

# **Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie**

**Analiza wpływu na budżet**



Warszawa

Grudzień 2013

**Autorzy raportu:**

[REDACTED]

**Wkład pracy:**

[REDACTED]

**Adres do korespondencji:**

[REDACTED]

HealthQuest Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością Sp.k.  
ul. Mickiewicza 63 Budynek Megadex A,  
01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 468 05 34,  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)

**Recenzja:**

Opracowanie nierecenzowane.

**Zleceniodawca 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

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

[REDACTED]

## **SPIS TREŚCI**

<b>SPIS TREŚCI</b> .....	<b>3</b>
<b>SKRÓTY I AKRONIMY</b> .....	<b>6</b>
<b>STRESZCZENIE</b> .....	<b>8</b>
<b>1 CEL ANALIZY</b> .....	<b>10</b>
<b>2 METODY</b> .....	<b>11</b>
2.1 Perspektywa analizy.....	11
2.2 Horyzont czasowy.....	11
2.3 Populacja.....	11
2.3.1 Epidemiologia mielofibrozy .....	11
2.3.1.1 Chorobowość .....	11
2.3.1.2 Zapadalność.....	11
2.3.2 Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana .....	15
2.3.3 Populacja docelowa (wskazana we wniosku) .....	15
2.3.3.1 Parametry epidemiologiczne.....	15
2.3.3.2 Program lekowy .....	15
2.3.3.3 Ryzyko według IPSS.....	17
2.3.3.4 Splenomegalia oraz objawy ogólne .....	18
2.3.3.5 Inne kryteria potencjalnie ograniczające populację.....	20
2.3.3.5.1 Wyjściowa wartość płytek krwi poniżej 50 tysięcy/ $\mu$ l.....	20
2.3.3.5.2 Wiek poniżej 18 lat .....	20
2.3.3.5.3 Sprawność według skali ECOG> 2 .....	21
2.3.3.5.4 Stan po splenektomii .....	21
2.3.3.5.5 Progresa do ostrej białaczki szpikowej .....	21
2.3.3.6 Podsumowanie wielkości populacji docelowej (wskazanej we wniosku).....	21
2.3.4 Populacja w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	23
2.3.5 Odpowiedź na leczenie i kontynuacja leczenia w programie lekowym.....	23
2.3.5.1 Ewolucja kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie w Programie lekowym .....	23
2.3.5.2 Kryteria odpowiedzi po 3 miesiącach.....	27

---

2.3.5.3	Kryteria odpowiedzi po 6 miesiącach.....	28
2.3.5.3.1	Wielkość śledziona .....	28
2.3.5.3.2	Objawy ogólne.....	31
2.3.5.4	Pozostałe kryteria oceny odpowiedzi oraz ocena odpowiedzi w kolejnych miesiącach .....	33
2.3.6	Podsumowanie populacji opisanych rozporządzeniem Ministra zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.....	34
2.4	Koszty terapii .....	35
2.4.1	Koszt nabycia produktu leczniczego Jakavi® (ruksolitynib) .....	35
2.4.2	Instrument podziału ryzyka (RSS).....	35
2.4.3	Uzasadnienie utworzenia oddzielnej grupy limitowej.....	36
2.4.4	Zapotrzebowanie na lek .....	37
2.4.5	Koszty medyczne .....	39
2.4.6	Dyskontowanie .....	39
<b>3</b>	<b>WYNIKI BEZ RSS.....</b>	<b>41</b>
3.1	Scenariusz istniejący .....	41
3.2	Scenariusz nowy - podstawowy.....	44
3.3	Scenariusz nowy – minimalny .....	51
3.4	Scenariusz nowy – maksymalny .....	57
<b>4</b>	<b>WYNIKI Z UWZGLĘDNIENIEM RSS.....</b>	<b>64</b>
4.1	Scenariusz istniejący .....	64
4.2	Scenariusz nowy – podstawowy (z RSS) .....	64
4.3	Scenariusz nowy – minimalny (z RSS).....	68
4.4	Scenariusz nowy – maksymalny (z RSS).....	72
<b>5</b>	<b>ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE .....</b>	<b>76</b>
<b>6</b>	<b>WNIOSKI.....</b>	<b>77</b>
<b>7</b>	<b>ANEKS .....</b>	<b>78</b>
7.1	Opinia eksperta – prof. Andrzeja Hellmana. ....	78
7.2	Projekt programu lekowego, wersja z marca 2013 (złożona wraz z pierwotnym wnioskiem refundacyjnym) .....	82
7.3	Projekt programu lekowego, wersja z października 2013 (wersja robocza panelu ekspertów) .....	87

---

7.4 Projekt programu lekowego, wersja z 15 listopada 2013 (przesłana przez Ministerstwo zdrowia) .....	92
7.5 Międzynarodowy Indeks Progностyczny (IPSS- ang. <i>International Prognostic Scoring System</i> ).....	95
7.6 Skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) .....	96
7.7 Skala FSS (Fatigue Severity Scale) .....	97
7.8 Badanie Andreoli 2012 (prezentacja konferencyjna ASH 2012).....	98
7.9 Kryteria odpowiedzi na leczenie chorych z mielofibrozą wg <i>International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment</i> i <i>European LeukemiaNet</i> (IWG-MRT i ELN) .....	99
7.10 Kwestionariusz MFSAF v2.0 (zrzut ekranu wersji elektronicznej stosowanej w badaniu COMFORT I).....	103
7.11 Oficjalna wersja angielska kwestionariusza MPN-SAF TSS.....	104
7.12 Licencja udzielona firmie Novartis poprzez <i>Mayo Foundation for Medical Education and Research</i> na wykorzystanie kwestionariusza MPN-SAF-TSS.....	105
7.13 Certyfikat notarialny tłumaczenia kwestionariusza MPN-SAF TSS na język polski (01.11.2013).....	108
7.14 Oficjalna wersja polska kwestionariusza MPN-SAF TSS .....	109
7.15 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.) .....	112
<b>SPIS TABEL</b> .....	<b>114</b>
<b>SPIS RYCIN</b> .....	<b>116</b>
<b>PIŚMIENNICTWO</b> .....	<b>117</b>

## SKRÓTY I AKRONIMY

ANC	absolutna liczba neutrofilii
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BAT	najlepsza dostępna terapia (ang. <i>best available therapy</i> )
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
95%CI	95% przedział ufności
CI	poprawa kliniczna (ang. <i>clinical improvement</i> )
COMFORT-II	akronim badania klinicznego ang. <i>Controlled Myelofibrosis Study with Oral JAK Inhibitor Treatment II</i>
CR	remisja całkowita (ang. <i>complete remission</i> )
DDD	zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>defined daily dose</i> )
Hb	hemoglobina
ICUR	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> )
IPSS	Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (ang. <i>International Prognosis Scoring System</i> )
MFASF	kwestionariusz oceny nasilenia objawów mielofibrozy (ang. <i>Myelofibrosis Symptom Assessment Form</i> )
MPN-SAF-TSS	obowiązująca wersja kwestionariusza oceny nasilenia objawów mielofibrozy (ang. <i>Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score</i> )
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PUO	Polska Unia Onkologii
TSS	wskaźnik nasilenia objawów klinicznych (ang. <i>Total Symptom Score</i> )
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i> )

WHO Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

## STRESZCZENIE

### Cel

Celem analizy jest ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) związanych z finansowaniem ze środków publicznych produktu Jakavi® (ruksolitynib) w ramach programu lekowego leczenia mielofibrozy.

### Metody

Populację docelową w analizie wpływu na budżet stanowią dorośli pacjenci z mielofibrozą, pośrednim-2 lub wysokim ryzykiem wg IPSS, objawami ogólnymi mielofibrozy i splenomegalią.

Analizę kosztów przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w 4-letnim horyzoncie czasowym. Za źródła danych posłużyły: polskie i światowe badania epidemiologiczne, kilkunastoletnie badania obserwacyjne pacjentów z mielofibrozą, randomizowane badania kliniczne, wyniki panelu delfickiego wśród polskich ekspertów oraz katalogi Narodowego Funduszu Zdrowia. Analizowano dwa scenariusze – istniejący oraz nowy. Niepewność oszacowania populacji docelowej zaadresowano przeprowadzając symulację scenariusza minimalnego i maksymalnego.

### Wyniki

[Redacted content]



[Redacted content]

**Wnioski**

Wprowadzenie programu lekowego leczenia mielofibrozy ruksolitynibem będzie się wiązało z dodatkowymi wydatkami budżetowymi, ale zapewni dostęp do poprawiającej jakość i wydłużającej życie terapii wąskiej grupie najbardziej potrzebujących chorych ze złym rokowaniem. Przyjęcie proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka zapewni płatnikowi publicznemu racjonalne ograniczenie wydatków refundacyjnych.

**Słowa kluczowe**

mielofibroza, ruksolitynib, Jakavi®, analiza wpływu na budżet płatnika

## 1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) związanych z finansowaniem ze środków publicznych preparatu ruksolitynib (Jakavi®) u pacjentów z mielofibrozą w ramach nowego programu lekowego.

W Tab. 1 przedstawiono problem decyzyjny analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem schematu PICO.

**Tab. 1 Problem decyzyjny analizy BIA z uwzględnieniem schematu PICO.**

Kryterium	Charakterystyka
<b>Populacja (P)</b>	pacjenci z mielofibrozą z ryzykiem pośrednim-2 lub wysokim wg IPSS*
<b>Interwencja (I)</b>	Jakavi® (ruksolitynib) stosowany zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, w ramach Programu lekowego
<b>Komparator (C)</b>	najlepsza dostępna terapia, struktura w Polsce określona na podstawie panelu delfickiego z udziałem 6 ekspertów
<b>Efekty (O)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpośrednie koszty związane z wprowadzeniem preparatu na listę leków refundowanych (dostępność w ramach programu lekowego);</li> <li>• wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych;</li> <li>• aspekty etyczne i społeczne.</li> </ul>
<b>Perspektywa analizy</b>	NFZ
<b>Horyzont czasowy analizy</b>	4 lata od momentu wprowadzenia refundacji (czas niezbędny dla ustalenia stanu równowagi)
<b>Porównywane scenariusze</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• scenariusz istniejący: aktualnie realizowany, bez refundacji Jakavi®</li> <li>• scenariusz nowy – po wprowadzeniu Jakavi® do programu lekowego</li> </ul>

## **2 METODY**

### **2.1 Perspektywa analizy**

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne – Narodowego Funduszu Zdrowia.

Ruksolitynib ma być podawany w ramach programu lekowego. Nie zidentyfikowano kosztów, które miałyby być ponoszone przez pacjentów i w związku z tym nie przeprowadzono analizy z perspektywy pacjenta.

### **2.2 Horyzont czasowy**

Analizą objęto okres czterech lat od momentu wprowadzenia leku do programu lekowego. Jest to czas niezbędny do ustalenia stanu równowagi.

### **2.3 Populacja**

#### **2.3.1 Epidemiologia mielofibrozy**

##### **2.3.1.1 Chorobowość**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

##### **2.3.1.2 Zapadalność**

[Redacted text block]

---

[Redacted text block]

**Tab. 2 Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości mielofibrozy (pierwotnej, wtórnej lub łącznie).**

Jednostka chorobowa	Chorobowość	Potencjalna liczba chorych w Polsce	Źródło	Opis
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

**Tab. 3 Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących zapadalności na mielofibrozę.**

Jednostka chorobowa	Zapadalność	Potencjalna liczba nowych chorych w Polsce, rocznie	Źródło	Opis
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### **2.3.2 Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana**

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Jakavi:<sup>21</sup>

*Produkt leczniczy Jakavi jest wskazany w leczeniu powiększenia śledziony związanego z chorobą lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku (znanym także jako przewlekłe idiopatyczne włóknienie szpiku), włóknieniem szpiku poprzedzonym nadkrwistością prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną.*

Zgodnie z informacjami na temat chorobowości mielofibrozy pierwotnej i wtórnej przedstawionymi w rozdziale 2.3.1.1, liczbę pacjentów z mielofibrozą w Polsce można oszacować na ok. 850.

### **2.3.3 Populacja docelowa (wskazana we wniosku)**

Populacja docelowa kwalifikująca się do leczenia ruksolitynibem będzie wyznaczona z jednej strony przez parametry epidemiologiczne, z drugiej strony przez kryteria kwalifikacji do programu lekowego (Tab. 4).

#### **2.3.3.1 Parametry epidemiologiczne**



#### **2.3.3.2 Program lekowy**

Propozycja programu lekowego złożona pierwotnie wraz z wnioskiem refundacyjnym w marcu 2013 roku (aneks 7.2) została zakwestionowana, jako wymagająca dopracowania.

Na przełomie sierpnia i września, eksperci kliniczni pod kierunkiem Konsultanta Krajowego w dziedzinie Hematologii – prof. Wiesława W. Jędrzejczaka pracowali nad nową propozycją programu lekowego (aneks 7.3).

W dniu 15.11.2013 roku, Ministerstwo Zdrowia przesłało do podmiotu odpowiedzialnego nową propozycję programu lekowego (aneks 7.4). Niniejsza analiza wpływu na budżet odnosi się do tej wersji projektu Programu lekowego.

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego przedstawiono w Tab. 4.





Poniżej zostaną omówione najważniejsze kryteria kwalifikacji do Programu lekowego i ich wpływ na wielkość populacji docelowej.

### 2.3.3.3 Ryzyko według IPSS

Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (IPSS – ang. *International Prognostic Scoring System*) omówiono szerzej w aneksie 7.5.<sup>8</sup>



**Tab. 5** Struktura populacji chorych z mielofibrozą z uwzględnieniem ryzyka wg Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (IPSS – ang. *International Prognostic Scoring System*).

	Cervantes 2012 <sup>9</sup>		Barbui 2010 <sup>10</sup>
	kohorta 1996-2007	kohorta 1980-1995	

#### 2.3.3.4 Splenomegalia oraz objawy ogólne

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

**Tab. 6** Udział pacjentów z objawami ogólnymi mielofibrozy w populacjach z różnych badań, na tle odsetka pacjentów ze splenomegalią oraz z klasą ryzyka wg IPSS – pośrednim-2 lub wysokim.

<b>Badanie, populacja</b>	<b>Odsetek pacjentów z objawami ogólnymi mielofibrozy</b>	<b>Odsetek pacjentów z kategorii IPSS Int-2 lub High</b>	<b>Odsetek pacjentów ze splenomegalią</b>
██████████	████	████	████
██████████████████	████	████	████
██████████████████	████	████	████
██████████	████	████	████
██████████████	████	████	████
██████████████████	████	████	████
██████████████████	████	████	████
██████████████	████	████	████

### 2.3.3.5 Inne kryteria potencjalnie ograniczające populację

Poniżej zostaną omówione inne kryteria potencjalnie ograniczające wielkość populacji docelowej i sposób ich uwzględnienia w analizie BIA.

#### 2.3.3.5.1 Wyściowa wartość płytek krwi poniżej 50 tysięcy/ $\mu$ l

Zgodnie z ChPL Jakavi, leczenie należy przerwać (i nie wolno go rozpoczynać – uzupełnieniem), jeśli liczba płytek krwi wynosi mniej niż 50 000/ $\text{mm}^3$  (czyli mniej niż 50 000/ $\mu$ l).

W dostępnej literaturze dot. zastosowania ruksolitynibu u pacjentów z mielofibrozą, jak również w zidentyfikowanych dużych badaniach obserwacyjnych pacjentów z mielofibrozą, nie odnaleziono informacji o odsetku pacjentów, którzy charakteryzowałiby się liczbą płytek krwi na poziomie poniżej 50 tysięcy/ $\mu$ l.

[Redacted content]

#### 2.3.3.5.2 Wiek poniżej 18 lat

Mielofibroza jest chorobą ludzi w wieku podeszłym. Średni wiek w momencie zachorowania to ok. 60 lat. Z powyższego względu, założono, że kryterium to nie będzie miało istotnego wpływu na ograniczenie wielkości populacji docelowej.

#### **2.3.3.5.3 Sprawność według skali ECOG > 2**

[Redacted text block]

#### **2.3.3.5.4 Stan po splenektomii**

[Redacted text block]

#### **2.3.3.5.5 Progresja do ostrej białaczki szpikowej**

[Redacted text block]

#### **2.3.3.6 Podsumowanie wielkości populacji docelowej (wskazanej we wniosku)**

[Redacted text block]

**Tab. 7 Oszacowanie populacji docelowej wskazanej we wniosku.**

Parametr	Oszacowanie	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### **2.3.4 Populacja w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana**

[Redacted text block]

### **2.3.5 Odpowiedź na leczenie i kontynuacja leczenia w programie lekowym**

#### **2.3.5.1 Ewolucja kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie w Programie lekowym**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]












[Redacted text block]

[Redacted text block]



**Tab. 8 Podsumowanie kryteriów oceny skuteczności leczenia ruksolitynibem według różnych propozycji Programu lekowego.**

		<b>Wersja projektu Programu lekowego</b>			
<b>Czas oceny</b>	<b>Zakres odpowiedzi</b>	<b>Marzec 2013 (złożony wraz z wnioskiem refundacyjnym; aneks 7.2)</b>	<b>Październik 2013 (panel ekspertów; aneks 7.3)</b>	<b>15 listopad 2013 (przesłany przez MZ; aneks 7.4)</b>	<b>Grudzień 2013 (dyskutowane propozycje zmian)</b>
[REDAKTED]	[REDAKTED]		[REDAKTED]	[REDAKTED]	
	[REDAKTED]		[REDAKTED]	[REDAKTED]	

### **2.3.5.2 Kryteria odpowiedzi po 3 miesiącach**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

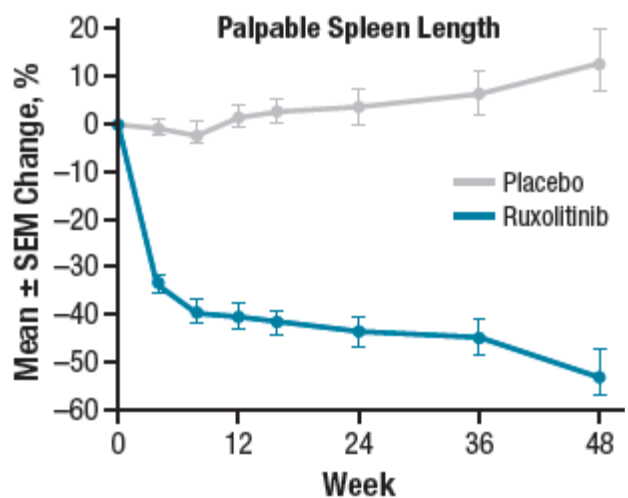
### 2.3.5.3 Kryteria odpowiedzi po 6 miesiącach

#### 2.3.5.3.1 Wielkość śledziona

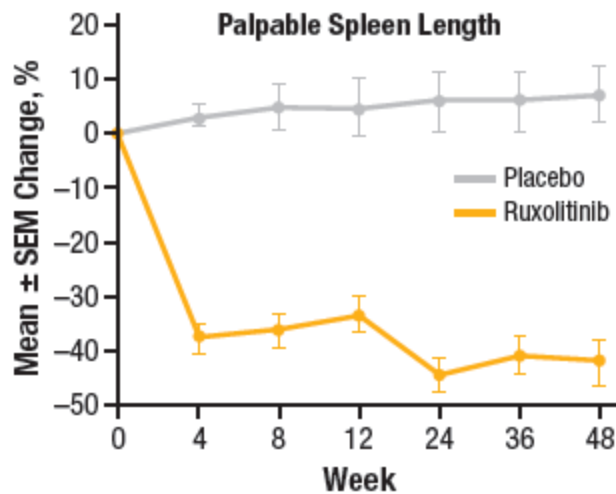
A table with 10 rows and 1 column, where all content is redacted with black bars.

Ryc. 2 Średnia zmiana długości śledziony w badaniach: (A) COMFORT-I,<sup>11</sup> (B) COMFORT-II<sup>12</sup> oraz (C) Verstovsek 2010.<sup>15</sup>

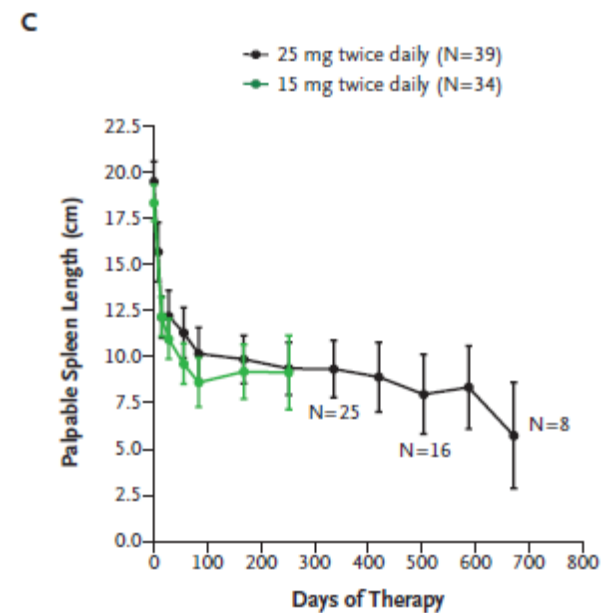
Badanie COMFORT- I



Badanie COMFORT-II



Badanie Verstovsek 2010



**Tab. 9 Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie ruksolitynibem, w zależności od zdefiniowanego kryterium odpowiedzi.**

Kryterium odpowiedzi	Odsetek pacjentów leczonych ruksolitynibem z odpowiedzią (stosowana dawka leku)	Źródło
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]

### **2.3.5.3.2 Objawy ogólne**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Tab. 10. Skuteczność ruksolitynibu: częstość występowania redukcji MFSAF- TSS o  $\geq 50\%$  w badaniu COMFORT-I.**

Punkt końcowy	Kod badania	ruksolitynib			komparator	grupa kontrolna			p
		n	N	%		n	N	%	
zmniejszenie TSS o $\geq 50\%$ w 24. tyg.	COMFORT-I	71	155	45,9	placebo	8	154	5,3	p<0,001

**Tab. 11. Skuteczność ruksolitynibu: zmniejszenie MFSAF-TSS o  $\geq 50\%$ . Miara wyników: ryzyko względne oraz parametry bezwzględne w badaniu COMFORT-I.**

Punkt końcowy	Kod badania	Porównanie	RR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p
zmniejszenie TSS o $\geq 50\%$ w 24 tyg.	COMFORT-I	ruksolitynib vs placebo	8,66 (4,35; 17,25)	p<0,001	0,41 (0,32; 0,49)	p<0,001



### 2.3.5.4 Pozostałe kryteria oceny odpowiedzi oraz ocena odpowiedzi w kolejnych miesiącach

Poza oceną długości śledziona oraz poprawy w zakresie objawów ogólnych po 6 miesiącach terapii, powodem wykluczenia pacjentów z Programu lekowego mogą być:

- nieakceptowalna toksyczność oraz
- transformacja w ostrą białaczkę.

Jednocześnie, w kolejnych badaniach kontrolnych pacjent może utracić odpowiedź stwierdzaną w badaniu po 6 miesiącach terapii.

[Redacted content]

Tab. 12 Rezygnacja z leczenia w badaniu INCB18424-251.<sup>20</sup>

Parametr	Kohorta MDACC	Kohorta Mayo Clinic Rochester
[Redacted]		
[Redacted]	■	■
[Redacted]	■	■
[Redacted]	■	■
[Redacted]		
[Redacted]	■	■
[Redacted]	■	■
[Redacted]	■	■
[Redacted]	■	■
[Redacted]	■	■
[Redacted]	■	■
[Redacted]	■	■
[Redacted]	■	■
[Redacted]	■	■



## 2.4 Koszty terapii

### 2.4.1 Koszt nabycia produktu leczniczego Jakavi® (ruksolitynib)

W Tab. 14 zamieszczono ceny zbytu netto zadeklarowane przez podmiot odpowiedzialny.

**Tab. 14** Cena produktu leczniczego Jakavi® zadeklarowana przez podmiot odpowiedzialny.

Gramatura tabletki [mg]	Cena zbytu netto za opakowanie (60 tabletek) [zł]	Cena za opakowanie z VAT [zł]	Cena hurtowa za opakowanie, w 2013 roku [zł]	Cena hurtowa za opakowanie w 2014 roku [zł]
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

■  
 ■  
 ■  
 ■

■  
 ■

■  
 ■  
 ■  
 ■  
 ■  
 ■

■  
 ■  
 ■  
 ■

### 2.4.2 Instrument podziału ryzyka (RSS)

■  
 ■  
 ■  
 ■  
 ■

[Redacted text block]

### 2.4.3 Uzasadnienie utworzenia oddzielnej grupy limitowej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### **2.4.4 Zapotrzebowanie na lek**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ryc. 3

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

#### **2.4.5 Koszty medyczne**

Kalkulację pozostałych kosztów medycznych w modelu wpływu na budżet zaczerpnięto z modelu ekonomicznego (zaimplementowanego w arkuszu kalkulacyjnym Excel, stanowiącego załącznik do Analizy ekonomicznej złożonej jako część kompletu dokumentacji HTA).<sup>28,29</sup> Brano pod uwagę koszty: leków w BAT oraz pozostałe koszty medyczne (ambulatoryjne i szpitalne, transformacji leukemicznej, splenektomii, radioterapii śledziona, powikłań naczyniowych, leczenia niedokrwistości, działań niepożądanych oraz opieki paliatywnej). Szczegółowe zestawienie metodyki szacowania kosztów jednostkowych przedstawiono w Analizie ekonomicznej, w rozdziale 2.8 (rozdział „Koszty”) oraz Aneksie do analizy ekonomicznej (podrozdział: „Dane dotyczące kosztów”).<sup>28</sup>

W Tab. 15 przedstawiono zestawienie kosztów medycznych założone w analizie BIA. Koszty do tabeli wyekstrahowano z modelu ekonomicznego zaimplementowanego w arkuszu kalkulacyjnym Excel (zakładka: /Model results/Tabular results, przy ustawieniach: Model results/Tabular results/Time horizon: 144 weeks oraz zerowych stopach dyskontowych, zarówno dla kosztów, jak i efektów). Na podstawie danych 3-letnich (144-tygodniowych) oszacowano średnie koszty w perspektywie 1-go roku.

#### **2.4.6 Dyskontowanie**

Zgodnie z wytycznymi AOTM w analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie prowadzono dyskontowania.

**Tab. 15 Zestawienie oszacowanych kosztów medycznych przyjętych w analizie wpływu na budżet (opracowanie własne na podstawie analizy ekonomicznej).<sup>28</sup>**

	W perspektywie 144 tygodni		Średnio, w trakcie 1 roku	
	Ruksolitynib	BAT	Ruksolitynib	BAT
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[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 WYNIKI BEZ RSS**

#### **3.1 Scenariusz istniejący**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Tab. 16 Populacja pacjentów z mielofibrozą – charakterystyka i terapia: scenariusz istniejący.**

	2013	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok
[REDACTED]	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■



### 3.2 Scenariusz nowy - podstawowy

[REDACTED]

[REDACTED]

W efekcie, w kolejnych latach trwania Programu będzie do niego wchodzić [REDACTED]  
[REDACTED] Liczba wchodzących do Programu powinna się ustabilizować  
na poziomie wynikającym z zapadalności [REDACTED]

Średnia liczba leczonych ruksolitynibem na przestrzeni całego roku [REDACTED]  
[REDACTED] Maksymalne zapotrze-  
bowanie na ruksolitynib obserwowane będzie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wydatki na ruksolitynib, będą

[REDACTED]

Całkowite wydatki na leczenie chorych z mielofibrozą z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS

[REDACTED]

Analiza inkrementalna wykazała, że w 2. roku Programu, wzrost wydatków płatnika na leczenie ruksolitynibem

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Tab. 18 Podsumowanie parametrów przyjętych w scenariuszu podstawowym analizy wpływu na budżet.**

Parametr	Wartość przyjęta w analizie podstawowej	Źródło oszacowania
[REDACTED]		
[REDACTED]	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]

*Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie – analiza wpływu na budżet*

---

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





**Tab. 20 Koszty terapii mielofibrozy (zł) wśród pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS: scenariusz nowy – podstawowy.**


	1. rok refundacji	2. rok refundacji	3. rok refundacji	4. rok refundacji
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██	██████████	██████████	██████████	██████████
████████████████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████████████████████████	██████████	██████████	██████████	██████████
████████████████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████████████	██████████	██████████	██████████	██████████
████████████████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████████████████████	██████████	██████████	██████████	██████████
████████████████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████████████████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████████	██████████	██████████	██████████	██████████




### **3.3 Scenariusz nowy - minimalny**

Założenia scenariusza nowego - minimalnego podsumowano w Tab. 22.


The table content is completely redacted with black bars.

Średnia liczba leczonych ruksolitynibem na przestrzeni całego roku (liczba osobolat terapii) będzie niższa niż w scenariuszu podstawowym i wyniesie w kolejnych latach programu: 

The table content is completely redacted with black bars.

Całkowite wydatki na leczenie chorych z mielofibrozą z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS 



Analiza inkrementalna wykazała, że w 2. roku Programu, wzrost wydatków płatnika na leczenie ruksolitynibem 

The table content is completely redacted with black bars.



*Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie – analiza wpływu na budżet*

---

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









### **3.4 Scenariusz nowy – maksymalny**

Założenia scenariusza nowego - maksymalnego podsumowano w Tab. 26.

[Redacted]

[Redacted]

Średnia liczba leczonych ruksolitynibem na przestrzeni całego roku (liczba osobolat terapii) będzie wyższa niż w scenariuszu podstawowym i wyniesie w kolejnych latach programu: [Redacted]

Wydatki na ruksolitynib, [Redacted]

Całkowite wydatki na leczenie chorych z mielofibrozą z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS [Redacted]

Analiza inkrementalna wykazała, że [Redacted]



*Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie – analiza wpływu na budżet*

---

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





**Tab. 29 Koszty terapii mielofibrozy (zł) wśród pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS: scenariusz nowy – maksymalny, analiza inkrementalna.**

	1. rok refundacji	2. rok refundacji	3. rok refundacji	4. rok refundacji
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██	██████████	██████████	██████████	██████████
████████████████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████████████████████████	██████████	██████████	██████████	██████████
████████████████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████



## 4 WYNIKI Z UWZGLĘDNIENIEM RSS

### 4.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący z uwzględnieniem RSS, nie odbiega od scenariusza istniejącego bez RSS (rozdział 3.1). Zarówno szacunki populacji (Tab. 16), jak i wydatków na jej leczenie (Tab. 17), przy negatywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do ruksolitynibu, będą identyczne w obu scenariuszach – z i bez RSS.

### 4.2 Scenariusz nowy – podstawowy (z RSS)

Założenia scenariusza są identyczne z założeniami dla scenariusza podstawowego (przedstawionymi w Tab. 18) oraz dodatkowo uwzględniają proponowany instrument podziału ryzyka:

[Redacted content]









### 4.3 Scenariusz nowy – minimalny (z RSS)

Założenia scenariusza są identyczne z założeniami dla scenariusza minimalnego (przedstawionymi w Tab. 22) oraz dodatkowo uwzględniają proponowany instrument podziału ryzyka:

[Redacted content]







#### 4.4 Scenariusz nowy – maksymalny (z RSS)

Założenia scenariusza są identyczne z założeniami dla scenariusza maksymalnego (przedstawionymi w Tab. 26) oraz dodatkowo uwzględniają proponowany instrument podziału ryzyka:

[Redacted content]









## 5 ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE

[REDACTED]

## **6 WNIOSKI**

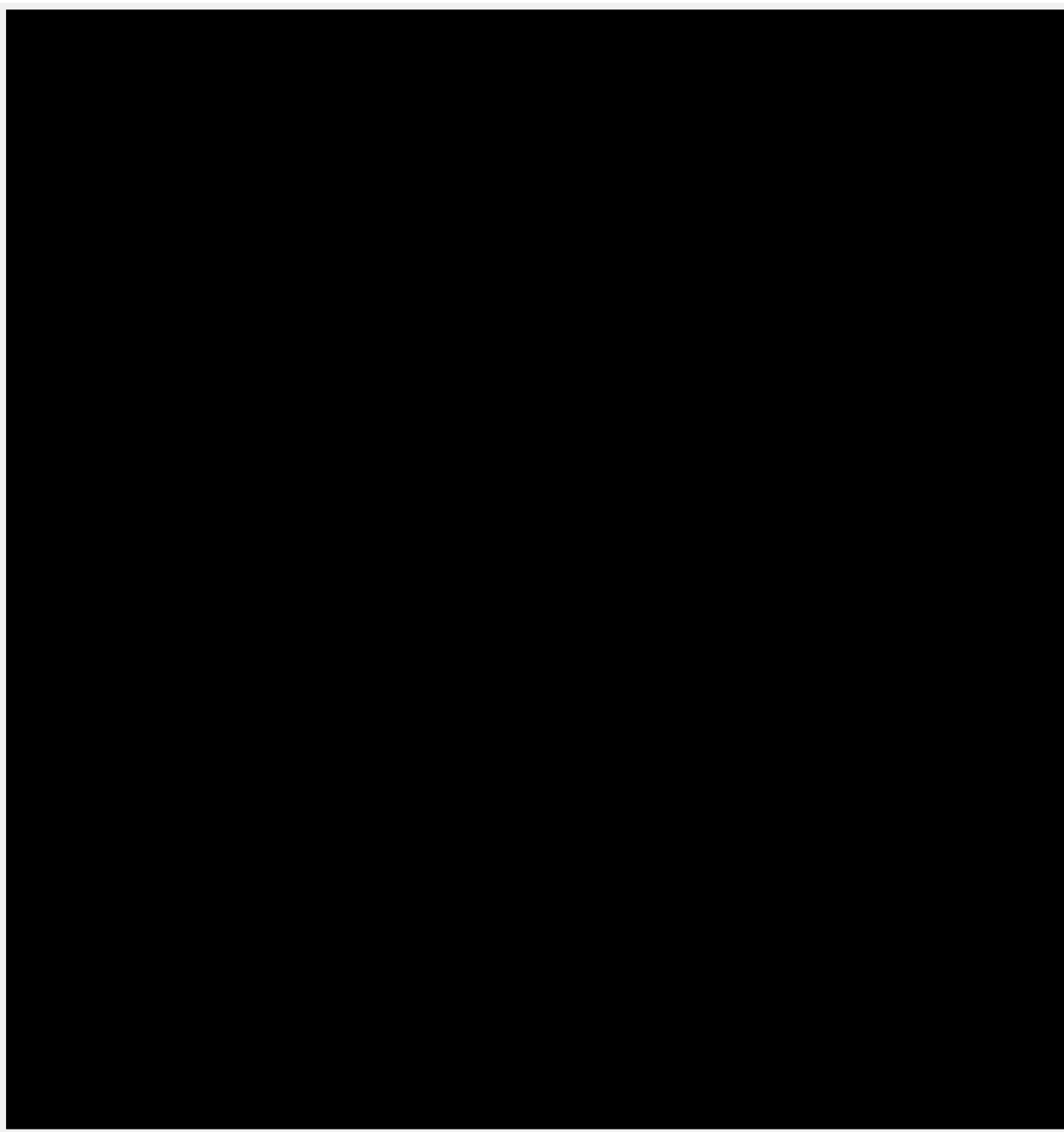
[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

## 7 ANEKS

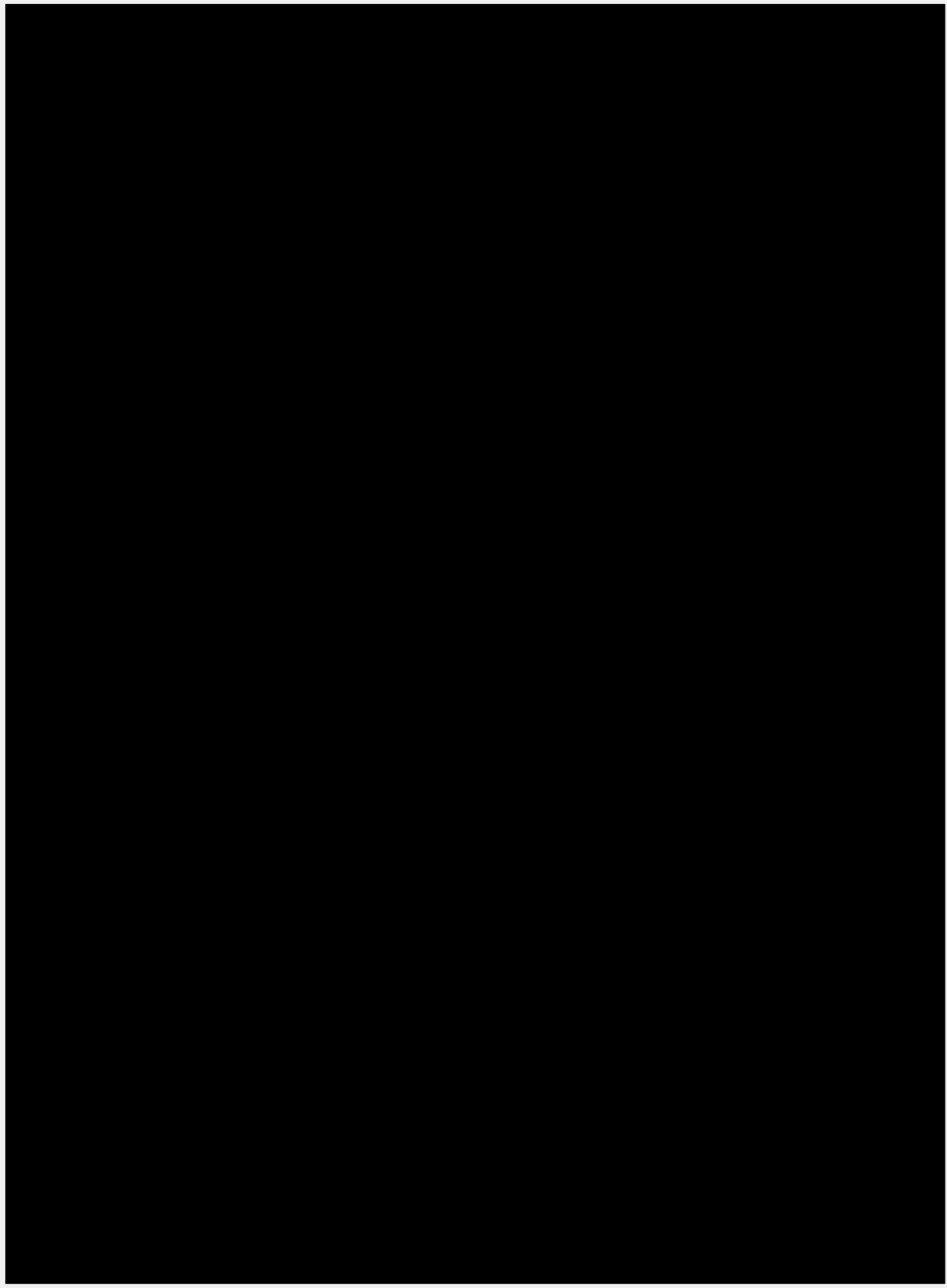
### 7.1 Opinia eksperta – prof. Andrzeja Hellmana.<sup>31</sup>

Poniżej przedstawiono: (1) kopię opinii przesłanej drogą mailową oraz (2) korespondencji, w sprawie opinii.

(1)











**7.2 Projekt programu lekowego, wersja z marca 2013 (złożona wraz z pierwotnym wnioskiem refundacyjnym)**





ci

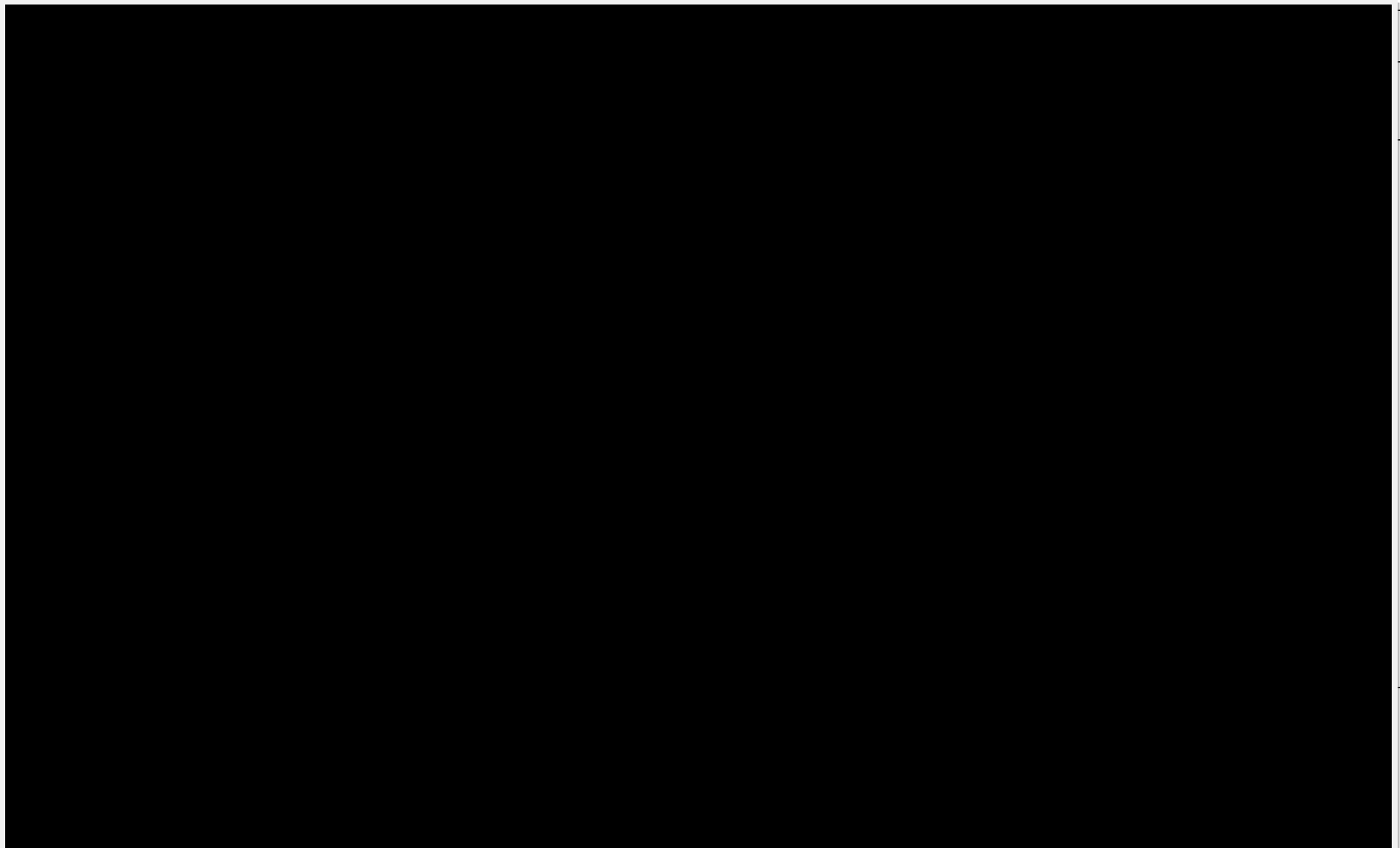






### **7.3 Projekt programu lekowego, wersja z października 2013 (wersja robocza panelu ekspertów)**

**RUKSOLITINIB W LECZENIU MIELOFIBROZY PIERWOTNEJ ORAZ MIELOFIBROZY WTÓRNEJ W PRZEBIEGU CZERWIENICY PRAWDZIWEJ I NADPŁYTKOWOŚCI SAMOISTNEJ, ICD-10 D47.4**









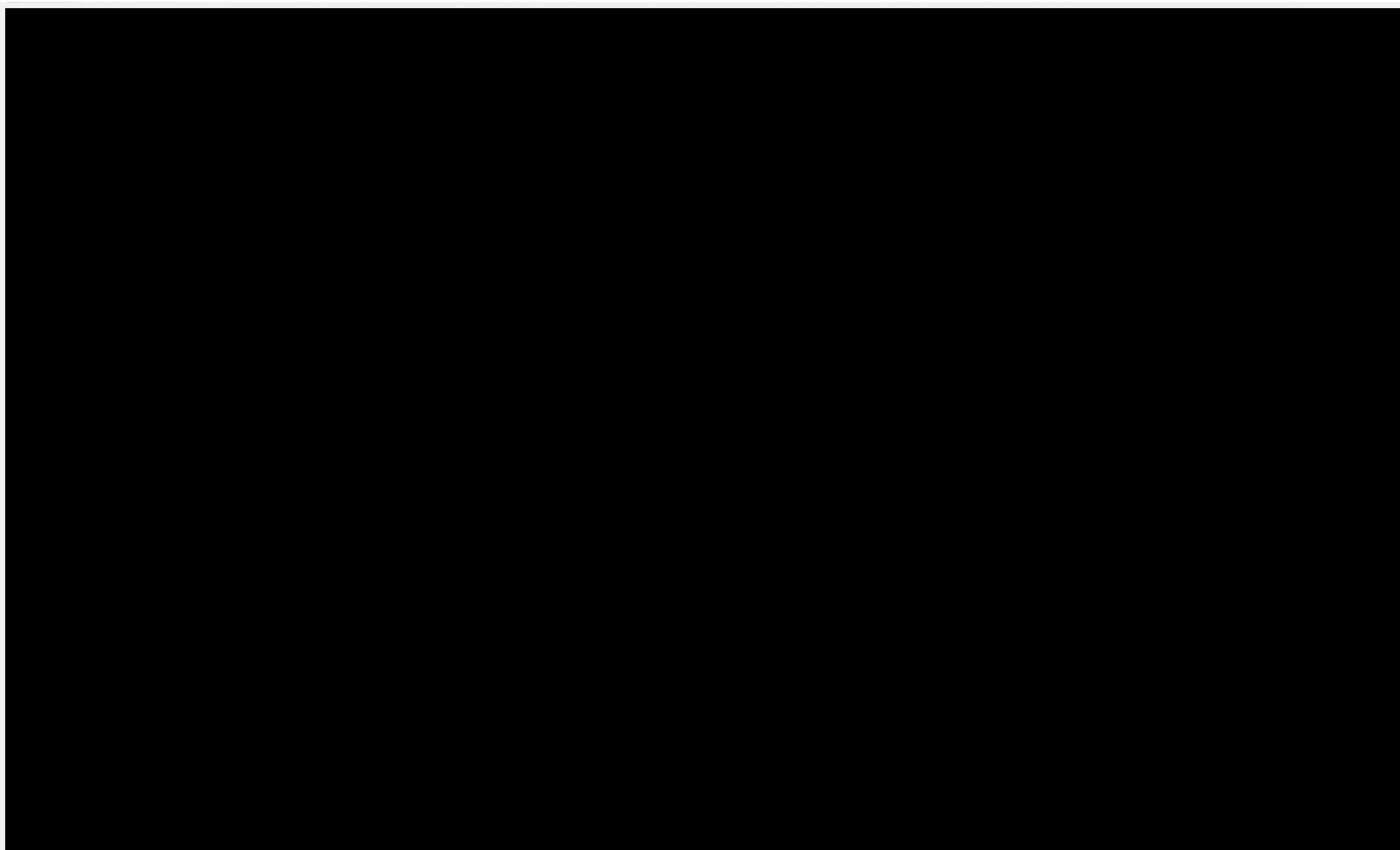




#### **7.4 Projekt programu lekowego, wersja z 15 listopada 2013 (przesłana przez Ministerstwo zdrowia)**







## 7.5 Międzynarodowy Indeks Progностyczny (IPSS- ang. *International Prognostic Scoring System*)

Niekorzystne czynniki rokownicze uwzględniane w systemie IPSS:

1. Anemia Hb < 10g/dl
2. Leukocyty > 25 x 10<sup>9</sup>/l
3. Liczba blastów we krwi obwodowej ≥ 1%
4. Objawy ogólne
5. Wiek > 65 lat

Ocena ryzyka zgonu oraz długości przeżycia chorych na mielofibrozę określana jest wg sumarycznej liczby występujących niekorzystnych czynników rokowniczych, stwierdzanych w momencie rozpoznania choroby. Grupy poziomu ryzyka w zależności od występujących czynników ryzyka wraz z medianami przeżycia przedstawiono w Tab. 40.

**Tab. 40. Mediany przeżycia chorych na mielofibrozę w zależności od grupy ryzyka wg systemu prognostycznego IPSS.**

Grupa ryzyka	liczba niekorzystnych czynników rokowniczych	mediana przeżycia [mies.]
Niskie	0	135 mies.
Pośrednie-1	1	95 mies.
Pośrednie-2	2	48 mies.
Wysokie	≥3	27 mies.

Opracowano na podstawie:

*Cervantes F, Dupriez B, Pereira A 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; 113 (13):2895-2901.*

## 7.6 Skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)<sup>32</sup>

Stopień sprawności	Definicja
0	sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy
2	zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, spędza w łóżku około połowy dnia
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, spędza w łóżku ponad połowę dnia
4	konieczność opieki osoby drugiej, spędza w łóżku cały dzień
5	zgon



## 7.7 Skala FSS (Fatigue Severity Scale)<sup>33</sup>

### FSS Questionnaire

During the past week, I have found that:		Disagree	←————→					Agree
1.	My motivation is lower when I'm fatigued.	1	2	3	4	5	6	7
2.	Exercise brings on my fatigue.	1	2	3	4	5	6	7
3.	I am easily fatigued.	1	2	3	4	5	6	7
4.	Fatigue interfere with my physical functioning.	1	2	3	4	5	6	7
5.	Fatigue causes frequent problems for me.	1	2	3	4	5	6	7
6.	My fatigue prevents sustained physical functioning.	1	2	3	4	5	6	7
7.	Fatigue interferes with carrying out certain duties and responsibilities.	1	2	3	4	5	6	7
8.	Fatigue is among my three most disabling symptoms.	1	2	3	4	5	6	7
9.	Fatigue interferes with my work, family or social life.	1	2	3	4	5	6	7
Total Score:								

### Zasady punktacji:

Aby ocenić poziom zmęczenia należy dodać wszystkie zakreślone liczby. Wynik końcowy powinien mieścić się w zakresie od 9 do 63.

### Zasady interpretacji

Wynik całkowity poniżej 36 wskazuje na brak zmęczenia.

Wynik całkowity 36 punktów lub wyżej wskazuje na znaczące zmęczenie.

## 7.8 Badanie Andreoli 2012 (prezentacja konferencyjna ASH 2012)

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu stosowanego we Francji. Ruksolitynib został udostępniony pacjentom w ramach programu zezwalającego w drodze wyjątku na stosowanie nowych produktów leczniczych, które nie zostały jeszcze zarejestrowane. Leczenie ruksolitynibem zostało udostępniono 241 pacjentom z mielofibrozą pierwotną i wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej. Pacjenci zostali włączeni do programu między kwietniem 2011 a majem 2012 roku. Analiza została przeprowadzona na podstawie danych dostępnych na początku obserwacji (N=241), po 3 mies. (N=101), 6 mies. (N=57), 9 mies. (N=21) i 12 mies. (N=4). Średnia wieku pacjentów wyniosła 68 lat. Prawie wszyscy chorzy (99%) otrzymali przynajmniej jedną linię terapii przed leczeniem ruksolitynibem. Większość pacjentów miała objawy ogólne związane z mielofibrozą (94%) i splenomegalię (mediana długości śledziony – 15 cm). Zmniejszenie długości śledziony podczas leczenia ruksolitynibem odnotowano u 97%, 90% i 95% pacjentów po odpowiednio 3., 6. i 9. mies. Średnie zmniejszenie długości śledziony wyniosło 47% i 46% po 3. i 6. mies. leczenia. Objawy ogólne związane z mielofibrozą uległy zmniejszeniu u 65% i 70% i 71% pacjentów po odpowiednio 3., 6. i 9. mies. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi bez względu na nasilenie były zaburzenia hematologiczne, które wystąpiły u 52% pacjentów. Leczenie przerwało 11 pacjentów z powodu: zgonu, nieskuteczności terapii oraz decyzji pacjenta.

## 7.9 Kryteria odpowiedzi na leczenie chorych z mielofibrozą wg *International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment* i *European LeukemiaNet (IWG-MRT i ELN)*<sup>34</sup>

Odpowiedź na leczenie	Wymagane kryteria – dla wszystkich kryteriów odpowiedzi poprawa musi trwać co najmniej 12 tyg.
<p>Całkowita remisja (CR – ang. <i>complete remission</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• szpik kostny: normokomórkowy z uwzględnieniem wieku pacjenta; ilość mieloblastów ≤ 5%, stopień osteomielofibrozy ≤ 1 wg kryteriów europejskich</li> <li>• krew obwodowa: stężenie Hb ≥ 100 g/l i poniżej górnej granicy normy; liczba neutrofilii ≥ 1,0 x 10<sup>9</sup>/l i poniżej górnej granicy normy; liczba płytek krwi ≥ 100 x 10<sup>9</sup>/l i poniżej górnej granicy normy; &lt; 2% niedojrzałych komórek szpiku lub &lt; 5% niedojrzałych komórek szpiku u pacjentów po splenektomii</li> <li>• objawy kliniczne: ustąpienie objawów ogólnych; śledziona oraz wątroba nie wyczuwalna w badaniu palpacyjnym; brak pozaszpikowej hemopoezy</li> </ul>
<p>Częściowa remisja (PR – ang. <i>partial remission</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• krew obwodowa: stężenie Hb ≥ 100 g/l i poniżej górnej granicy normy; liczba neutrofilii ≥ 1,0 x 10<sup>9</sup>/l i poniżej górnej granicy normy; liczba płytek krwi ≥ 100 x 10<sup>9</sup>/l i poniżej górnej granicy normy; &lt; 2% niedojrzałych komórek szpiku lub &lt; 5% niedojrzałych komórek szpiku u pacjentów po splenektomii</li> <li>• objawy kliniczne: ustąpienie objawów ogólnych; śledziona oraz wątroba nie wyczuwalna w badaniu palpacyjnym; brak pozaszpikowej hemopoezy</li> </ul> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• szpik kostny: normokomórkowy z uwzględnieniem wieku pacjenta; ilość mieloblastów ≤ 5%, stopień osteomielofibrozy ≤ 1 wg kryteriów europejskich</li> <li>• krew obwodowa: stężenie Hb ≥ 85 i &lt; 100 g/l; liczba neutrofilii ≥ 1,0 x 10<sup>9</sup>/l i poniżej górnej granicy normy; liczba płytek krwi ≥ 50 i &lt; 100 x 10<sup>9</sup>/l; &lt; 2% niedojrzałych komórek szpiku; &lt; 5% niedojrzałych komórek szpiku u pacjentów po splenektomii</li> <li>• objawy kliniczne: ustąpienie objawów ogólnych; śledziona oraz wątroba nie wyczuwalna w badaniu palpacyjnym; brak pozaszpikowej hemopoezy</li> </ul>

Odpowiedź na leczenie	Wymagane kryteria – dla wszystkich kryteriów odpowiedzi poprawa musi trwać co najmniej 12 tyg.
<p>Kliniczna poprawa (CI – ang. <i>clinical improvement</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmniejszenie nasilenia anemii, zmniejszenie wielkości śledziony lub objawów ogólnych bez występowania któregokolwiek z kryteriów postępującej choroby (PD – ang. <i>progressive disease</i>) lub zwiększenia nasilenia anemii, trombocytopenii lub neutropenii wg definicji opisanych poniżej.</li> </ul> <p><u>Zmniejszenie nasilenia anemii:</u> u chorych niezależnych od przetoczeń krwi przed podjęciem leczenia – wzrost stężenia Hb <math>\geq 20</math> g/l; u chorych zależnych od przetoczeń krwi* – niezależność od przetoczeń rozumiana jako brak konieczności przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych w każdym 12-tygodniowym interwale czasowym badania klinicznego</p> <p><u>Zmniejszenie wielkości śledziony:</u> niewyczuwalna śledziona w badaniu palpacyjnym w przypadku początkowego powiększenia o 5-10 cm poniżej lewego łuku żebrowego lub zmniejszenie śledziony o <math>\geq 50\%</math> w przypadku początkowego powiększenia <math>&gt; 10</math> cm poniżej lewego łuku żebrowego. Odpowiedź śledziony na leczenie wymaga potwierdzenia zmniejszenia objętości śledziony o <math>\geq 35\%</math> w badaniu obrazowym metodą tomografii komputerowej (CT) lub rezonansu magnetycznego (MRI). Zmniejszenie wielkości śledziony, która przed leczeniem była powiększona o <math>&lt; 5</math> cm poniżej lewego łuku żebrowego, nie kwalifikuje się jako odpowiedź śledziony na leczenie.</p> <p><u>Zmniejszenie nasilenia objawów ogólnych:</u> zmniejszenie o <math>\geq 50\%</math> wskaźnika nasilenia objawów ogólnych (TSS – ang. <i>total symptom score</i>) ocenianych przez pacjenta w kwestionariuszu Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF).**</p> <p><u>Zwiększenie nasilenia anemii:</u> konieczność przeprowadzenia przetoczeń krwi lub spadek stężenia Hb <math>\geq 20</math> g/l w porównaniu do stężenia wyjściowego z okresu 12 tyg. przed leczeniem</p> <p><u>Zwiększenie nasilenia trombocytopenii:</u> pogorszenie o dwa stopnie w skali nasilenia trombocytopenii wg CTCAE v. 4.0 w porównaniu z okresem przed rozpoczęciem leczenia przy zachowaniu minimalnej liczby płytek krwi <math>\geq 25\,000 \times 10^9/l</math></p> <p><u>Zwiększenie nasilenia neutropenii:</u> pogorszenie o dwa stopnie w skali nasilenia trombocytopenii wg CTCAE v. 4.0 w porównaniu z okresem przed rozpoczęciem leczenia przy zachowaniu absolutnej liczby neutrofilii <math>\geq 0,5 \times 10^9/l</math></p>

Odpowiedź na leczenie	Wymagane kryteria – dla wszystkich kryteriów odpowiedzi poprawa musi trwać co najmniej 12 tyg.
Postępująca choroba (PD – ang. <i>progressive disease</i> )	Wystąpienie jednego z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>• powiększona śledziona <math>\geq 5</math> cm poniżej lewego łuku żebrowego, nie stwierdzona wcześniej w badaniu palpacyjnym</li> <li>• wzrost o <math>\geq 100\%</math> długości śledziona oceniony palpacyjnie w przypadku początkowego powiększenia 5-10 cm poniżej lewego łuku żebrowego</li> <li>• wzrost o 50% długości śledziona oceniony palpacyjnie w przypadku początkowego powiększenia <math>&gt; 10</math> cm poniżej lewego łuku żebrowego</li> <li>• transformacja białaczkowa – liczba blastów szpiku kostnego <math>\geq 20\%</math></li> <li>• <math>\geq 20\%</math> blastów we krwi obwodowej związana z absolutną liczbą blastów <math>\geq 1 \times 10^9/l</math>, utrzymującą się co najmniej przez 2 tyg.</li> </ul>
Stabilna choroba (SD – ang. <i>stable disease</i> )	Niespełnienie żadnego z kryteriów stanowiących o CR, PR, CI lub PD.
Nawrót choroby (R – ang. <i>relapse</i> )	Wystąpienie jednego z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie spełnianie kryteriów przynajmniej odpowiedzi klinicznej (CI) po wcześniejszym stwierdzeniu CR, PR lub CI</li> <li>• zwiększenie nasilenie anemii utrzymujące się co najmniej 1 mies. mimo wcześniejszego stwierdzenia poprawy</li> <li>• powiększenie śledziona utrzymujące się co najmniej 1 mies. mimo wcześniejszego stwierdzenia poprawy</li> </ul>
Remisja cytogenetyczna	Badanie co najmniej 10 metafaz, potwierdzone po 6 miesiącach: <ul style="list-style-type: none"> <li>• całkowita odpowiedź: brak wcześniej stwierdzanych nieprawidłowości</li> <li>• częściowa odpowiedź: redukcja o <math>\geq 50\%</math> liczby metafaz z nieprawidłowościami</li> </ul>
Remisja molekularna	Badanie molekularne granulocytów pobranych z krwi obwodowej, potwierdzone po 6 miesiącach: <ul style="list-style-type: none"> <li>• całkowita odpowiedź: brak wcześniej stwierdzanych nieprawidłowości</li> <li>• częściowa odpowiedź: redukcja o <math>\geq 50\%</math> ilości nieprawidłowego allelu (częściowa odpowiedź dotyczy wyłącznie pacjentów, u których stwierdzono się co najmniej 20% nieprawidłowego allelu)</li> </ul>
Nawrót cytogenetyczny/molekularny	Ponowne pojawienie się wcześniej istniejących nieprawidłowości cytogenetycznych lub molekularnych.

**Odpowiedź na leczenie****Wymagane kryteria – dla wszystkich kryteriów odpowiedzi poprawa musi trwać co najmniej 12 tyg.**

\* zależność od przetoczeń czerwonych krwinek zdefiniowana jako przetoczenie  $\geq 6$  jednostek koncentratu krwinek czerwonych (PRBC) w ciągu 12 tyg. przed rozpoczęciem leczenia dla stężenia Hb  $< 85$  g/l oraz gdy nie występowały krwawienia lub anemia wynikająca z dotychczasowego leczenia. Ponadto ostatnie przetoczenie krwi musi wystąpić co najmniej 28 dni przed włączeniem do badania.

\*\* kwestionariusz MPN-SAF odnosi się do stopnia nasilenia objawów ogólnych ocenianych przez pacjenta i zawiera pytania dotyczące: zmęczenia, koncentracji, wczesnego uczucia sytości, nieaktywności, potów nocnych, świądu, bólu kości, dyskomfortu w jamie brzusznej, utraty masy ciała, gorączki. Każdy z objawów oceniany jest w skali od 0 (brak) do 10 (najgorszy wyobrażalny). Wskaźnik nasilenia objawów (TSS) stanowi sumę punktów za poszczególne objawy i wynosi od 0-100.

**Źródło:**

*Tefferi A, Cervantes F, Mesa R, et al. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. Blood. 2013 Aug 22;122(8):1395-8.*

**7.10 Kwestionariusz MFSAF v2.0 (zrzut ekranu wersji elektronicznej stosowanej w badaniu COMFORT I)**



## 7.11 Oficjalna wersja angielska kwestionariusza MPN-SAF TSS<sup>35</sup>

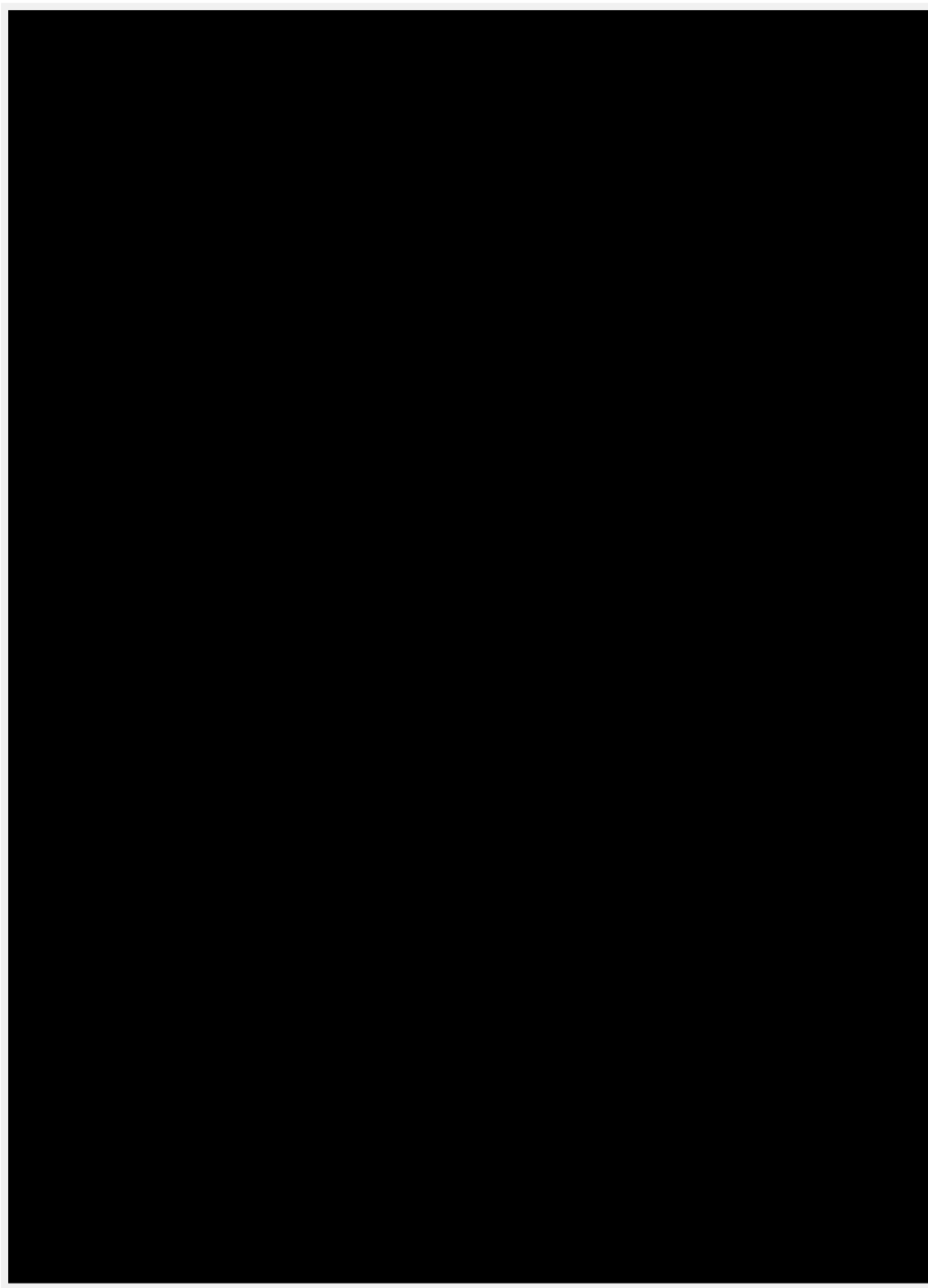
### Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score (MPN-SAF TSS)

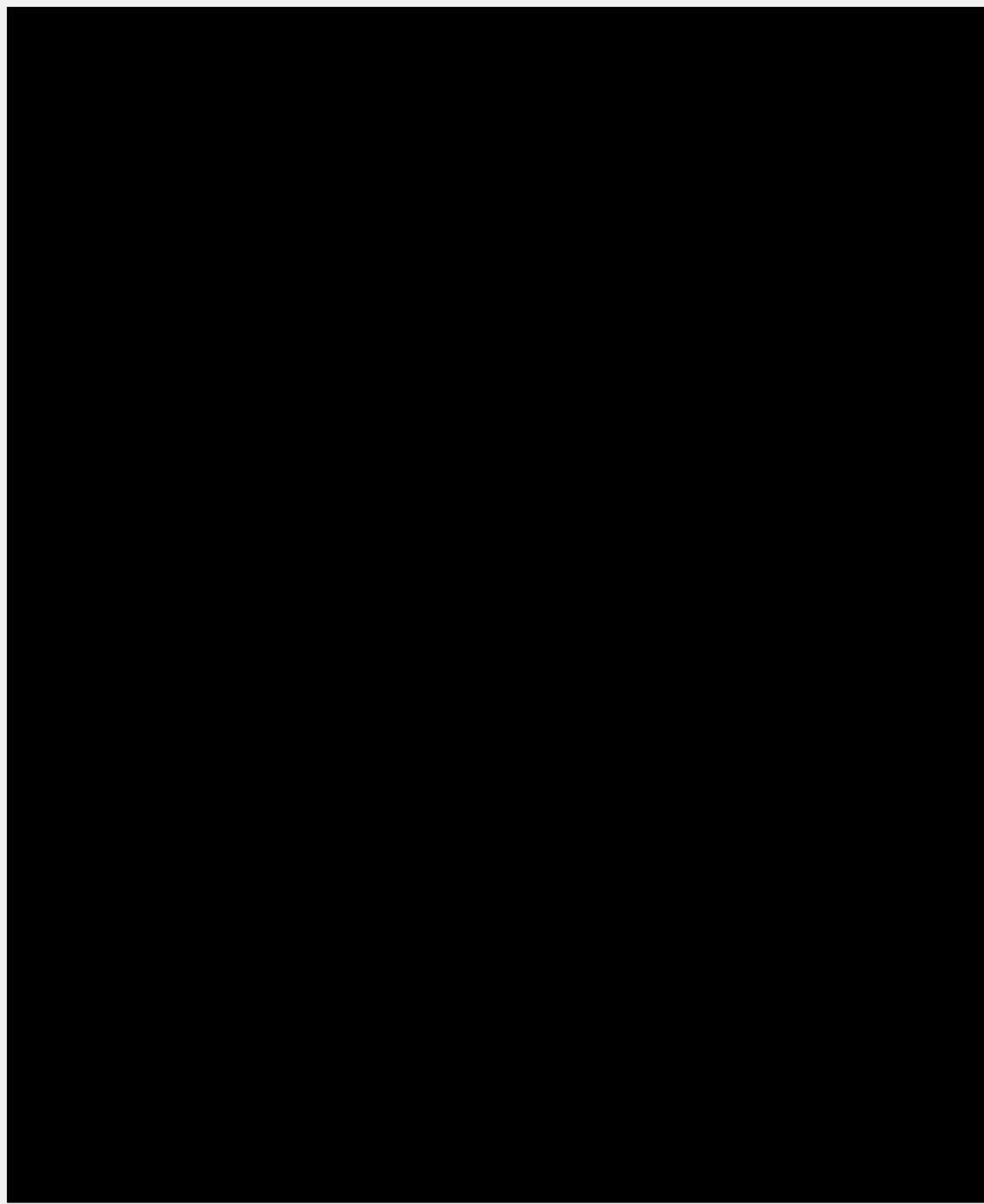
Please rate your fatigue (weariness, tiredness) by circling the one number that best describes your WORST level of fatigue during the past 24 hours	
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (No Fatigue) (As Bad As You Can Imagine)	
<b>Circle the one number that describes during the past week how much difficulty you have had with each of the following symptoms</b>	
Filling up quickly when you eat (Early satiety)	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Absent) (Worst Imaginable)
Abdominal discomfort	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Absent) (Worst Imaginable)
Inactivity	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Absent) (Worst Imaginable)
Problems with concentration - compared to before my diagnosis	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Absent) (Worst Imaginable)
Night sweats	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Absent) (Worst Imaginable)
Itching (pruritus)	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Absent) (Worst Imaginable)
Bone pain (diffuse not joint pain or arthritis)	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Absent) (Worst Imaginable)
Fever (>37.8° C or 100° F)	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Absent) (Worst Imaginable)
Unintentional weight loss last 6 months	
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Absent) (Worst Imaginable)	

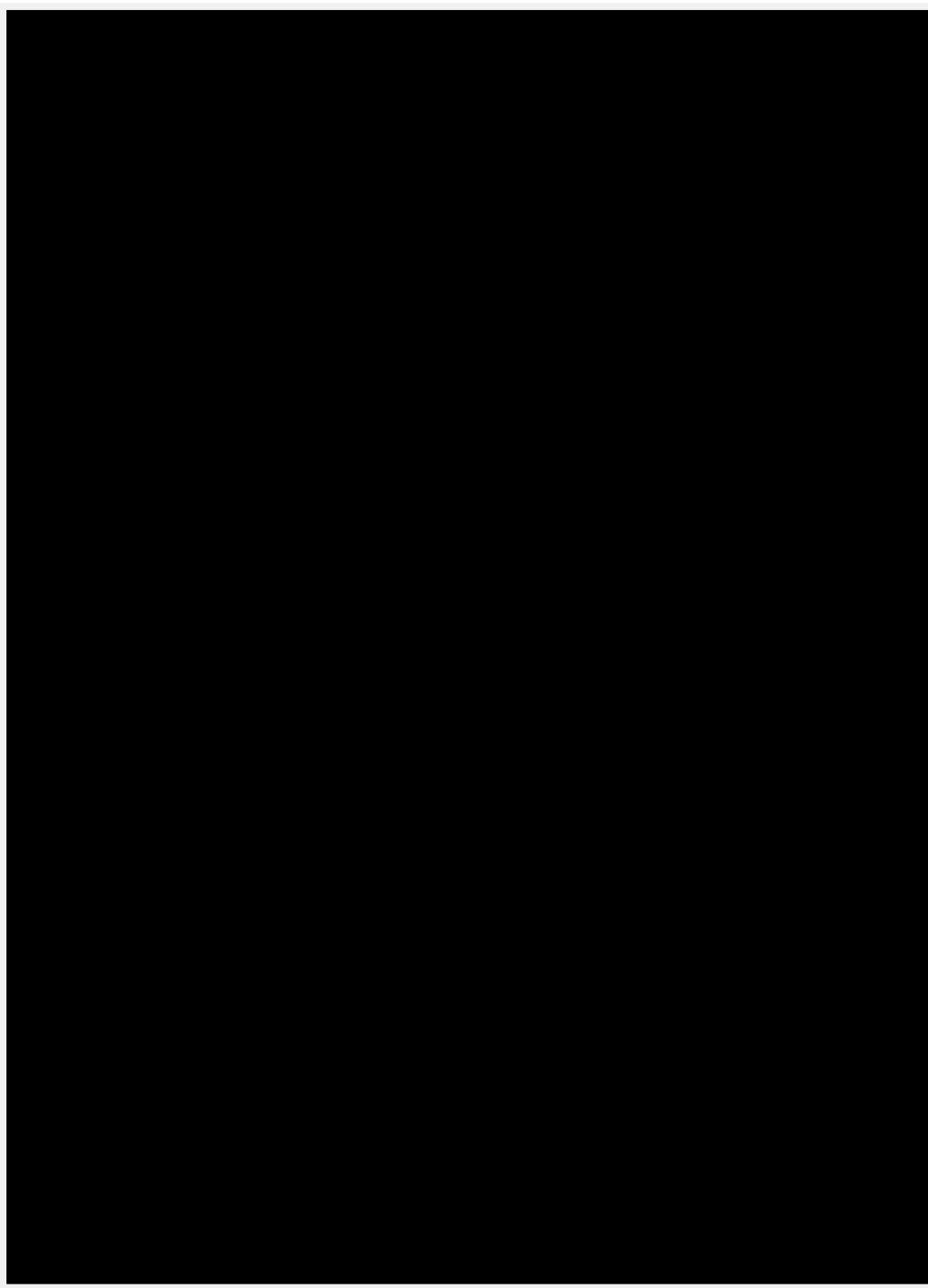


**7.12 Licencja udzielona firmie Novartis poprzez *Mayo Foundation for Medical Education and Research* na wykorzystanie kwestionariusza MPN-SAF-TSS**

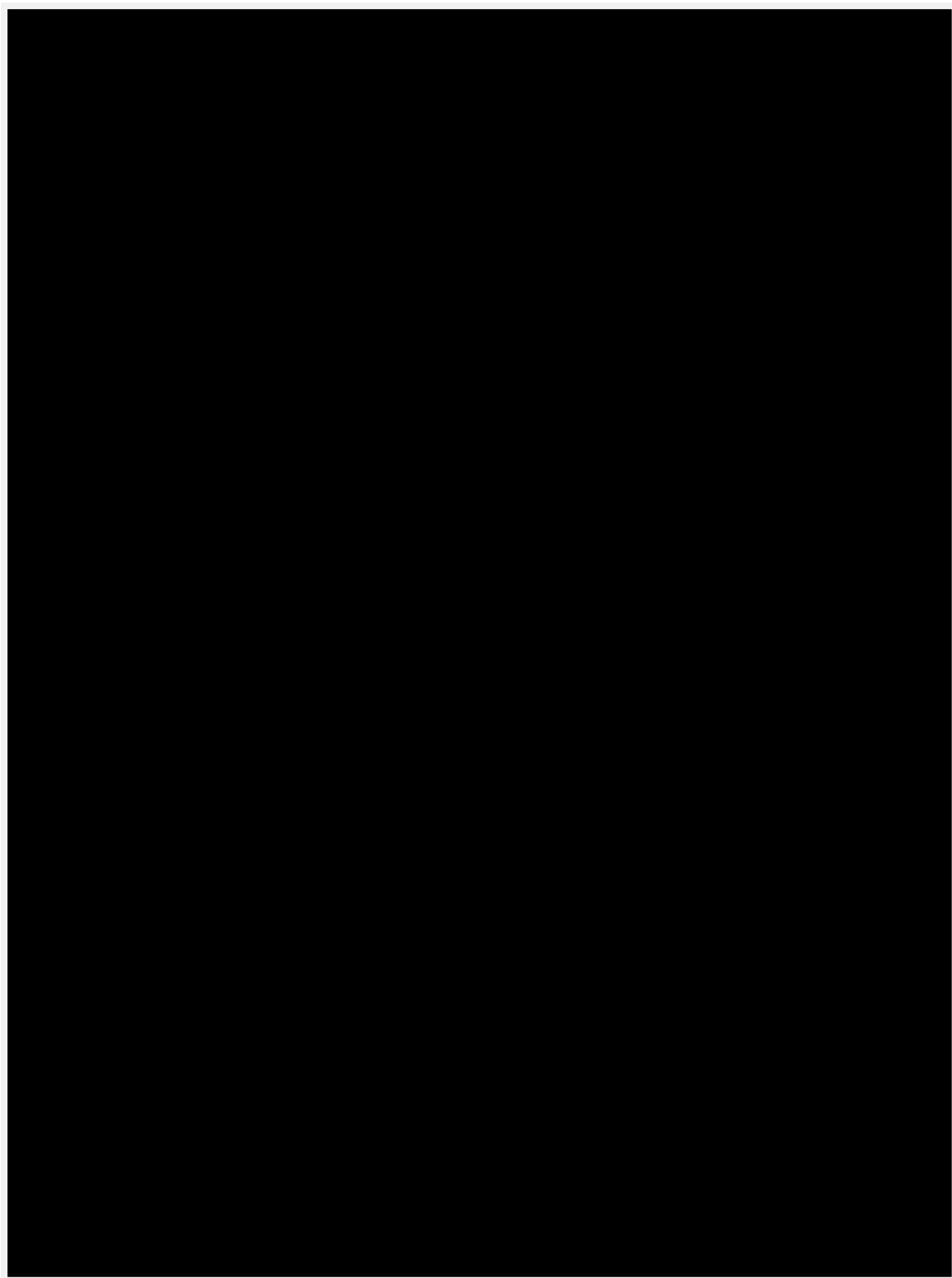
DocuSign Envelope ID: 26E4B0F0-B5C3-4E37-B571-BEBC73DC00F1



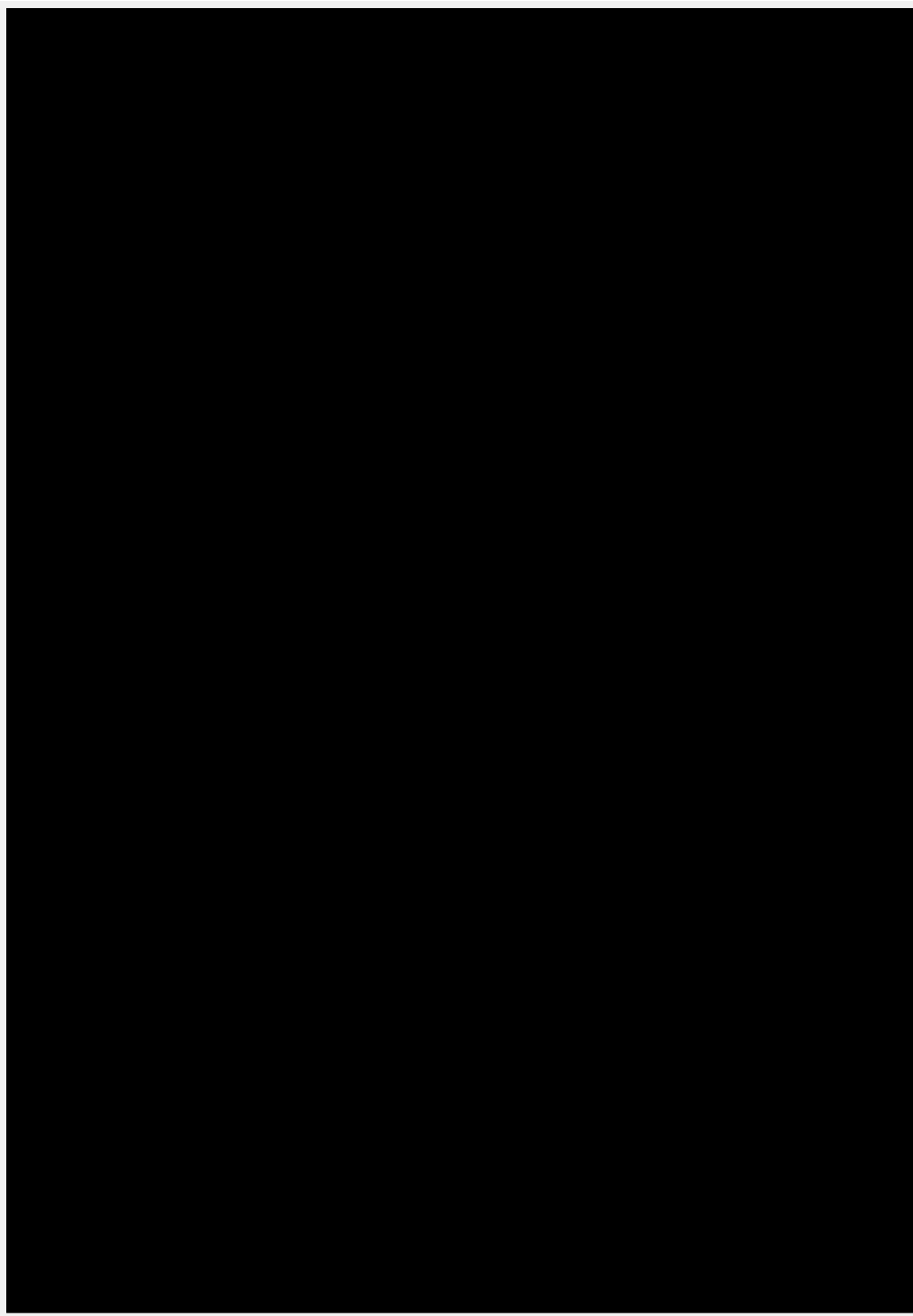


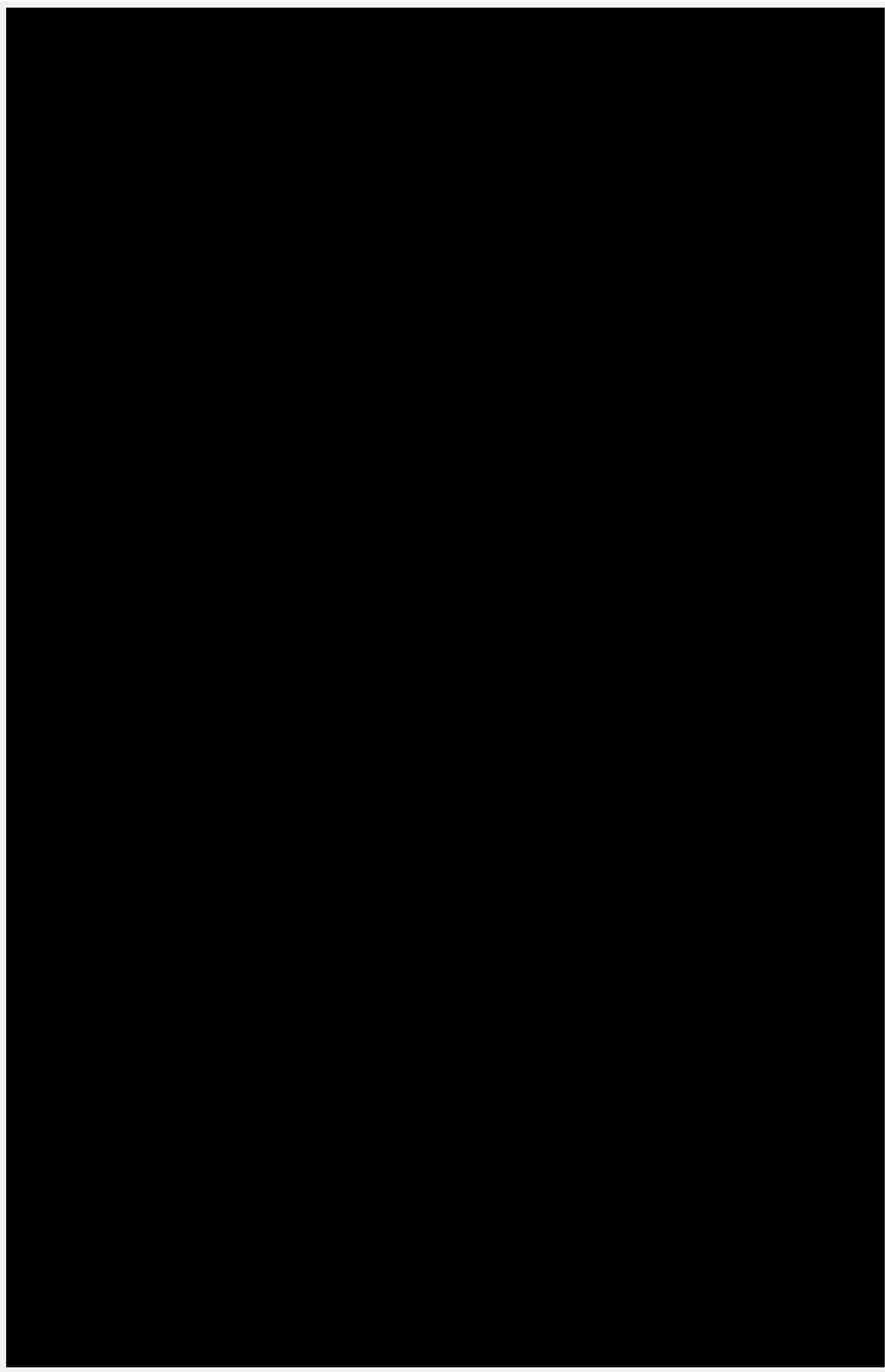


**7.13 Certyfikat notarialny tłumaczenia kwestionariusza MPN-SAF TSS  
na język polski (01.11.2013)**



## **7.14 Oficjalna wersja polska kwestionariusza MPN-SAF TSS**





## 7.15 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 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.	Informacje o finansowaniu zgodne z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowanie rocznej liczebności populacji: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana;</li> <li>▪ docelowej, wskazanej we wniosku;</li> <li>▪ w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana;</li> </ul> </li> </ul>	Rozdział 2.3.2; Tab. 13
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...);</li> </ul>	Rozdział 2.3.3; Tab. 13
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana;</li> </ul>	Rozdział 2.3.4; Tab. 13
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...);</li> </ul>	Rozdział 3.2; Tab. 13, Tab. 19
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;</li> </ul>	Rozdział 3.1; Tab. 17
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...);</li> </ul>	Rozdział 3.1; Tab. 17
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...);</li> </ul>	Rozdział 3.2; Tab. 20
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...);</li> </ul>	Rozdział 3.2; Tab. 21
<ul style="list-style-type: none"> <li>• minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...);</li> </ul>	Rozdział 3.3 oraz 3.4
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...);</li> </ul>	Tab. 18
<ul style="list-style-type: none"> <li>• wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu;</li> </ul>	Rozdział 2.4.2



Wymaganie	Rozdział/Tabela
<ul style="list-style-type: none"> <li>dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...).</li> </ul>	Dokument załączono
<p>§ 6.2 Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.</p>	Horyzont czasowy wynosi 4 lata
<p>§ 6.3 Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.</p>	Oszacowanie wydatków płatnika publicznego dokonano uwzględniając roczną liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku.
<p>§ 6.4 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;</li> </ul>	Rozdział 4
<ul style="list-style-type: none"> <li>bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> </ul>	Rozdział 3
<p>§ 6.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.</p>	Rozdział 2.4.2
<p>§ 6.6 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.</p>	Nie dotyczy
<p>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</p>	
<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>	Rozdział 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>	Rozdział Piśmiennictwo

## SPIS TABEL

Tab. 1 Problem decyzyjny analizy BIA z uwzględnieniem schematu PICO.....	10
Tab. 2 Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości mielofibrozy (pierwotnej, wtórnej lub łącznie).....	13
Tab. 3 Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących zapadalności na mielofibrozę.....	14
Tab. 4 Kryteria kwalifikacji do programu lekowego mielofibrozy (projekt przesłany przez MZ w dniu 15.11.2013).....	16
Tab. 5 Struktura populacji chorych z mielofibrozą z uwzględnieniem ryzyka wg Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (IPSS – ang. <i>International Prognostic Scoring System</i> ).....	17
Tab. 6 Udział pacjentów z objawami ogólnymi mielofibrozy w populacjach z różnych badań, na tle odsetka pacjentów ze splenomegalią oraz z klasą ryzyka wg IPSS – pośrednim-2 lub wysokim.....	19
Tab. 7 Oszacowanie populacji docelowej wskazanej we wniosku.....	22
Tab. 8 Podsumowanie kryteriów oceny skuteczności leczenia ruksolitynibem według różnych propozycji Programu lekowego.....	25
Tab. 9 Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie ruksolitynibem, w zależności od zdefiniowanego kryterium odpowiedzi.....	30
Tab. 10. Skuteczność ruksolitynibu: częstość występowania redukcji MFSAF- TSS o $\geq 50\%$ w badaniu COMFORT-I.....	32
Tab. 11. Skuteczność ruksolitynibu: zmniejszenie MFSAF-TSS o $\geq 50\%$ . Miara wyników: ryzyko względne oraz parametry bezwzględne w badaniu COMFORT-I.....	32
Tab. 12 Rezygnacja z leczenia w badaniu INCB18424-251. <sup>20</sup> .....	33
Tab. 13 Podsumowanie populacji określonych minimalnymi wymaganiami.....	34
Tab. 14 Cena produktu leczniczego Jakavi® zadeklarowana przez podmiot odpowiedzialny.....	35
Tab. 15 Zestawienie oszacowanych kosztów medycznych przyjętych w analizie wpływu na budżet (opracowanie własne na podstawie analizy ekonomicznej). <sup>28</sup> .....	40
Tab. 16 Populacja pacjentów z mielofibrozą – charakterystyka i terapia: scenariusz istniejący.....	42
Tab. 17 Koszty terapii mielofibrozy (zł) wśród pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS: scenariusz istniejący.....	43
Tab. 18 Podsumowanie parametrów przyjętych w scenariuszu podstawowym analizy wpływu na budżet.....	46
Tab. 19 Populacja pacjentów z mielofibrozą – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – podstawowy.....	48
Tab. 20 Koszty terapii mielofibrozy (zł) wśród pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS: scenariusz nowy – podstawowy.....	49
Tab. 21 Koszty terapii mielofibrozy (zł) wśród pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS: scenariusz nowy – podstawowy, analiza inkrementalna.....	50
Tab. 22 Podsumowanie parametrów przyjętych w scenariuszu minimalnym analizy wpływu na budżet (podkreślono parametry zmienione w porównaniu do scenariusza podstawowego).....	52
Tab. 23 Populacja pacjentów z mielofibrozą – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – minimalny.....	54

---

Tab. 24 Koszty terapii mielofibrozy (zł) wśród pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS: scenariusz nowy – minimalny. ....	55
Tab. 25 Koszty terapii mielofibrozy (zł) wśród pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS: scenariusz nowy – minimalny, analiza inkrementalna.....	56
Tab. 26 Podsumowanie parametrów przyjętych w scenariuszu maksymalnym analizy wpływu na budżet (podkreślono parametry zmienione w porównaniu do scenariusza podstawowego).....	58
Tab. 27 Populacja pacjentów z mielofibrozą – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – maksymalny .....	60
Tab. 28 Koszty terapii mielofibrozy (zł) wśród pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS: scenariusz nowy – maksymalny.....	61
Tab. 29 Koszty terapii mielofibrozy (zł) wśród pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS: scenariusz nowy – maksymalny, analiza inkrementalna. ....	62
Tab. 30 Koszty terapii mielofibrozy (zł) wśród pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS: scenariusz nowy – podstawowy, analiza inkrementalna. ....	63
Tab. 31 Populacja pacjentów z mielofibrozą – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – podstawowy, z uwzględnieniem RSS.....	65
Tab. 32 Koszty terapii mielofibrozy (zł) wśród pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS: scenariusz nowy – podstawowy, z uwzględnieniem RSS.....	66
Tab. 33 Koszty terapii mielofibrozy (zł) wśród pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS: scenariusz nowy – podstawowy, z uwzględnieniem RSS, analiza inkrementalna.....	67
Tab. 34 Populacja pacjentów z mielofibrozą – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – minimalny, z uwzględnieniem RSS. ....	69
Tab. 35 Koszty terapii mielofibrozy (zł) wśród pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS: scenariusz nowy – minimalny, z uwzględnieniem RSS. ....	70
Tab. 36 Koszty terapii mielofibrozy (zł) wśród pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS: scenariusz nowy – minimalny, z uwzględnieniem RSS, analiza inkrementalna.....	71
Tab. 37 Populacja pacjentów z mielofibrozą – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – maksymalny, z uwzględnieniem RSS. ....	73
Tab. 38 Koszty terapii mielofibrozy (zł) wśród pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS: scenariusz nowy – maksymalny, z uwzględnieniem RSS.....	74
Tab. 39 Koszty terapii mielofibrozy (zł) wśród pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS: scenariusz nowy – maksymalny, z uwzględnieniem RSS, analiza inkrementalna.....	75
Tab. 40. Mediany przeżycia chorych na mielofibrozę w zależności od grupy ryzyka wg systemu prognostycznego IPSS. ....	95

## SPIS RYCIN

Ryc. 1 Największa pozytywna zmiana objętości śledziona odnotowana w badaniu COMFORT-II, w zależności od rodzaju terapii (Źródło: Harrison 2012).....	27
Ryc. 2 Średnia zmiana długości śledziona w badaniach: (A) COMFORT-I, (B) COMFORT-II oraz (C) Verstovsek 2010.....	29
Ryc. 3 Prawdopodobieństwo kontynuacji terapii ruksolitynibem dla pojedynczego pacjenta w Programie lekowym mielofibrozy, w kolejnych kwartałach w perspektywie 4 lat, w zależności od scenariusza (opracowanie własne na podstawie wyników modelu BIA zaimplementowanego w arkuszu kalkulacyjnym Excel, zakładka „Obliczenia”, wiersz 51).....	38
Ryc. 4 Zapotrzebowanie na ruksolitynib w programie lekowym mielofibrozy w kolejnych latach programu (osobolata terapii).....	44

## PIŚMIENNICTWO

---

<sup>1</sup> Odile Kremp (red.). Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. Orphanet Report Series, Rare Diseases collection, June 2013, Number 1 : Listed in alphabetical order of disease or group of diseases,

[http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_alphabetical\\_list.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf) [dostęp 12.12.2013]

<sup>2</sup> Homenda W, Hellman A. Epidemiologia przewlekłych zespołów mieloproliferacyjnych w województwie śląskim w latach 1994 – 1998. Acta Haematologica Polonica 2003;43:419-31.

<sup>3</sup>

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2011/03/WC50010272\\_4.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2011/03/WC50010272_4.pdf) [dostęp 10.11.2012]

<sup>4</sup>

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2010/08/WC50009570\\_4.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2010/08/WC50009570_4.pdf) [dostęp 10.11.2012]

<sup>5</sup>

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2011/08/WC50011055\\_1.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2011/08/WC50011055_1.pdf) [dostęp 10.11.2012]

<sup>6</sup> McNally RJ, Rowland D, Roman E, Cartwright RA. Age and sex distributions of hematological malignancies in the U.K. Hematol Oncol. 1997 Nov;15(4):173-89.

<sup>7</sup> Mesa RA, Silverstein MN, Jacobsen SJ, Wollan PC, Tefferi A. Population-based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia: an Olmsted County Study, 1976-1995. Am J Hematol. 1999 May;61(1):10-5.

<sup>8</sup> Cervantes F, Dupriez B, Pereira A 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; 113 (13):2895-2901.

<sup>9</sup> Cervantes F, Dupriez B, Passamonti F, Vannucchi AM, Morra E, Reilly JT, Demory JL, Rumi E, Guglielmelli P, Roncoroni E, Tefferi A, Pereira A. Improving survival trends in primary myelofibrosis: an international study. J Clin Oncol. 2012 Aug 20;30(24):2981-7.

<sup>10</sup> Barbui T, Carobbio A, Cervantes F, Vannucchi AM, Guglielmelli P, Antonioli E, Alvarez-Larrán A, Rambaldi A, Finazzi G, Barosi G. Thrombosis in primary myelofibrosis: incidence and risk factors. Blood. 2010 Jan 28;115(4):778-82.

<sup>11</sup> 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, Koumenis IL, Sun W, Sandor V, Kantarjian HM. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. N Engl J Med. 2012 Mar 1;366(9):799-807.

<sup>12</sup> Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, McQuitty M, Hunter DS, Levy R, Knoop L, Cervantes F, Vannucchi AM, Barbui T, Barosi G. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. N Engl J Med. 2012 Mar 1;366(9):787-98.

<sup>13</sup> Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, Vannucchi AM, Mesa RA, Demory JL, Barosi G, Rumi E, Tefferi A. 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.

<sup>14</sup> Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. Blood. 2013 Oct 30.

- 
- <sup>15</sup> 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.
- <sup>16</sup> Informacja o liczbie chorych leczonych ruksolitynibem w Polsce przesłana w dniu 05.12.2013 przez dr Zdzisława Galocha z firmy Novartis ([zdzislaw.galoch@novartis.com](mailto:zdzislaw.galoch@novartis.com)) na adres domini.golicki@healthquest.pl.
- <sup>17</sup> Informacja o proponowanych zmianach w Programie lekowym przesłana w dniu 05.12.2013 przez dr Zdzisława Galocha z firmy Novartis ([zdzislaw.galoch@novartis.com](mailto:zdzislaw.galoch@novartis.com)) na adres [domini.golicki@healthquest.pl](mailto:domini.golicki@healthquest.pl).
- <sup>18</sup> Tefferi A, Cervantes F, Mesa R, et al. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. *Blood.* 2013 Aug 22;122(8):1395-8.
- <sup>19</sup> Andreoli A, Rey J, Dauriac C, et al. Ruxolitinib Therapy in Myelofibrosis: Analysis of 241 Patients Treated in Compassionate Use (French "ATU" program) by the French Intergroup of Myeloproliferative Neoplasms (FIM). Abstract 2841. American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition. Atlanta, december 8-11, 2012. Źródło <https://ash.confex.com/ash/2012/webprogram/> [dostęp: 06.12.2013]
- <sup>20</sup> 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.
- <sup>21</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego Jakavi®. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002464/WC500133223.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002464/WC500133223.pdf) [dostęp 12.12.2013]
- <sup>22</sup> Dane z badania COMFORT II udostępnione przez podmiot odpowiedzialny.
- <sup>23</sup> Kontzias A, Kotlyar A, Laurence A, Changelian P, O'Shea JJ. Jakinibs: a new class of kinase inhibitors in cancer and autoimmune disease. *Curr Opin Pharmacol.* 2012 Aug;12(4):464-70.
- <sup>24</sup> European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation (R)-3-(4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-cyclopentylpropanenitrile phosphate for the treatment of chronic idiopathic myelofibrosis. EMA/COMP/488810/2008 Rev.2. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2009/10/WC500006080.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006080.pdf) [dostęp: 25.11.2013]
- <sup>25</sup> European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation (R)-3-(4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-cyclopentylpropanenitrile phosphate for the treatment of myelofibrosis secondary to polycythaemia vera or essential thrombocythaemia. EMA/COMP/95887/2009 Rev.2 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2009/10/WC500006067.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006067.pdf) [dostęp: 18.11.2013]
- <sup>26</sup> Food And Drug Administration. Jakafi®. Summary Review. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2011/202192Orig1s000SumR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/202192Orig1s000SumR.pdf) [dostęp: 25.11.2013]
- <sup>27</sup> HYDROXYCARBAMID TEVA®. Charakterystyka produktu leczniczego. <http://www.urpl.gov.pl/drugs/2804602> [dostęp: 31.01.2013]
- <sup>28</sup> ██████████. Ruksolitinib (Jakavi®) w mielofibrozie. Analiza ekonomiczna. HealthQuest 2013.
- <sup>29</sup> Koszty do tabeli wyekstrahowano z modelu ekonomicznego excel/Model results/Tabular results, przy ustawieniach: Model results/Tabular results/Time horizon: 144 weeks. Na podstawie danych 3-letnich oszacowano średnie koszty w perspektywie 1-go roku.
-

<sup>30</sup> Opinia uzyskana na spotkaniu ekspertów poprzedzonym ankietą (metoda Delphi panel) w dniu 22 czerwca 2012, Warszawa. Skład zespołu ekspertów: [REDACTED]

<sup>31</sup> Opinia prof. [REDACTED] przesłana w dniu 05.12.2013 na adres [REDACTED] a następnie przekazana na adres [REDACTED] Uzupełnienie z dnia 19.12.2013 roku.

<sup>32</sup> Szczeklik A. (red.), Bała M. et al. Choroby wewnętrzne : podręcznik multimedialny oparty na zasadach EBM, [T. 2]; Medycyna Praktyczna, Kraków 2006, str. 2008.

<sup>33</sup> Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. Arch Neurol. 1989 Oct;46(10):1121-3.

<sup>34</sup> Tefferi A, Cervantes F, Mesa R, et al. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. Blood. 2013 Aug 22;122(8):1395-8.

<sup>35</sup> Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, Kiladjian JJ, et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. J Clin Oncol. 2012 Nov 20;30(33):4098-103.