HUI[Text Word]	1 431
10	HUI-3[Text Word]	103
11	QALY[Text Word]	10 047
12	Time trade-off[Text Word]	1 257
13	tto[Text Word]	1 194
14	standard gamble[Text Word]	878
15	cost-utility[Text Word]	5 424
16	cost-effectiveness[Text Word]	66 180
17	utility values[Text Word]	1 472
18	#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	109 030
19	polycythemia vera[MeSH Terms]	6 252
20	polycythemia vera[Text Word]	8 120
21	#19 or #20	8 120
22	#21 and #18	3

Ryc. 15. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania użyteczności dla stanów zdrowia modelu (diagram PRISMA).



## 7.3 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami

Tab. 40 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.).





Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Ceny leków przyjęte na podstawie ogłoszenia MZ z dnia 20.08.2021
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
• analizę podstawową;	Rozdział 3.1
• analizę wrażliwości;	Rozdziały: 3.2 i 2.11
• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...).	Aneks 7.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	



Wymaganie	Rozdział / Tabela
<ul style="list-style-type: none"> <li>zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywalnych technologii opcjonalnych (...);</li> </ul>	Rozdział 3.1
<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;</li> </ul>	Rozdział 3.1
<ul style="list-style-type: none"> <li>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;</li> </ul>	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> <li>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 prognozy, o którym mowa w ust. 12 pkt 13 ustawy;</li> </ul>	Rozdział 3.1
<ul style="list-style-type: none"> <li>zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...);</li> </ul>	Rozdział 2.7, 2.8, 2.9
<ul style="list-style-type: none"> <li>wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...);</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...).</li> </ul>	Dołączono
<p>§ 5.3 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 (...).</p>	Nie dotyczy
<p>§ 5.4 Dopuszcza się 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.</p>	Nie dotyczy
<p>§ 5.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:</p>	Uwzględniono
<ul style="list-style-type: none"> <li>z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;</li> <li>bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.</li> </ul>	
<p>§ 5.6 Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii.</li> </ul>	-
<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych.</li> </ul>	-
<ul style="list-style-type: none"> <li>kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2.</li> </ul>	-
<p>§ 5.7 Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać</p>	Rozdział 2.13

Wymaganie	Rozdział / Tabela
przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	
§ 5.8 Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Aneks 7.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań;</li> </ul>	Rozdział 2.11
<ul style="list-style-type: none"> <li>uzasadnienie zakresów zmienności;</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.</li> </ul>	Rozdział 3.2
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;</li> </ul>	Rozdział 2.2
<ul style="list-style-type: none"> <li>z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.</li> </ul>	
§ 5.11 Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 2.3
§ 5.12 Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Opis metodyki przeglądu systematycznego w aneksie 7.1 i 7.2
§ 8 Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;</li> </ul>	Piśmiennictwo
<ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.</li> </ul>	

## Spis rycin

Ryc. 1. Struktura modelu. ....	10
Ryc. 2. Przeżycie całkowite dla pacjentów leczonych BAT (z rejestru GEMFIN) o charakterystyce zgodnej z populacją badania RESPONSE wraz z ekstrapolacją danych. ...	13
Ryc. 3. Przeżycie całkowite dla pacjentów leczonych BAT (z rejestru GEMFIN) o charakterystyce zgodnej z populacją badania RESPONSE-2 wraz z ekstrapolacją danych. ....	13
Ryc. 4. Przeżycie całkowite dla BAT z badania RESPONSE (rozkład wykładniczy) oraz dla ruksolitynibu (na podstawie wartości HR względem BAT).....	14
Ryc. 5. Przeżycie całkowite dla BAT z badania RESPONSE-2 (rozkład wykładniczy) oraz dla ruksolitynibu (na podstawie wartości HR względem BAT). ....	15
Ryc. 6. Krzywa przeżycia dla czasu do zaprzestania leczenia ruksolitynibem z badania RESPONSE wraz z ekstrapolacją. ....	16
Ryc. 7. Krzywa przeżycia dla czasu do zaprzestania leczenia ruksolitynibem z badania RESPONSE-2 wraz z ekstrapolacją. ....	17
Ryc. 8. Krzywa przeżycia dla OS i czasu leczenia na ruksolitynibie dla populacji badania RESPONSE. ....	17
Ryc. 9. Krzywa przeżycia dla OS i czasu leczenia na ruksolitynibie dla populacji badania RESPONSE-2. ....	18
 .....	41
 .....	42
 .....	43
 .....	44
Ryc. 14. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych ruksolitynibu (diagram PRISMA).....	52
Ryc. 15. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania użyteczności dla stanów zdrowia modelu (diagram PRISMA). ....	55

## Spis tabel

Tab. 1. Problem decyzyjny analizy ekonomicznej z uwzględnieniem schematu PICO. ....	7
Tab. 2. Charakterystyka modelowanej populacji. ....	9
Tab. 3. Odnalezione badania w populacji pacjentów z czerwienicą prawdziwą dot. rozpowszechnienia splenomegalii. ....	9
Tab. 4. Dopasowanie ekstrapolowanych krzywych przeżycia całkowitego do danych dla BAT. ....	12
.....	15
Tab. 6. Dopasowanie ekstrapolowanych krzywych przeżycia dla czasu do zaprzestania leczenia ruksolitynibem.....	16
Tab. 7. Prawdopodobieństwo zdarzeń zakrzepowo-zatorowych na podstawie danych z badania RESPONSE. ....	18
Tab. 8. Odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi 3. lub 4. stopnia.....	19
Tab. 9. Użyteczności stanów zdrowia. ....	21
Tab. 10. Zmniejszenie użyteczności związane ze zdarzeniem zakrzepowo-zatorowym. ....	21
Tab. 11. Koszt ruksolitynibu.....	22
.....	22
.....	23
Tab. 15. Koszt i dawka hydroksymocznika (według NFZ 2022 i PTOK 2020). ....	23
Tab. 16. Koszt peginterferonu alfa-2a zgodnie z obwieszczeniem MZ (MZ 2022). ....	24
Tab. 17. Koszt peginterferonu alfa-2a według danych DGL 2021 i Uchwała 2022. ....	24
Tab. 18. Koszt i dawka anagrelidu (według NFZ 2022 i ChPL Thromboreductin). ....	24
Tab. 19. Koszt i dawka busulfanu (według MZ 2022 i Alvarez-Larran 2014). ....	25
Tab. 20. Koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym za Zarządzeniem 71/2022/DGL. ....	25
Tab. 21. Koszt porady ambulatoryjnej według Zarządzenia 72/2022/DGL. ....	26
Tab. 22. Częstość upustów krwi na podstawie danych z badania RESPONSE. ....	26
Tab. 23. Koszt świadczenia ambulatoryjnego pozwalającego na upust krwi według Zarządzenia 129/2021/DSOZ.....	26
Tab. 24. Koszt działań niepożądanych według danych JGP 2020.....	27
Tab. 25. Koszt zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. ....	27
Tab. 26. Scenariusze analizy wrażliwości. ....	29
Tab. 27. Parametry uwzględnione w PSA. ....	30
Tab. 28. Zestawienie metodyki i wyników odnalezionych analiz ekonomicznych. ....	32
.....	34
.....	35
.....	35

[REDACTED]	..	37
[REDACTED]	.....	38
[REDACTED]	.....	39
[REDACTED]	.....	40
Tab. 36. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ruksolitynibu w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 14.09.2021.....		49
Tab. 37. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ruksolitynibu w bazie EMBASE (embase.com) w dniu 21.07.2021. ....		50
Tab. 38. Zestawienie publikacji zakwalifikowanych do przeglądu analiz ekonomicznych. ....		53
Tab. 39. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu analiz ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia.....		53
Tab. 40. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 14.09.2021.....		54
Tab. 41 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.). ....		55

## Bibliografia

- [Redacted]
- [Redacted]
- Alvarez-Larran 2014** Alvarez-Larrán A, Martínez-Avilés L, Hernández-Boluda JC, Ferrer-Marín F, Antelo ML, Burgaleta C, Mata MI, Xicoy B, Martínez-Trillos A, Gómez-Casares MT, Durán MA, Marcote B, Ancochea A, Senín A, Angona A, Gómez M, Vicente V, Cervantes F, Bellosillo B, Besses C. Busulfan in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia refractory or intolerant to hydroxyurea. *Ann Hematol.* 2014 Dec;93(12):2037-43.
- [Redacted]
- [Redacted]
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- CADTH 2016** [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_ruxolitinib\\_Jakavi®\\_pv\\_fn\\_egr.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ruxolitinib_Jakavi®_pv_fn_egr.pdf) [dostęp: 2021.07.21].
- ChPL Thromboreductin** Charakterystyka produktu leczniczego Thromboreductin zawierającego anagrelid. [http://chpl.com.pl/data\\_files/2013-01-09\\_Thromboreductin\\_SPC.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2013-01-09_Thromboreductin_SPC.pdf) [dostęp: 2021.09.02].
- DGL 2021** Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami (DGL). Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii w 2021. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8218.html> [dostęp: 2022.06.27]
- DSU 14** Latimer N. NICE DSU Technical Support Document 14: Undertaking survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. 2011. <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/NICE-DSU-TSD-Survival-analysis.updated-March-2013.v2.pdf> [dostęp: 2021.07.12].
- Grunwald 2020** Grunwald MR, Kuter DJ, Altomare I, Burke JM, Gerds AT, Walshauer MA, Savo-na MR, Stein B, Oh ST, Colucci P, Parasuraman S, Paranagama D, Mesa R. Treatment Patterns and Blood Counts in Patients With Polycythemia Vera Treated With Hydroxyurea in the United States: An Analysis From the REVEAL Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020 Apr;20(4):219-225.
- GUS 2019** Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2019 roku (Archiwum). <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2020-roku,2,15.html> [dostęp: 2021.09.02].
- GUS 2020** Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2020 roku. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2020-roku,2,15.html> [dostęp: 2021.09.02].
- IHIT 2021** Instytut Hematologii i Transfuzjologii Przetarg nr IHIT/P/35/2021 <https://ihit.ezamawiajacy.pl/pn/ihit/demand/notice/public/28709/details> [dostęp: 2021.07.16]
- JGP 2020** Statystyki NFZ z 2020 roku. <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> [dostęp: 2021.07.22].
- Lindgren 2018** Lindgren M, Samuelsson J, Nilsson L, Knutsen H, Ghanima W, Westin J, Johansson PL, Andréasson B. Genetic variation in IL28B (IFNL3) and response to interferon-alpha treatment in myeloproliferative neoplasms. *Eur J Haematol.* 2018 May;100(5):419-425.

- Marchioli 2013** Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D, De Stefano V, Elli E, Iurlo A, Latagliata R, Lunghi F, Lunghi M, Marfisi RM, Musto P, Masciulli A, Musolino C, Cascavilla N, Quarta G, Randi ML, Rapezzi D, Ruggeri M, Rumi E, Scortechini AR, Santini S, Scarano M, Siragusa S, Spadea A, Tieghi A, Angelucci E, Visani G, Vannucchi AM, Barbui T; CYTO-PV Collaborative Group. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med.* 2013 Jan 3;368(1):22-33.
- Mukuria 2015** Mukuria C, Brazier J, Rafia R. Does the generic cancer outcome measure EROTC QOQ-C30 work in myelofibrosis? *Value in Health* 2015;18:A1-A307.
- MZ 2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 2022** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r.
- NCPE 2016** <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2015/05/Web-summary-final.pdf> [dostęp: 2021.07.21].
- Uchwała 2022** 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. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-32022iv,6592.html> [dostęp: 2022.06.28].
- NFZ 2022** Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do marca 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8208.html> [dostęp: 2022.06.27].
- PBAC 2019** <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-mee-tings/psd/2019-11/files/ruxolitinib-psd-november-2019.pdf> [dostęp: 2021.07.21].
- PTOK 2020** Góra-Tybor J. Czerwienica prawdziwa. [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom2\\_1.4.Czerwienica\\_prawdziwa\\_200520.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_1.4.Czerwienica_prawdziwa_200520.pdf) [dostęp: 2021.09.02].
- Rafia 2015** Rafia R, Mukuria CW. Exploratory psychometric analysis of the EQ-5D in a myelofibrosis population. *Value in Health* 2015;18:A1-A307.
- SMC 2019** <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4942/ruxolitinib-jakavi-final-november-2019-for-website.pdf> [dostęp: 2021.07.21].
- Sullivan 2005** Sullivan PW, Lawrence WF, Ghushchyan V. A national catalog of preference-based scores for chronic conditions in the United States. *Med Care.* 2005 Jul;43(7):736-49.
- Sullivan 2006** Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-Based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. *Med Decis Making.* 2006 Jul-Aug;26(4):410-20.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- van der Ree-Pellikaan 2019** van de Ree-Pellikaan C, de Kreuk A, Schaar CG, Beeker A, Dompeling EC, Gerrits CJH, van Houten AA, Schipperus MR, Strobbe L, Posthuma EFM, Klauke K, Westerweel PE. Treatment strategies for polycythemia vera: Observations in a Dutch "real-world" cohort study. *Eur J Haematol.* 2019 Nov;103(5):453-459.

- Yacoub 2019** Yacoub A, Mascarenhas J, Kosiorek H, Prchal JT, Berenzon D, Baer MR, Ritchie E, Silver RT, Kessler C, Winton E, Finazzi MC, Rambaldi A, Vannucchi AM, Leibowitz D, Rondelli D, Arcasoy MO, Catchatourian R, Vadakara J, Rosti V, Hexner E, Kremyanskaya M, Sandy L, Tripodi J, Najfeld V, Farnoud N, Papaemmanuil E, Salama M, Singer-Weinberg R, Rampal R, Goldberg JD, Barbui T, Mesa R, Dueck AC, Hoffman R. Pegylated interferon alfa-2a for polycythemia vera or essential thrombocythemia resistant or intolerant to hydroxyurea. *Blood*. 2019 Oct 31;134(18):1498-1509.
- Zarządzenie 129/2021/DSOZ** Zarządzenie Prezesa NFZ nr 129/2021/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1292021dsoz,7390.html> [dostęp: 2021.09.13].
- Zarządzenie 71/2022/DGL** Zarządzenie Prezesa NFZ nr 71/2022/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-712022dgl,7529.html> [dostęp: 2022.06.29].
- Zarządzenie 72/2022/DGL** Zarządzenie Prezesa NFZ nr 72/2022/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Tekst ujednoczony. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-722022dgl,7530.html> [dostęp: 2022.06.29].