

ANALIZA EKONOMICZNA



MOMELOTYNIB (OMJJARA®) W LECZENIU PACJENTÓW Z MIELOFIBROZĄ PIERWOTNĄ LUB WTÓRNĄ

Wersja 2.0



HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 30 września 2024

W dniu 4 lutego 2025 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.423.1.80.2024.2.BLu dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

analiza danych, metodyka analizy

[REDACTED]

analiza danych, dostosowanie modelu, opracowanie tekstu analizy

[REDACTED]

przeszukanie systematyczne użyteczności i analiz ekonomicznych

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

GSK Services Sp. z o.o.

ul. Rzymowskiego 53,
02-697 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

Spis treści

STRESZCZENIE	8
1. WPROWADZENIE	13
1.1. Cel.....	13
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy	14
2. METODYKA	17
2.1. Technika analityczna	17
2.2. Struktura modelu	18
2.3. Populacja docelowa.....	22
2.4. Porównywane interwencje	23
2.5. Perspektywa analizy	24
2.6. Horyzont czasowy analizy	24
2.7. Efekty zdrowotne	25
2.8. Koszty.....	27
2.9. Dyskontowanie	28
2.10. Korekta połowy cyklu.....	28
2.11. Próg opłacalności	29
2.12. Analiza wrażliwości.....	29
3. DANE ŹRÓDŁOWE	32
3.1. Charakterystyka populacji	32
3.2. Śmiertelność ogólna	33
3.3. Efektywność interwencji	35
3.4. Zdarzenia niepożądane	50
3.5. Użyteczności stanów zdrowia.....	51
3.6. Kolejne linie leczenia	55
3.7. Dawkowanie	58
3.8. Zużycie zasobów	71
3.9. Koszty.....	74
4. WYNIKI	93
4.1. Porównanie MMB vs RUX	93
4.2. Porównanie MMB vs FED	98
4.3. Porównanie MMB vs BAT.....	101

5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	103
5.1. Scenariusze analizy wrażliwości.....	103
5.2. Wyniki.....	105
6. WALIDACJA	111
6.1. Walidacja wewnętrzna.....	111
6.2. Walidacja konwergencji.....	111
6.3. Walidacja zewnętrzna.....	113
7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI.....	116
7.1. Porównanie MMB vs RUX.....	116
7.2. Porównanie MMB vs FED.....	117
7.3. Porównanie MMB vs BAT.....	117
7.4. Wnioski końcowe.....	118
8. OGRANICZENIA	119
9. DYSKUSJA	122
10. BIBLIOGRAFIA	125
11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW.....	128
12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI.....	132
ANEKS A.	135
A.1. Strategie wyszukiwania	135
A.2. Dawkowanie RUX i FED w PrL B.81	139
ANEKS B.	145
B.1. Wyniki bez uwzględnienia RSS	145
B.2. Analiza wrażliwości bez uwzględnienia RSS.....	153

Indeks skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
AIC	Kryterium informacyjne Akaike (<i>Akaike Information Criterion</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AW	Analiza wrażliwości
BAT	Najlepsza dostępna terapia (<i>Best Available Therapy</i>)
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (<i>Bayesian Information Criterion</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Ratio</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
FED	Fedratynib (<i>Fedratinib</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
Hgb	Hemoglobina (<i>Hemoglobin</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
JAK	Inhibitory kinazy janusowej (<i>Janus Kinase Inhibitor</i>)

JAK-naive	Pacjenci z populacji docelowej nieleczeni uprzednio inhibitorem JAK
Jak-exp	Pacjenci z populacji docelowej leczeni uprzednio ruksolitynibem
KM	Krzywa Kaplana-Meiera
MF	Mielofibroza (<i>Myelofibrosis</i>)
MMB	Momelotynib (<i>Momelotinib</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
PrL	Program Lekowy
PSM	Model podzielonego przeżycia (<i>Partitioned Survival Model</i>)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RBCT	Przetoczenie krwinek czerwonych (<i>Red Blood Cell Transfusion</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
RUX	Ruksolitynib (<i>Ruxolitinib</i>)
RWD	Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>Real World Data</i>)
TD	Zależny od przetoczeń (<i>Transfusion Dependent</i>)
TI	Niezależny od przetoczeń (<i>Transfusion Independent</i>)

- TR** Wymagający przetoczeń
(*Transfusion Requiring*)
- TSS** Całkowity wskaźnik objawów
(*Total Symptom Score*)
- TTD** Czas do przerwania leczenia
(*Time to Treatment Discontinuation*)

Streszczenie

- **Cel**

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności produktu leczniczego Omjjara (mometynib, MMB) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu dorosłych z mielofibrozą pierwotną i wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej z umiarkowaną do ciężkiej anemią.

- **Metodyka**

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej zostało poprzedzone analizą problemu decyzyjnego [1] oraz analizą kliniczną [2], w których zdefiniowano problem zdrowotny, dokonano wyboru komparatorów oraz przedstawiono dane z badań klinicznych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji.

Populację stanowią dorośli pacjenci z mielofibrozą pierwotną lub wtórną z umiarkowaną do ciężkiej anemią spełniający proponowane kryteria kwalifikacji do leczenia MMB w ramach programu lekowego B.81. Interwencją ocenianą w analizie jest mometynib (preparat Omjjara) w schemacie dawkowania zgodnym z zapisami charakterystyki produktu leczniczego. Komparatorami dla ocenianej interwencji są: ruksolitynib (RUX) w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych inhibitorem JAK i fedratynib (FED) w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych inhibitorem JAK oraz pacjentów leczonych uprzednio z zastosowaniem RUX. Jako że zgodnie z proponowanymi zapisami programu lekowego do leczenia z zastosowaniem MMB kwalifikować będą się także pacjenci z ryzykiem pośrednim-1 z umiarkowaną do ciężkiej anemii, którzy aktualnie nie zostali uwzględnieni w istniejącym programie lekowym, w populacji tej MMB porównano dodatkowo z BAT.

Porównanie MMB vs RUX

Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej, analizę ekonomiczną dla porównania MMB vs RUX przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Uwzględniono 30-letni horyzont czasowy, który względu na specyfikę analizowanej jednostki chorobowej należy utożsamiać z horyzontem dożywotnym. Do przeprowadzenia obliczeń wykorzystano otrzymany od Zamawiającego model globalny (opracowany jako kohortowy model Markowa), który następnie dostosowano do warunków polskich. Dostosowanie polegało na wprowadzeniu lub modyfikacji danych dla parametrów dotyczących śmiertelności oraz użyteczności stanu zdrowia w populacji ogólnej oraz polskich danych kosztowych. Wprowadzono również niezbędne modyfikacje, które są wymagane dla analiz HTA w Polsce, np. obliczenie cen progowych.

Charakterystykę początkową populacji określono na podstawie charakterystyki pacjentów w badaniu RCT SIMPLIFY-1 porównującym efektywność MMB względem RUX. Skuteczność i bezpieczeństwo przyjęto zgodnie z danymi z badania SIMPLIFY-1 zaimplementowanymi w modelu globalnym. Wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęto za autorami oryginalnego modelu na podstawie danych z badania SIMPLIFY-1 dla stanów zdrowia w modelu oraz danych literaturowych dla spadków użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych.

W ramach analizy uwzględniono koszty leków porównywanych interwencji (MMB, RUX) oraz koszty ich podania, koszty monitorowania leczenia w programie lekowym, koszty stanów zdrowia (w tym koszt monitorowania

leczenia poza PrL, terapii chelatującej żelazo i przetoczeń krwinek czerwonych), koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty kolejnych linii leczenia oraz koszty opieki paliatywnej.

W ramach analizy przedstawiono wyniki w zakresie: uzyskanych lat życia skorygowanych jakością (QALY), kosztów terapii, inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cen progowych. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5,0%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 190 380 zł. Oceny niepewności uzyskanych wyników podstawowych analiz dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.

Porównanie MMB vs FED

Analizę ekonomiczną dla porównania MMB vs FED przeprowadzono w formie analizy konsekwencji kosztów ze względu na brak możliwości wykazania w ramach analizy klinicznej przewagi lub równoważności porównywanych interwencji. W ramach analizy porównano koszty terapii MMB względem terapii FED oraz dokonano zestawienia efektów klinicznych wraz z oceną przeżycia skorygowanego o jakość (QALY) w rocznym horyzoncie czasowym. Do przeprowadzenia obliczeń wykorzystano otrzymany od Zamawiającego kalkulator kosztowy, który następnie dostosowano do warunków polskich. W ramach analizy uwzględniono koszty leków porównywanych interwencji (MMB, FED), koszty leczenia wspomagającego (koszty leków przeciwwymiotnych i suplementacji tiaminy podawane w trakcie leczenia FED) oraz koszty terapii chelatującej żelazo i przetoczeń krwinek czerwonych.

W ramach analizy przedstawiono wyniki w zakresie: QALY, kosztów terapii, wydatków inkrementalnych, wartości współczynników kosztów-użyteczności (CUR) oraz cen progowych. Ze względu na długość horyzontu czasowego nie uwzględniono dyskontowania. Oceny niepewności uzyskanych wyników podstawowych analiz dokonano za pomocą jednokierunkowych analiz wrażliwości.

Porównanie MMB vs BAT

W analizie klinicznej nie odnaleziono badań randomizowanych potwierdzających skuteczność leków cytoredukcyjnych stosowanych w ramach BAT w leczeniu mielofibrozy. W związku z tym, porównanie MMB vs BAT ograniczono do zestawienia miesięcznych kosztów terapii poszczególnymi interwencjami, obejmujących koszty leków oraz koszty ich podania. Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom AOTMiT wyrażonym w piśmie nr OT.423.1.80.2024.2.BLu wyznaczono również konsekwencje w zakresie efektów klinicznych w postaci QALY oraz współczynniki CUR dla analizowanych interwencji oraz przedstawiono ceny progowe obliczone na podstawie kosztów terapii.

Cenę MMB dla wszystkich porównań otrzymano od Zamawiającego. Ceny RUX i FED określono na podstawie danych sprzedażowych NFZ oraz odnalezionych przetargów na zakup leków. Koszty leków refundowanych stosowanych w ramach kolejnych linii leczenia określono na podstawie aktualnego obwieszczenia MZ oraz danych sprzedażowych NFZ. Koszty leków nierefundowanych (np. leków chelatujących żelazo) określono na podstawie danych z aptek internetowych dostępnych w serwisie *Gdzie po lek*. Wycenę procedur w programie lekowym oraz pozostałych świadczeń udzielanych pacjentom z populacji docelowej określono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ oraz danych z *Informatora o umowach NFZ* i *Statystyk NFZ*.

Analizy dla wszystkich porównań przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów w dwóch wariantach: z uwzględnieniem proponowanego instrumentu podziału ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*) oraz bez jego uwzględnienia. Biorąc pod uwagę, że wariant bez

uwzględnienia RSS nie znajduje odzwierciedlenia w praktyce i został opracowany wyłącznie w celu spełnienia wymogów formalnych dla analiz, wyniki w tym wariancie zostały przedstawione w aneksie (rozdz. B.1 oraz B.2).

- **Wyniki**

Porównanie MMB vs RUX

Wyniki zdrowotne

[Redacted text]

Wyniki ekonomiczne

[Redacted text]

Porównanie MMB vs FED

Wyniki zdrowotne

[Redacted text]

Wyniki ekonomiczne

Perspektywa NFZ

[Redacted text]

Perspektywa NFZ + pacjent

Porównanie MMB vs BAT

• **Wnioski końcowe**

Porównanie momelotyribu z ruksolitynibem w populacji pacjentów JAK-naive wskazuje, iż momelotyrib jest interwencją lepszą i droższą od ruksolitynibu. Wyznaczony inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności jest wyższy od przyjętego progu opłacalności. Jednocześnie wyznaczona cena progowa jest niższa od wnioskowanej ceny momelotyribu.

Wyznaczony współczynnik kosztów-użyteczności dla momelotyribu jest niższy od wartości współczynnika kosztów-użyteczności dla fedratynibu niezależnie od rozważanej populacji pacjentów.

Współczynnik kosztów-użyteczności dla momelotyribu jest wyższy od wartości współczynników kosztów-użyteczności dla leków stosowanych w ramach BAT. Interpretując wyniki analizy dla tego porównania należy mieć na uwadze, że leki możliwe do stosowania w ramach BAT należą do terapii o bardzo niskim koszcie stosowania przy jednocześnie nieudowodnionej i potencjalnie niezadowalającej skuteczności terapeutycznej.

Finansowanie MMB ze środków publicznych spowoduje zwiększenie liczby opcji terapeutycznych dostępnych dla pacjentów o różnych potrzebach terapeutycznych wynikających różnorodności fenotypów MF i będzie stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną pacjentów z MF manifestującą się występowaniem anemii, u których możliwości stosowania inhibitorów JAK aktualnie finansowanych ze środków publicznych są istotnie

ograniczone. Lek ten zapewnia korzyści w zakresie objawów choroby, nie powoduje anemii dzięki odrębnemu mechanizmowi działania, a nawet zwiększa niezależność pacjentów od transfuzji krwinek czerwonych. Efekty te przekładają się zarówno na poprawę jakości życia pacjentów, jak i na zmniejszenie zużycia preparatów i świadczeń związanych z leczeniem anemii w populacji docelowej.

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności produktu leczniczego Omjjara (mometynib, MMB) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu dorosłych z mielofibrozą pierwotną i wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej z umiarkowaną do ciężkiej anemią.

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki / punkty końcowe).

POPULACJA

Dorośli pacjenci z mielofibrozą pierwotną i wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej z umiarkowaną do ciężkiej anemią z ryzykiem pośrednim - 1, pośrednim - 2 oraz wysokim:

- uprzednio leczeni ruksolitynibem (populacja JAK-exp),
- uprzednio nieleczeni inhibitorem JAK (populacja JAK-naive).

INTERWENCJA

Mometynib (MMB) w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego.

KOMPARATORY

W populacji dorosłych uprzednio nieleczonych inhibitorem JAK:

- ruksolitynib (RUX) w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego,
- fedratynib (FED) w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego.

W populacji dorosłych uprzednio leczonych inhibitorem JAK:

- fedratynib (FED) w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego.

W populacji dorosłych pacjentów nieleczonych inhibitorem JAK z ryzykiem pośrednim-1:

- najlepsza dostępna terapia (BAT, ang. *best available treatment*).

PUNKTY KOŃCOWE

- lata życia skorygowane jakością (QALY) dla wszystkich porównań,
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł) dla wszystkich porównań,
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) dla porównania z RUX,
- współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) dla porównania z FED i BAT,
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto względem ICUR dla porównania z RUX,
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto względem CUR dla porównania z FED i BAT.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, ocenianej interwencji i technologii opcjonalnych przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1].

1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego [1] oraz analizą kliniczną [2]. W ramach analizy problemu decyzyjnego zdefiniowano problem zdrowotny oraz dokonano wyboru komparatorów. W ramach analizy klinicznej zgromadzono dowody naukowe pozwalające na wiarygodne wnioskowanie o efektywności MMB względem wybranych komparatorów stosowanych u pacjentów z mielofibrozą. Wnioskowanie w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w ocenianej populacji chorych oparto na wynikach przeprowadzonego systematycznego przeszukania badań klinicznych.

Porównanie MMB vs RUX – analiza kosztów-użyteczności (CUA)

Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują na brak istotnych różnic pomiędzy MMB i RUX w przypadku redukcji objętości śledziony oraz zmniejszenia nasilenia objawów choroby ocenianej na podstawie całkowitego wskaźnika objawów (TSS, ang. *total symptom score*). Jednocześnie stosowanie MMB w porównaniu z RUX wiąże się z istotnym zwiększeniem liczby pacjentów niezależnych od transfuzji krwinek czerwonych oraz z istotną redukcją liczby pacjentów zależnych od tych transfuzji. Współczynnik ryzyka względnego (RR, ang. *relative risk*) dla porównania MMB vs RUX w zakresie niezależności od transfuzji krwinek czerwonych wynosi 1,35 w populacji badania ogółem i 1,70 w populacji ze stężeniem Hgb <10 g/dl, tj. w populacji zgodnej z wnioskowanym wskazaniem. Natomiast w przypadku zależności od transfuzji krwinek czerwonych RR jest równy 0,75.

Wyniki analizy klinicznej wskazują również, że profil bezpieczeństwa MMB nie różni się istotnie statystycznie od profilu RUX odnośnie do ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych ogółem oraz w stopniu 3–4. Jednocześnie analiza profilu bezpieczeństwa wskazuje, iż stosowanie MMB wiąże się z istotną redukcją ryzyka wystąpienia anemii oraz anemii ≥ 3 stopnia. Tym samym MMB stanowi opcję terapeutyczną, która prowadzi do istotnej statycznie poprawy w zakresie efektów zdrowotnych szczególnie istotnych dla pacjentów z populacji docelowej niniejszej analizy, u których stosowanie RUX, mimo że skuteczne w leczeniu ogólnych objawów MF, może jednocześnie

pogłębić anemię i konieczność stosowania przetoczeń krwinek czerwonych, co z kolei ma wpływ na jakość życia pacjentów.

Mając na uwadze powyższe, w świetle uzyskanych wyników analizy klinicznej, analizę ekonomiczną dla porównania MMB vs RUX przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*). Wybrana metodyka analizy jest zgodna z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [3] oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [4], które wskazują, że analiza kosztów-użyteczności ma zastosowanie w przypadku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną.

Porównanie MMB vs FED – analiza kosztów-konsekwencji (CCA)

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [3] analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Jednocześnie, jak wskazano w analizie klinicznej [2], nie ma możliwości porównania MMB i FED, a wspomniana analiza została w przypadku tego porównania ograniczona do zestawienia wyników wskazującego, że obie interwencje są skuteczne we wnioskowanym wskazaniu. Należy zauważyć, że niespełnione są także warunki dopuszczające zastosowanie analizy minimalizacji kosztów określone w wytycznych AOTMiT (wykazanie równorzędności klinicznej porównywanych interwencji).

Wobec powyższego, za najbardziej odpowiednią technikę analityczną dla porównania MMB vs FED uznano analizę kosztów-konsekwencji (CCA, ang. *cost-consequence analysis*), polegającą na zestawieniu składowych kosztów dla poszczególnych interwencji oraz uzyskiwanych efektów zdrowotnych. Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w wytycznych AOTMiT, w których wskazuje się, że w przypadku braku wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorami, analizę ekonomiczną można ograniczyć do analizy konsekwencji kosztów.

Porównanie MMB vs BAT – analiza kosztów konsekwencji (CCA)

Pacjenci z ryzykiem pośrednim-1 nie zostali aktualnie uwzględnieni w istniejącym programie lekowym, dlatego w praktyce klinicznej stosowane są u nich opcje terapeutyczne wchodzące w skład najlepszej opieki medycznej (BAT, ang. *best available therapy*). Jednocześnie w analizie klinicznej nie odnaleziono badań randomizowanych potwierdzających skuteczność leków cytotoredukcyjnych stosowanych w ramach BAT w leczeniu mielofibrozy. W związku z tym, porównanie MMB vs BAT ograniczono do zestawienia miesięcznych kosztów terapii poszczególnymi interwencjami. W odpowiedzi na pismo nr OT.423.1.80.2024.2.BLu dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego wyniki dla porównania MMB vs BAT uzupełniono o efekty kliniczne w postaci QALY, współczynniki CUR dla analizowanych interwencji oraz przedstawiono ceny progowe obliczone na podstawie kosztów terapii. Wyniki te uznano za

reprezentatywne również w populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia aktualnie refundowanego w programie lekowym B.81.

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

Porównanie MMB vs RUX

Analizę ekonomiczną dla porównania MMB vs RUX przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model globalny dostosowany na potrzeby niniejszej analizy do warunków polskich.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość i jednocześnie długość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICUR_{L\ vs\ K} = \frac{koszt_L - koszt_K}{QALY_L - QALY_K},$$

gdzie L oznacza wyniki uzyskane dla ramienia interwencji ocenianej, zaś K dla ramienia komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje wyższą liczbę QALY oraz jest droższa względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje niższą liczbę QALY oraz jest tańsza względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość wyższą od progu opłacalności. Im wyższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym więcej oszczędności będzie generować utrata jednostki efektu zdrowotnego.

Ponadto interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [4], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności (patrz rozdz. 2.11).

Porównanie MMB vs FED

Analizę ekonomiczną dla porównania MMB vs FED przeprowadzono w formie analizy kosztów-konsekwencji. W analizie tej zestawione zostają koszty i korzyści związane ze stosowaniem terapii, nie jest zasadne wyznaczanie wartości inkrementalnych lub współczynników inkrementalnych [3]. Ponadto zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [4], w ramach analizy wyznaczono również współczynniki CUR (iloraz kosztów i efektów zdrowotnych mierzonych w QALY) dla analizowanych interwencji oraz przedstawiono ceny progowe obliczone na podstawie kosztów terapii.

Porównanie MMB vs BAT

Porównanie MMB vs BAT w populacji pacjentów z ryzykiem pośrednim-1 przeprowadzono w postaci zestawienia miesięcznych kosztów terapii poszczególnymi interwencjami, obejmujących koszty leków oraz koszty ich podania, efektów klinicznych w postaci QALY i współczynników CUR dla analizowanych interwencji oraz przedstawiono ceny progowe obliczone na podstawie kosztów terapii.

2.2. Struktura modelu

Porównanie MMB vs RUX

Modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów oparto na modelu globalnym dostarczonym przez Zamawiającego, który zaadaptowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń.

Dostosowany model to kohortowy model Markowa z 4-tygodniowym cyklem, opracowany w programie MS Excel 365 i pozwalający na porównanie MMB względem RUX w populacji JAK-naive oraz z BAT w populacji JAK-exp w dożywotnym horyzoncie czasowym. Biorąc pod uwagę strukturę komparatorów w niniejszej analizie, dostosowanie objęło wyłącznie moduły modelu dla porównania MMB vs RUX w populacji JAK-naive. Stany zdrowia uwzględnione w modelu są definiowane poprzez zależność od przetoczeń krwinek czerwonych (RBCT, ang. *red blood cell transfusion*), zgodnie z definicjami określonymi w protokole badania klinicznego SIMPLIFY-1:

- niezależny od przetoczeń (TI, ang. *transfusion independent*) – brak RBCT i stężenie hemoglobiny powyżej 8 g/dL w 3 poprzednich cyklach (tj. w ciągu 12 tygodni);

- zależny od przetoczeń (TD, ang. *transfusion dependent*) – przetoczenie co najmniej 4 jednostek koncentratu krwinek czerwonych lub stężenie hemoglobiny poniżej 8 g/dL w 2 poprzednich cyklach (tj. w ciągu 8 tygodni);
- wymagający przetoczeń (TR, ang. *transfusion requiring*) – niespełniający kryteriów TI lub TD.

Dodatkowo w modelu uwzględniony jest stan „Zgon”.

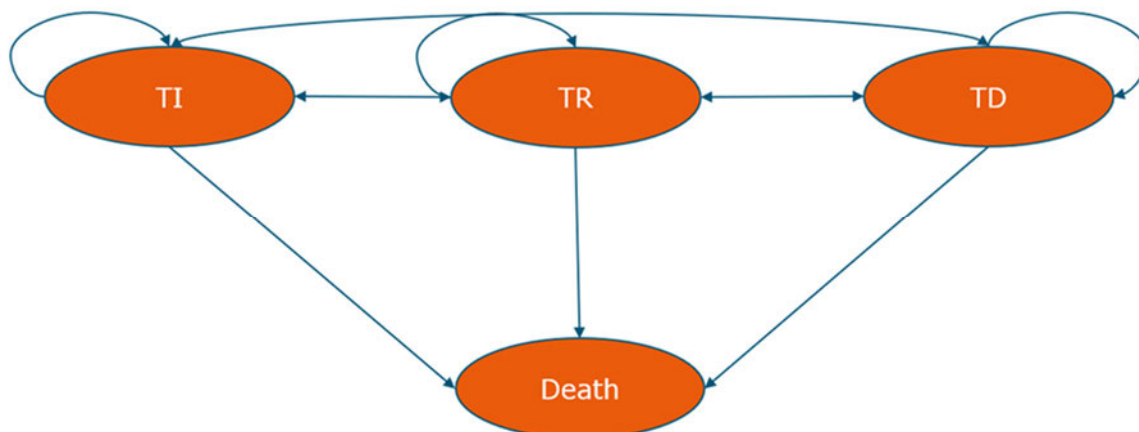
Sposób modelowania (model Markowa) został wybrany przez autorów modelu globalnego na podstawie konsultacji z ekspertami NICE, którzy wskazywali, że modele DES (ang. *discrete event simulation*), wykorzystywane w poprzednich wnioskach dotyczących mielofibrozy procedowanych w NICE, są niepotrzebnie złożone i sugerowali wybór innej metody modelowania, która byłaby bardziej intuicyjna w zobrazowaniu wpływu MMB na zależność od RBCT. Technika dzielonego przeżycia (PSM, ang. *partitioned survival model*) została uznana za nieodpowiednią w przypadku rozważanej jednostki chorobowej. Stany zdrowia zdefiniowane dla mielofibrozy nie spełniają założeń typowej progresji modelowanej w PSM, tj. zmiany stanu zdrowia pacjenta od stabilnej choroby do progresji. Tym samym struktura PSM nie pozwoliłaby na uwzględnienie wszystkich możliwych przejść między stanami zdrowia, jakie są oczekiwane w oparciu o zmiany w statusie RBCT obserwowane w badaniach SIMPLIFY. Struktura dostosowywanego modelu pozwala na uchwycenie zmian w statusie RBCT, wykorzystując dane na poziomie pacjenta z badań SIMPLIFY, na podstawie których opracowano macierze prawdopodobieństw przejść między stanami zdrowia w uwzględnionym modelu [5].

Strukturę modelu wykorzystanego w niniejszej analizie przedstawia poniższy schemat (Rysunek 1). W momencie wejścia do modelu pacjenci są rozkładani między stany zdrowia TI, TR lub TD, zgodnie z charakterystyką początkową przedstawioną w rozdz. 3.1. W każdym z tych stanów pacjenci kwalifikują się do leczenia MMB lub RUX. W każdym cyklu pacjenci mogą przechodzić między stanami zdrowia w następujący sposób:

- pacjenci w stanie TI mogą przejść do stanu TR, TD lub „Zgon” lub pozostać w stanie TI,
- pacjenci w stanie TR mogą przejść do stanu TI, TD lub „Zgon” lub pozostać w stanie TR,
- pacjenci w stanie TD mogą przejść do stanu TR, TI lub „Zgon” lub pozostać w stanie TD.

Stan zdrowia "Zgon" jest stanem pochłaniającym.

Rysunek 1.
Schemat modelu



Macierze przejść między stanami zdrowia między stanami TI, TR oraz TD w pierwszych 6 cyklach modelu są zróżnicowane między porównywanymi interwencjami i pozwalają na uwzględnienie wpływu leczenia MMB, tj. zmniejszenie prawdopodobieństwa przejścia ze stanu zdrowia TI (lub TR) do stanu zdrowia TD, a także zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania stanu TI lub TR u pacjentów TD. Tym samym uwzględniony został wpływ MMB na koszty, wykorzystanie zasobów i wyniki zdrowotne pacjentów z populacji docelowej. Począwszy od cyklu 7 prawdopodobieństwa przejść są wyznaczone poprzez uśrednienie danych z poprzednich cykli i nie różnią się między MMB i RUX. Szczegóły w zakresie prawdopodobieństw przejść między stanami zdrowia przedstawiono w rozdz. 3.3.1.1.

Prawdopodobieństwo przejścia do stanu „zgon” określone jest w kolejnych cyklach modelu na podstawie przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) z badania SIMPLIFY-1. Pierwsze 6 cykli w modelu jest zasilonych bezpośrednio danymi OS z badania. Następnie model korzysta z dopasowanych krzywych parametrycznych (szczegóły w tym zakresie przedstawiono w rozdz. 3.3.1.2). Dodatkowo krzywe OS w modelu są ograniczone śmiertelnością w populacji ogólnej dopasowaną pod względem wieku i płci do populacji docelowej analizy (wykorzystane dane przedstawiono w rozdz. 3.2), tak aby ryzyko zgonu na cykl w modelu nie spadło poniżej wartości dla populacji ogólnej. Ponadto modelowanie przeżycia w modelu uwzględnia regułę, że OS dla stanów zdrowia innych niż TI jest ograniczone przez OS dla TI w taki sposób, że ryzyko zgonu w danym cyklu modelu w stanach TR i TD nie może być niższe niż ryzyko zgonu w stanie TI. Dzięki temu korygowane są potencjalne nieścisłości w ekstrapolacji danych OS w długim horyzoncie czasowym, a model nie generuje klinicznie nieprawdopodobnych szacunków OS.

Do oszacowania odsetka pacjentów leczonych w modelu w każdym cyklu wykorzystano krzywe czasu do przerwania leczenia (TTD, ang. *time to treatment discontinuation*) dla poszczególnych ramion w badaniu SIMPLIFY-1, które poddano parametryzacji analogicznie jak w przypadku krzywych OS. Dodatkowo uwzględnione w obliczeniach krzywe TTD są ograniczone krzywymi OS, aby zapobiec

sytuacji, w której odsetek pacjentów leczonych w czasie byłby wyższy niż odsetek żyjących pacjentów.

Pacjenci przerywający leczenie MMB lub RUX rozpoczynają terapię w ramach kolejnych linii leczenia i kontynuują je aż do momentu przejścia do stanu zgon. Szczegóły w zakresie leków stosowanych w ramach kolejnych linii przedstawiono w rozdz. 3.6.

Porównanie MMB vs FED

Ze względu na brak szczegółowych danych pozwalających na wiarygodne modelowanie efektów zdrowotnych w czasie dla porównania MMB vs FED odstąpiono od szczegółowego modelowania kosztów i efektów zdrowotnych. Ponadto ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania uwzględnionych interwencji, w przypadku przeprowadzenia modelowania konieczne byłoby przyjęcie jednakowych założeń w odniesieniu do efektywności porównywanych interwencji, a w konsekwencji wnioski wynikające z tak przeprowadzonego modelowania byłyby zbieżne z wnioskami uzyskanymi poprzez zestawienie kosztów i efektów zdrowotnych interwencji w wybranym horyzoncie czasowym.

Z uwagi na powyższe, na potrzeby obliczeń dla porównania MMB vs FED wykorzystano uproszczony kalkulator obliczeniowy skonstruowany w programie MS Excel i dostarczony przez Zamawiającego, który zaadaptowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń.

Wykorzystując dostosowany kalkulator wyznaczono roczne koszty stosowania MMB i FED przy uwzględnieniu dawkowania oraz kosztów jednostkowych przedstawionych w rozdz. 3.7 oraz 3.9.1, zakładając że pacjent leczony jest przez pełne 12 miesięcy (bez przerywania terapii). Z uwagi na formę podania, finansowanie w PrL B.81 oraz spójne zapisy dotyczące diagnostyki i monitorowania dla obu porównywanych interwencji, brak jest różnic w kosztach podania oraz monitorowania, w związku z czym nie zostały one uwzględnione w przeprowadzonych obliczeniach.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w analizie klinicznej [2] profil bezpieczeństwa MMB jest bardziej korzystny w porównaniu do FED. W porównaniu pośrednim wykonanym metodą MAIC zarówno w populacji JAK-naive, jak i JAK-exp w grupie pacjentów przyjmujących MMB obserwuje się istotnie niższe ryzyko wystąpienia anemii (ogółem i ≥ 3 stopnia) [2]. W związku z tym w przeprowadzonej analizie uwzględniono dodatkowo koszty RBCT oraz terapii chelatującej żelazo.

W dostosowanym kalkulatorze zużycie zasobów w zakresie liczby przetaczanych jednostek krwinek czerwonych oraz odsetka pacjentów wymagających zastosowania terapii chelatującej żelazo wśród pacjentów leczonych MMB oraz RUX określono na podstawie badania SIMPLIFY-1 dla populacji pacjentów z ryzykiem pośrednim-2 lub wysokim i stężeniem Hgb <10 g/dl. Badania uwzględnione w analizie klinicznej [2] nie zawierają tak szczegółowych danych dla FED, w szczególności dla pacjentów z populacji docelowej (tj. ze stężeniem Hgb <10 g/dl). Jednocześnie w analizie problemu decyzyjnego [1] wskazuje się, że RUX i FED są postrzegane jako leki tej samej klasy, które mogą

zwiększać ryzyko wystąpienia anemii. W związku z tym zużycie zasobów wśród pacjentów z ryzykiem pośrednim-2 lub wysokim i stężeniem hemoglobiny <10 g/dl leczonych z zastosowaniem FED określono na podstawie danych dla RUX z badania SIMPLIFY-1.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [3] w przypadku przeprowadzenia analizy w formie analizy kosztów-konsekwencji należy dążyć do przedstawienia wyników zdrowotnych mierzonych we wspólnych jednostkach, przy czym preferowane są QALY, LY lub inne jednostki naturalne. W związku z czym, efekty zdrowotne w ramach obliczeń dla porównania MMB vs FED wyrażono w postaci QALY. Wartość QALY wyznaczona na podstawie średniej użyteczności stanu zdrowia pacjentów z populacji docelowej nie jest zróżnicowana pomiędzy interwencjami i została wyznaczona jedynie w celu spełnienia formalnego wymagania dotyczącego wyznaczenia wartości CUR dla poszczególnych interwencji. Należy podkreślić, że o ile przyjęta wartość użyteczności będzie mieć wpływ na finalną wartość CUR, to nie będzie ona różnicować wartości otrzymanej ceny progowej oraz wpływać na wnioski płynące z analizy.

Finalnie w ramach analizy podstawowej oraz deterministycznej analizy wrażliwości (przeprowadzanej dla kluczowych parametrów) na podstawie oszacowanych kosztów i QALY obliczana jest wartość współczynnika CUR i cena progowa. Ze względu na wybraną technikę analityczną odstąpiono od wykonania probabilistycznej analizy wrażliwości.

Porównanie MMB vs BAT

Porównanie MMB vs BAT przeprowadzono na opracowanym na potrzeby analizy arkuszu obliczeniowym (arkusz 'HTAC_MMB vs BAT'), który dołączono do modelu wykorzystanego dla porównania z RUX. W obliczeniach uwzględniono koszty leków i ich podania, efekty zdrowotne wyrażone w postaci QALY oraz ceny progowe wyznaczone na podstawie kosztów terapii. Analogicznie jak w przypadku CCA dla porównania z FED, wartość QALY wyznaczona na podstawie średniej użyteczności stanu zdrowia pacjentów z populacji docelowej nie jest zróżnicowana pomiędzy interwencjami i została wyznaczona jedynie w celu spełnienia formalnego wymagania dotyczącego wyznaczenia wartości CUR dla poszczególnych interwencji.

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z mielofibrozą pierwotną lub wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej spełniający łącznie wszystkie kryteria ogólne programu lekowego B.81 oraz wszystkie poniższe kryteria szczegółowe dla leczenia momelotynibem:

1. rozpoznanie
 - a. pierwotnej mielofibrozy (PMF) albo
 - b. mielofibrozy w przebiegu czerwienicy prawdziwej (Post-PV MF)
 - c. albo mielofibrozy w przebiegu nadpłytkowości samoistnej (Post- ET MF)

- zgodnie z aktualnymi kryteriami WHO (Światowej Organizacji Zdrowia) oraz IWG-MRT (do rozpoznania wymagany jest wynik badania morfologii krwi obwodowej z rozmazem ocenionym mikroskopowo oraz wynik trepanobiopsji szpiku);
2. pacjenci z grupy ryzyka:
 - a. pośredniego – 1 albo
 - b. pośredniego – 2 albo
 - c. wysokiego
 - wg IPSS (ang. *International Prognostic Scoring System*) dla pacjentów z noworozpoznaną PMF lub wg DIPSS (*Dynamic International Prognostic Scoring System*);
 3. liczba płytek krwi >50 tysięcy/ μ l
 4. splenomegalia (powiększenie śledziony w badaniu ultrasonograficznym) lub wystąpienie co najmniej 2 z 6 poniżej wymienionych objawów ogólnych ocenianych w skali MPN- SAF TSS:
 - a. poty nocne (≥ 4 pkt),
 - b. utrata masy ciała (>10% w okresie ostatnich 6 miesięcy) (≥ 4 pkt),
 - c. gorączka o nieznannej etiologii (>37,5°C) (≥ 4 pkt),
 - d. bóle kostne (≥ 4 pkt),
 - e. świąd (≥ 4 pkt),
 - f. zmęczenie (≥ 4 pkt);
 5. brak wcześniejszego leczenia inhibitorami kinazy janusowej lub wcześniejsze leczenie z zastosowaniem ruksolitynibu oraz rozpoznanie umiarkowanej lub ciężkiej anemii (zdefiniowanej jako stężenie hemoglobiny <10 g/dl).

Proponowane kryteria kwalifikacji do leczenia MMB są węższe niż kryteria dla leków aktualnie finansowanych w PrL B.81, w zakresie warunku rozpoznania umiarkowanej lub ciężkiej anemii. Jednocześnie populacja docelowa dla MMB obejmuje pacjentów z grupy ryzyka pośredniego - 1, u których rozpoznano umiarkowaną lub ciężką anemię, a więc populację, która aktualnie nie ma dostępu do leczenia w PrL B.81. Należy także zaznaczyć, że zgodnie z informacjami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego, zarówno terapia RUX, jak i FED może zwiększać ryzyko wystąpienia anemii [1]. Tym samym pacjenci z MF objawiającą się anemią mają ograniczone możliwości stosowania leków aktualnie refundowanych w PrL – jest to populacja o niezaspokojonych potrzebach medycznych (ang. *unmet clinical need*), która potrzebuje dostępu do terapii skutecznej zarówno w redukcji objętości śledziony, jak i leczenia anemii, prowadząc do zmniejszenia odsetka pacjentów zależnych od transfuzji oraz zwiększenia poziomu hemoglobiny.

2.4. Porównywane interwencje

Opłacalność MMB została oceniona w porównaniu z następującymi interwencjami:

- RUX w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych inhibitorem JAK,

- FED w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych inhibitorem JAK oraz pacjentów leczonych uprzednio RUX.

Jako że pacjenci z ryzykiem pośrednim-1 nie zostali aktualnie uwzględnieni w istniejącym programie lekowym, w tej populacji MMB porównano dodatkowo z BAT. Interwencje wchodzące w skład BAT określono na podstawie opinii eksperckich przedstawionych w AWA Inrebec 2021 [6], zgodnie z danymi przedstawionymi w rozdz. 3.6 (Tabela 21).

Dawkowanie leków uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdz. 3.7.

Szczegółowy opis porównywanych interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1].

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z łącznej perspektywy płatnika i pacjentów. Ze względu na zakładany sposób finansowania momelotynibu oraz obowiązujący sposób finansowania pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za rozważane technologie medyczne.

Do współpłacenia płatnika publicznego i pacjentów dochodzi w przypadku leków chelatujących żelazo stosowanych u pacjentów wymagających RBCT, suplementacji witaminy B1 oraz kwasu acetylosalicylowego, w związku z czym wyniki analizy przedstawiono z rozróżnieniem perspektywy płatnika oraz łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Porównanie MMB vs RUX

Analizę przeprowadzono w 30-letnim horyzoncie czasowym. Biorąc pod uwagę średni wiek pacjentów z populacji docelowej (około 65 lat) oraz odsetek osób żyjących po tym czasie, horyzont taki należy uznać za dożywotni.

Uwzględnienie dożywotniego horyzontu czasowego pozwala na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania porównywanych technologii. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT [3].

Zgodnie z modelowaniem przeżycia całkowitego dla populacji pacjentów JAK-naive ze stężeniem Hb_g <10 g/l w modelu ekonomicznym wykorzystanym w niniejszej analizie mediana przeżycia dla analizowanej populacji wynosi 3,4 roku. W celu zachowania zgodności z wytycznymi AOTMiT w ramach analizy wrażliwości (scenariusz R_1) przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu

krótszego, 4-letniego horyzontu czasowego, który w przybliżeniu odpowiada medianie przeżycia w modelowanej kohorcie.

Porównanie MMB vs FED

Ze względu na brak uwzględnienia ewentualnych różnic w zakresie efektów zdrowotnych w analizie, obliczenia przeprowadzono w horyzoncie czasowym, który jest wystarczający do przedstawienia różnic w zakresie kosztów leczenia. Mając na uwadze uproszczony charakter obliczeń i fakt, że jedyne koszty różnicujące pierwszy i kolejne lata leczenia to koszty leków przeciwwymiotnych stosowanych przez pierwsze 8 tygodni leczenia z zastosowaniem FED, analizę przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym.

Porównanie MMB vs BAT

Wyniki dla porównania MMB vs BAT przedstawiono w miesięcznym horyzoncie czasowym.

2.7. Efekty zdrowotne

Porównanie MMB vs RUX

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji przyjęto na podstawie wyników badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej [2], w szczególności badania SIMPLIFY-1, w którym oceniane interwencje porównano w populacji JAK-naive. W ramach niniejszej oceny MMB vs RUX analizowano następujące efekty zdrowotne:

- zależność od transfuzji krwinek czerwonych (RBCT, ang. *red blood cell transfusion*)
- czas przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*),
- czas do przerwania leczenia (TTD, ang. *time to treatment discontinuation*),
- występowanie zdarzeń niepożądanych,
- jakość życia.

Dane dotyczące przeżycia zostały skorygowane o dane dotyczące przeżycia w populacji ogólnej (określonego na podstawie tablic trwania życia). Szczegółowy opis parametrów skuteczności i bezpieczeństwa uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdz. 3.3 oraz 3.4.

Użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie badania SIMPLIFY-1. Użyteczności zostały wyznaczone przy uwzględnieniu polskich norm w populacji ogólnej (określone na podstawie publikacji Golicki 2021 [7]). Szczegółowy opis danych dotyczących użyteczności uwzględnionych w obliczeniach przedstawiono w rozdz. 3.5.

Porównanie MMB vs FED

Uwzględnione w analizie klinicznej efekty zdrowotne dla ocenianej interwencji, które można porównać z efektami klinicznymi komparatorów obejmują dane w zakresie:

- zmniejszenia objętości śledziony,
- zmniejszenie nasilenia objawów choroby,
- statusu transfuzji krwinek czerwonych (dostępne wyłącznie ograniczone dane w populacji JAK-naive),
- zdarzeń niepożądanych.

W analizie klinicznej stwierdzono brak danych dotyczących statusu transfuzji w populacji JAK-exp oraz istotne ograniczenia w sposobie raportowania danych dla populacji JAK-naive. W związku z czym porównywanie obu interwencji w tym zakresie jest obciążone dużą niepewnością. Jednocześnie zidentyfikowane w ramach analizy klinicznej dane umożliwiły przeprowadzenie analizy bezpieczeństwa w sposób pośredni. Wyniki tej analizy wskazują, że zarówno w populacji JAK-naive, jak i JAK-exp, stosowanie MMB w porównaniu do FED wiązało się z istotną redukcją ryzyka wystąpienia anemii oraz anemii ≥ 3 stopnia.

Biorąc pod uwagę, że konieczność transfuzji krwinek czerwonych (oraz związane z nią stosowanie chelatorów żelaza) zależy od występowania anemii, a obie te kwestie są szczególnie istotne dla pacjentów z populacji docelowej, zostały one uwzględnione w analizie ekonomicznej. W tym celu na podstawie danych z badania SIMPLIFY-1 wyznaczono średnie liczby jednostek koncentratu krwinek czerwonych przetaczane pacjentom leczonym MMB i RUX. Następnie, z uwagi na fakt, że RUX i FED są postrzegane jako leki tej samej klasy o zbliżonym mechanizmie działania, które mogą w podobnym stopniu zwiększać ryzyko wystąpienia anemii [1], średnie zużycie koncentratu krwinek czerwonych wyznaczone dla RUX przypisano pacjentom leczonym z zastosowaniem FED. Dane w zakresie zużycia koncentratu krwinek czerwonych oraz odsetka pacjentów wymagających zastosowania chelatacji żelaza opisano w rozdz. 3.8.2.

Mimo że w analizie klinicznej [2] podkreśla się korzystny profil bezpieczeństwa MMB w porównaniu z FED, wskazując, że w grupie pacjentów przyjmujących MMB obserwowano istotnie niższe ryzyko wystąpienia anemii (ogółem i ≥ 3 stopnia), trombocytopenii (ogółem), biegunki oraz nudności, w analizie dla porównania MMB vs FED konserwatywnie odstąpiono od uwzględnienia występowania zdarzeń niepożądanych. Podyktowane jest faktem występowania różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów z MF ogółem oraz pacjentów z MF i stężeniem Hbg <10 g/l (widoczne w danych pacjenckich zaimplementowanych w modelu dla porównania z RUX). W związku z tym wykorzystanie danych dotyczących częstości zdarzeń niepożądanych przedstawionych w analizie klinicznej dla porównania MMB vs FED (niedostępnych w analizowanej populacji pacjentów) wprowadzałyby dodatkową niepewność obliczeń.

Wyniki dotyczące zmniejszenia objętości śledziony i zmniejszenia nasilenia objawów choroby zostały wykorzystane w niniejszej analizie do oceny konsekwencji stosowania poszczególnych interwencji. Punkty końcowe, które uwzględniono w ramach oceny konsekwencji wymieniono w rozdz. 3.3.2 oraz wyniki zestawiono w rozdz. 4.2.1. Należy zaznaczyć, że celem porównania konsekwencji nie jest wnioskowanie o przewadze czy równoważności porównywanych interwencji.

Aby zachować zgodność z wytycznymi AOTMiT, w analizie konsekwencji kosztów nie powinno ograniczać się do konsekwencji zdrowotnych przedstawionych wyłącznie w postaci wyniku zdrowotnego wyrażonego w jednostkach naturalnych uwzględnionych w badaniach klinicznych, lecz powinno uwzględniać się QALY, LY i inne istotne w danym kontekście wyniki zdrowotne. Z tego powodu w ramach oceny efektów zdrowotnych w niniejszej analizie uwzględniono jakość życia pacjentów w postaci użyteczności stanu zdrowia, która posłużyła do oszacowania oczekiwanej wartości QALY. Dane wykorzystane do wyznaczenia QALY opisano w rozdz. 3.5.2.

2.8. Koszty

Porównanie MMB vs RUX

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszt leków i ich podania,
- koszt monitorowania leczenia w PrL,
- koszty stanów zdrowia, w tym:
 - koszty monitorowania leczenia poza PrL,
 - koszty terapii chelatującej żelazo (deferazyroks) oraz
 - koszty RBCT,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty kolejnych linii leczenia, tj. koszty BAT,
- koszty opieki paliatywnej.

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS. Informacje o cenie produktu leczniczego Omjara (mometolotynib) otrzymano od Zamawiającego. Realne ceny leków refundowanych stosowanych aktualnie w populacji docelowej określono na podstawie danych sprzedażowych NFZ, komunikatu DGL NFZ oraz przetargów na zakup leków (przetargi na zakup leków analizowano wyłącznie dla RUX i FED). Nie przeprowadzono obliczeń przy uwzględnieniu oficjalnych cen tych leków. Cenę deferazyroksu (nierefundowany) wyznaczono w oparciu o dane raportowane w serwisie *Gdzie po lek*.

Koszt podania leków oraz monitorowania leczenia w PrL określono na podstawie aktualnej wyceny procedur związanych z programami lekowymi w ramach katalogu NFZ. Koszty monitorowania stanu zdrowia pacjenta poza PrL oszacowano w oparciu o obowiązujące wyceny ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych, a koszt RBCT – wysokospecjalistycznych świadczeń szpitalnych. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych określono na podstawie danych ze *Statystyk NFZ* oraz aktualnej wyceny punktu dla hospitalizacji hematologicznych. Założono, że wystąpienie zdarzenia niepożądanego w stopniu 3 i 4 wiąże się z dodatkową hospitalizacją pacjenta. Koszty opieki paliatywnej wyznaczono na podstawie świadczeń w opiece paliatywnej i hospicyjnej z koszyka świadczeń gwarantowanych NFZ.

Szczegółowy opis danych kosztowych uwzględnionych w analizie znajduje się w rozdz. 3.9.

Porównanie MMB vs FED

Z uwagi na uproszczony charakter obliczeń dla porównania MMB vs FED spośród kategorii kosztowych wylistowanych powyżej uwzględniono wyłącznie:

- koszty leków,
- koszty leczenia wspomagającego w przypadku FED, tj. leki przeciwwymiotne oraz suplementacja tiaminy,
- koszty RBCT oraz koszty terapii chelatującej żelazo (deferazyroks).

Szczegółowy opis danych kosztowych uwzględnionych w analizie znajduje się w odpowiednich podrozdziałach w rozdz. 3.9.

2.9. Dyskontowanie

Porównanie MMB vs RUX

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej dla porównania MMB vs RUX przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [3, 4].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (scenariusz R_2) przetestowano scenariusz, w którym stopy dyskontowe określono na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych.

Porównanie MMB vs FED oraz MMB vs BAT

Horyzont czasowy w analizie dla porównania MMB vs RUX oraz MMB vs BAT nie przekracza 1 roku, w związku z czym nie uwzględniono dyskontowania kosztów.

2.10. Korekta połowy cyklu

Porównanie MMB vs RUX

Korekta połowy cyklu w modelu Markowa polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak jakby pacjenci przechodzili na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma

znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie dla porównania MMB vs RUX długość cyklu wynosi 4 tygodnie (28 dni), a zatem jest względnie długa, wobec czego uwzględniono korektę połowy cyklu.

Porównanie MMB vs FED oraz MMB vs BAT

Ze względu na przyjętą metodykę analizy dla porównania MMB vs FED oraz MMB vs BAT nie uwzględniono korekty połowy cyklu.

2.11. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego (lub minimalny akceptowalny koszt utraty jednostki efektu zdrowotnego w sytuacji, gdy stosowanie interwencji wiąże się z uzyskaniem gorszych efektów zdrowotnych przy jednocześnie niższych kosztach). Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. 2000 nr 114 poz. 1188 oraz Dz. U. 2021 poz. 151).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 190 380 zł [8].

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 500 000 zł.

2.12. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości (AW) dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na

wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analizy kosztów-użyteczności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (190 380 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej):

- parametrów określających strukturę (takich jak odsetek chorych w poszczególnych stanach zdrowia oraz macierze prawdopodobieństw przejść między stanami), z których każdy mieści się w przedziale od 0 do 1 i wszystkie sumują się do 1 przyjęto rozkład Dirichleta na odcinku [0; 1]; rozkład Dirichleta jest wielowymiarowym uogólnieniem rozkładu beta i posiada tę własność, że liczby wylosowane z tego rozkładu będą sumowały się do 1;
- dla odsetków i proporcji (takich jak odsetek mężczyzn w populacji oraz odsetki pacjentów wymagających stosowania terapii chelatującej żelazo) oraz parametrów wyznaczających użyteczności przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla parametrów dotyczących zużycia zasobów i kosztów przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty; alternatywnie dla parametrów kosztowych można przyjąć rozkład lognormalny, który ma zbliżone własności do rozkładu gamma.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości dla porównania MMB vs RUX zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- horyzontu czasowego analizy,
- stóp dyskontowych,
- efektywności:

- prawdopodobieństw przejść między stanami w cyklu 7. i kolejnych,
- ekstrapolacji krzywych OS,
- ekstrapolacji krzywych TTD,
- leków stosowanych w ramach kolejnych linii leczenia,
- użyteczności stanów zdrowia
- spadków użyteczności związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych,
- dawkowania i kosztów RUX,
- kosztów związanych z leczeniem anemii.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości dla porównania MMB vs FED zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących dawkowania FED.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdz. 5.

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

Na potrzeby modelowania przebiegu choroby i efektów leczenia w ramach CUA dla porównania MMB vs RUX konieczne było określenie charakterystyki początkowej pacjentów z populacji docelowej dla następujących parametrów:

- rozkładu względem zależności od RBCT,
- wieku,
- odsetka mężczyzn.

Struktura zaawansowania choroby względem zależności od transfuzji krwinek czerwonych determinuje początkowy rozkład kohorty między stanami zdrowia w modelu i został wyznaczony jako średni początkowy rozkład dla obu ramion w badaniu SIMPLIFY-1. Wiek oraz struktura płci mają wpływ na wyznaczoną śmiertelność ogólną (rozdz. 3.2) oraz na średni spadek użyteczności związany z wiekiem i płcią (rozdz. 3.5.1.3). Do określenia charakterystyki początkowej populacji w zakresie ww. parametrów wykorzystano dane z badania klinicznego SIMPLIFY-1, analogicznie jak w oryginalnym modelu [5, 9].

W poniższej tabeli znajduje się zestawienie danych wejściowych dotyczących charakterystyki początkowej pacjentów wykorzystanych w obliczeniach analizy.

Tabela 1.
Charakterystyka pacjentów uwzględniona w analizie

Parametr	Wartość	Źródło
Rozkład względem zależności od RBCT*	TI	SIMPLIFY-1 [5, 9]
	TR	
	TD	
Średni wiek	64,7 lat	
Odsetek mężczyzn	56,5%	

* Dla populacji z ryzykiem pośrednim-2 i wysokim oraz stężeniem hemoglobiny <10 g/dl (N=174)

W obliczeniach przeprowadzonych dla populacji JAK-exp. (dla porównania MMB vs FED) określenie charakterystyki początkowej pacjentów nie jest konieczne z uwagi na sposób przeprowadzenia obliczeń (brak szczegółowego modelowania, roczny horyzont czasowy).

Dodatkowo zarówno w analizie ekonomicznej dla porównania MMB vs RUX, jaki i MMB vs FED uwzględniono masę ciała pacjentów, która determinuje dawkowanie deferazyroksu (stosowany jako terapia chelatująca żelazo) oraz hydroksymocznika (stosowany w ramach BAT). Parametr ten określono na podstawie danych zaimplementowanych w dostosowywanych modelach z badań rejestracyjnych dla MMB:

- SIMPLIFY-1, zgodnie z którym średnia masa ciała w populacji JAK-naive to 72,5 kg, oraz
- SIMPLIFY-2, w którym średnia masa ciała pacjentów w populacji JAK-naive wynosiła ████████.

Tabela 2.
Średnia masa ciała pacjentów uwzględniona w analizie

Populacja	Wartość	Źródło
JAK-naive	72,5 kg	SIMPLIFY-1 [10]
JAK-exp.	██████	SIMPLIFY-2 [11]

3.2. Śmiertelność ogólna

W celu określenia śmiertelności ogólnej w Polsce na potrzeby oszacowań ryzyka zgonu uwzględnionego w analizie CUA wykorzystano dane Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) za 2023 rok [12]. Uwzględnione wartości zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 3).

Tabela 3.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (2023)

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
0	0,00412	0,00314	51	0,00629	0,00238
1	0,00024	0,00019	52	0,00689	0,00264
2	0,00019	0,00016	53	0,00755	0,00291
3	0,00015	0,00014	54	0,00828	0,00321
4	0,00013	0,00012	55	0,00907	0,00354
5	0,00011	0,00011	56	0,00993	0,00390
6	0,00010	0,00010	57	0,01087	0,00430
7	0,00009	0,00010	58	0,01190	0,00476
8	0,00009	0,00010	59	0,01302	0,00528
9	0,00010	0,00010	60	0,01426	0,00588
10	0,00010	0,00011	61	0,01564	0,00655
11	0,00011	0,00012	62	0,01717	0,00728
12	0,00013	0,00013	63	0,01886	0,00808
13	0,00015	0,00014	64	0,02066	0,00892
14	0,00019	0,00016	65	0,02254	0,00981
15	0,00024	0,00018	66	0,02446	0,01076

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
16	0,00031	0,00020	67	0,02640	0,01178
17	0,00039	0,00023	68	0,02832	0,01291
18	0,00048	0,00025	69	0,03029	0,01417
19	0,00058	0,00026	70	0,03234	0,01557
20	0,00066	0,00028	71	0,03454	0,01715
21	0,00074	0,00028	72	0,03693	0,01891
22	0,00080	0,00029	73	0,03961	0,02087
23	0,00085	0,00029	74	0,04260	0,02303
24	0,00090	0,00030	75	0,04593	0,02541
25	0,00095	0,00030	76	0,04962	0,02807
26	0,00100	0,00031	77	0,05375	0,03109
27	0,00106	0,00032	78	0,05831	0,03451
28	0,00112	0,00033	79	0,06339	0,03846
29	0,00119	0,00035	80	0,06914	0,04309
30	0,00126	0,00037	81	0,07571	0,04853
31	0,00134	0,00040	82	0,08318	0,05486
32	0,00143	0,00043	83	0,09176	0,06231
33	0,00153	0,00047	84	0,10141	0,07089
34	0,00164	0,00052	85	0,11203	0,08058
35	0,00177	0,00057	86	0,12345	0,09130
36	0,00191	0,00061	87	0,13550	0,10303
37	0,00206	0,00067	88	0,14792	0,11554
38	0,00222	0,00072	89	0,16071	0,12884
39	0,00238	0,00077	90	0,17387	0,14294
40	0,00254	0,00083	91	0,18744	0,15788
41	0,00272	0,00089	92	0,20148	0,17364
42	0,00291	0,00097	93	0,21602	0,19025
43	0,00313	0,00105	94	0,23100	0,20761
44	0,00338	0,00115	95	0,24637	0,22563
45	0,00367	0,00127	96	0,26204	0,24417
46	0,00400	0,00141	97	0,27794	0,26308
47	0,00437	0,00156	98	0,29398	0,28220
48	0,00479	0,00174	99	0,31007	0,30138
49	0,00525	0,00193	100	0,32612	0,32044
50	0,00575	0,00215	-	-	-

3.3. Efektywność interwencji

3.3.1. Porównanie MMB vs RUX

Dane z badania SIMPLIFY-1 zasilające model w zakresie efektywności MMB i RUX zostały wprowadzone w 3 wariantach:

- dla populacji ITT z badania,
- dla podgrupy pacjentów z ryzykiem pośrednim - 2 lub wysokim i anemią zdefiniowaną jako wyjściowe stężenie hemoglobiny <12 g/dl oraz
- dla podgrupy pacjentów z ryzykiem pośrednim - 2 lub wysokim i anemią zdefiniowaną jako wyjściowe stężenie hemoglobiny <10 g/dl.

Biorąc pod uwagę definicję populacji docelowej dla porównania MMB vs RUX w warunkach polskich, w obliczeniach w ramach niniejszej analizy zostały wykorzystane efektywności interwencji wyznaczone dla populacji pacjentów z ryzykiem pośrednim - 2 lub wysokim i anemią zdefiniowaną jako wyjściowe stężenie hemoglobiny <10 g/dl (tam gdzie to było możliwe) i takie zostały przedstawione w kolejnych podrozdziałach opracowanych na podstawie informacji przedstawionych w raporcie technicznym do modelu [5].

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości (scenariusz R_3) przeprowadzono obliczenia z uwzględnieniem danych w zakresie prawdopodobieństwa przejść między stanami, przeżycia całkowitego oraz czasu do przerwania leczenia określonych dla populacji ITT z badania SIMPLIFY-1. Macierze prawdopodobieństw oraz krzywe OS i TTD uwzględnione w tej wersji obliczeń dostępne są na arkuszu *Clinical Inputs- JAKi naïve*. Szczegółowy opis danych dla populacji ITT wraz z metodyką przeprowadzonej ekstrapolacji danych poza horyzont czasowy badania dostępny jest w raporcie technicznym do modelu [5].

3.3.1.1. PRAWDOPODOBIENSTWA PRZEJŚĆ MIĘDZY STANAMI ZDROWIA

Skuteczność w modelu jest definiowana poprzez osiągnięcie i utrzymanie statusu niezależności od przetoczeń - TI. Dane dotyczące skuteczności MMB i RUX w populacji JAK-naïve zostały oparte na badaniu SIMPLIFY-1. W tym celu na podstawie danych na poziomie pacjenta wyznaczono prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia w modelu dla pierwszych 6 cykli (tj. do 24. tygodnia). Pacjenci, u których nie określano stężenia hemoglobiny w ciągu ostatnich 8 tygodni lub którzy przerwali badanie, zostali sklasyfikowani jako TD, zgodnie z protokołem badania.

Ze względu na definicję TI stosowaną w badaniu klinicznym (brak RBCT i stężenie hemoglobiny powyżej 8 g/dL w ciągu 12 ostatnich tygodni), zbadanie wpływu leczenia na zależność od przetoczeń miało miejsce dopiero w 12. tygodniu badania. Wobec braku danych między początkowym rozkładem pacjentów a 12. tygodniem w modelu założono, że u pacjentów nie występują w tym czasie żadne zmiany w stosunku do stanu początkowego. Oznacza to, że rozkład początkowy zostaje utrzymany w

pierwszych 8 tygodniach (2 cyklach). Założenie takie wydaje się zasadne, biorąc pod uwagę, że prawdopodobnie efekty leczenia wystąpią po pewnym czasie od rozpoczęcia leczenia. Tym samym zmiany statusu przetoczeń obserwowane w badaniu w ciągu pierwszych 12 tygodni odniesiono do 3. cyklu w modelu.

Powyżej 24. tygodnia nie są dostępne dane dotyczące prawdopodobieństwa zmiany statusu RBCT u pacjentów leczonych RUX ze względu na zmianę leczenia na MMB, zgodnie z protokołem badania. Dlatego w przypadku kolejnych cykli wykraczających poza obserwowany 24-tygodniowy okres randomizacji w badaniu SIMPLIFY-1 autorzy modelu globalnego zbadali możliwe metody ekstrapolacji danych z badania. Pierwotnym rozwiązaniem było zastosowanie w 7. i kolejnych cyklach macierzy przejść dla MMB / RUX w cyklu 6. Podejście takie zakłada utrzymanie prawdopodobieństw przejść między stanami z tygodni 21.-24. w długim horyzoncie czasowym, co zostało uznane za niekonserwatywne przez autorów modelu. W związku z tym, w celu zbadania niepewności ekstrapolacji powyżej 24. tygodnia, opracowano 3 alternatywne metody, w których prawdopodobieństwa przejść wyznacza się na podstawie:

- **skumulowanych danych dla MMB i RUX z tygodni 21.-24. (6. cykl):**
 - macierze przejść są wyznaczone na podstawie zsumowanych danych pacjentów leczonych MMB i RUX, dzięki czemu zwiększa się wielkość próby, a efekty leczenia konserwatywnie nie są zróżnicowane między MMB i RUX w kolejnych cyklach leczenia (obliczenia zakładają tę samą macierz przejść dla obu interwencji),
 - zgodnie z zaleceniami autorów modelu globalnego, ten wariant ekstrapolacji danych został wykorzystany w obliczeniach analizy podstawowej;
- **skumulowanych danych dla MMB i RUX z tygodni 21.-24. (6. cykl), przy założeniu braku poprawy, tj. braku możliwości przejścia ze stanu TR do TI oraz ze stanu TD do TI i TR:**
 - prawdopodobieństwa przejść między stanami powyżej 24. tygodnia wyznacza się, analogicznie jak w poprzedniej metodzie, na podstawie zsumowanych danych dla ramienia MMB i RUX i są takie same dla obu interwencji;
 - dodatkowo w obliczeniach zakłada się, że jeśli pacjent nie uzyska poprawy stanu zdrowia w postaci osiągnięcia stanu TI lub TR w ciągu pierwszych 24 tygodni, to po tym okresie taka poprawa już nie nastąpi, a skuteczność leczenia oznacza utrzymanie statusu przetoczeń u pacjentów TI lub TR, a nie jego poprawę – jest to założenie bardzo konserwatywne, które potencjalnie zaniża korzyści leczenia po 24. tygodniu;
 - metodę tę wykorzystano w analizie wrażliwości w scenariuszu R_4a;
- **skumulowanych danych dla MMB i RUX z tygodni 13.-24. (cykle 4.-6.):**
 - prawdopodobieństwa przejść między stanami powyżej 24. tygodnia wyznacza się, analogicznie jak w poprzednich metodach, na podstawie zsumowanych danych dla ramienia MMB i RUX i są takie same dla obu interwencji;
 - metodę tę wykorzystano w analizie wrażliwości w scenariuszu R_4b.

W tabeli poniżej przedstawiono macierze przejść wykorzystane w analizie podstawowej oraz w analizie wrażliwości.

Tabela 4.
Macierze przejść między stanami zdrowia w modelu

Z / Do	TI		TR		TD	
	MMB	RUX	MMB	RUX	MMB	RUX
Cykl 1. i 2. (tygodnie 1-8)						
TI	■	■	■	■	■	■
TR	■	■	■	■	■	■
TD	■	■	■	■	■	■
Cykl 3. (tygodnie 9-12)						
TI	■	■	■	■	■	■
TR	■	■	■	■	■	■
TD	■	■	■	■	■	■
Cykl 4. (tygodnie 13-16)						
TI	■	■	■	■	■	■
TR	■	■	■	■	■	■
TD	■	■	■	■	■	■
Cykl 5. (tygodnie 17-20)						
TI	■	■	■	■	■	■
TR	■	■	■	■	■	■
TD	■	■	■	■	■	■
Cykl 6. (tygodnie 21-24)						
TI	■	■	■	■	■	■
TR	■	■	■	■	■	■
TD	■	■	■	■	■	■
Cykl 7. i kolejne – analiza podstawowa (wariant A: skumulowane dane dla MMB i RUX z cyklu 6.)						
TI	■		■		■	
TR	■		■		■	
TD	■		■		■	
Cykl 7. i kolejne – AW, scenariusz R_4a (wariant B: skumulowane dane dla MMB i RUX z cyklu 6. przy założeniu braku możliwości poprawy stanu zdrowia)						
TI	■		■		■	
TR	■		■		■	
TD	■		■		■	
Cykl 7. i kolejne – AW, scenariusz R_4b (wariant C: skumulowane dane dla MMB i RUX z cykli 4.-6.)						
TI	■		■		■	

Z / Do	TI		TR		TD	
	MMB	RUX	MMB	RUX	MMB	RUX
TR	■		■		■	
TD	■		■		■	

3.3.1.2. PRZEŻYCIE CAŁKOWITE

Dane dotyczące OS są dostępne w badaniu SIMPLIFY-1 w postaci krzywych Kaplana-Meiera (KM) dla populacji ogólnej JAK-naive oraz dla dwóch subpopulacji określonych na podstawie statusu transfuzji po 24 tygodniach leczenia, tj. pacjentów niezależnych od przetoczeń (populacja TI) oraz pozostałych pacjentów (populacja non-TI). Ze względu na zmianę leczenia po zakończeniu randomizowanej fazy badania (w 24. tygodniu) dane dotyczące OS u pacjentów leczonych RUX po 24. tygodniu nie są dostępne. Pacjenci, którzy zmienili leczenie z RUX na MMB, zostali wykluczeni z analizy OS dla subpopulacji TI i non-TI. Tym samym, krzywe OS dla tych podgrup zostały wyznaczone wyłącznie na podstawie danych pacjentów, których na początku badania losowo przydzielono do ramienia MMB.

Autorzy oryginalnego modelu przeprowadzili dopasowanie ciągłych rozkładów prawdopodobieństwa do danych z krzywych KM. Wykonane obliczenia obejmowały dopasowanie krzywych parametrycznych zgodnie z rozkładami: wykładniczym, Weibulla, Gompertza, log-logistycznym, log-normalnym oraz uogólnionym gamma. Wyboru najlepszej metody ekstrapolacji dokonano na podstawie statystyk dobroci dopasowania (współczynnik AIC, ang. *Akaike Information Criterion*, współczynnik BIC, ang. *Bayesian Information Criteria*), oceny wizualnej oraz oceny klinicznej wiarygodności dopasowania do krzywych KM. Przed dopasowaniem modeli parametrycznych sporządzono wykresy log-skumulowanych hazardów i reszt Schoenfelda, aby ocenić spełnienie założeń o proporcjonalności hazardów (PH, ang. *proportional hazard*) pomiędzy OS TI i OS non-TI. Otrzymane wyniki wskazywały, że założenia PH nie zostały spełnione, w związku z czym parametryzację krzywych OS dla populacji TI i non-TI przeprowadzono niezależnie. Szczegółowe dane w tym zakresie dostępne są w raporcie technicznym modelu [5].

W analizie przeżycia opisanej poniżej zakłada się, że śmiertelność pacjentów zależy od stanu zdrowia, w jakim znajduje się pacjent oraz nie zależy od rodzaju stosowanego leczenia. W modelu dostępne są 2 opcje modelowania OS: w zależności od stanu zdrowia (TI/non-TI) lub niezależnie od stanu zdrowia, ogółem dla całej kohorty.

W pierwszej opcji (OS zróżnicowany względem stanu zdrowia) modelowanie przebiega następująco:

- w pierwszych 24. tygodniach leczenia w obliczeniach uwzględnia się OS dla całej kohorty;
- od 24. tygodnia do końca horyzontu czasowego dane OS są zróżnicowane względem zależności od przetoczeń w 24. tygodniu i analiza jest prowadzona oddzielnie dla stanów zdrowia TI i non-TI, który obejmuje stany TR i TD (pacjentów sklasyfikowanych jako TR lub TD w 24. tygodniu

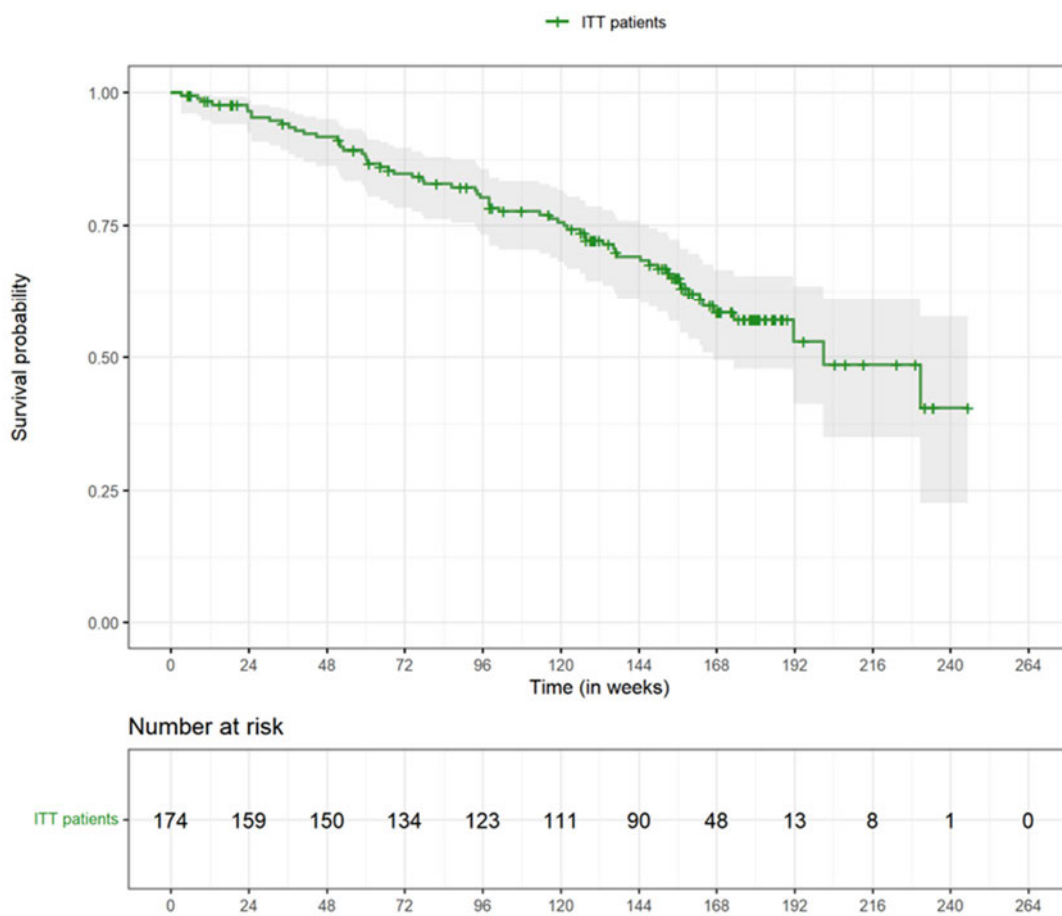
połączono w celu analizy OS ze względu na małą wielkość próby w grupie TR, tym samym do stanów zdrowia TR i TD stosuje się te same krzywe OS).

Zgodnie z danymi przedstawionymi w rozdz. 3.3.1.1, do 6. cyklu w modelu w ramieniu MMB oraz RUX stosuje się różne prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia. W związku z tym obserwuje się także różnice w OS w całym horyzoncie czasowym pomiędzy ramionami leczenia wynikające z większego odsetka pacjentów w stanie zdrowia TI w ramieniu MMB w porównaniu z RUX. Jednocześnie eksperci kliniczni, z którymi konsultowano się w tej sprawie podczas prac nad modelem globalnym, potwierdzili, że u pacjentów TI przewidywana długość życia jest większa porównaniu z pacjentami TR lub TD [5]. W związku z tym podejście to zostało zastosowane w obliczeniach przeprowadzonych w analizie podstawowej.

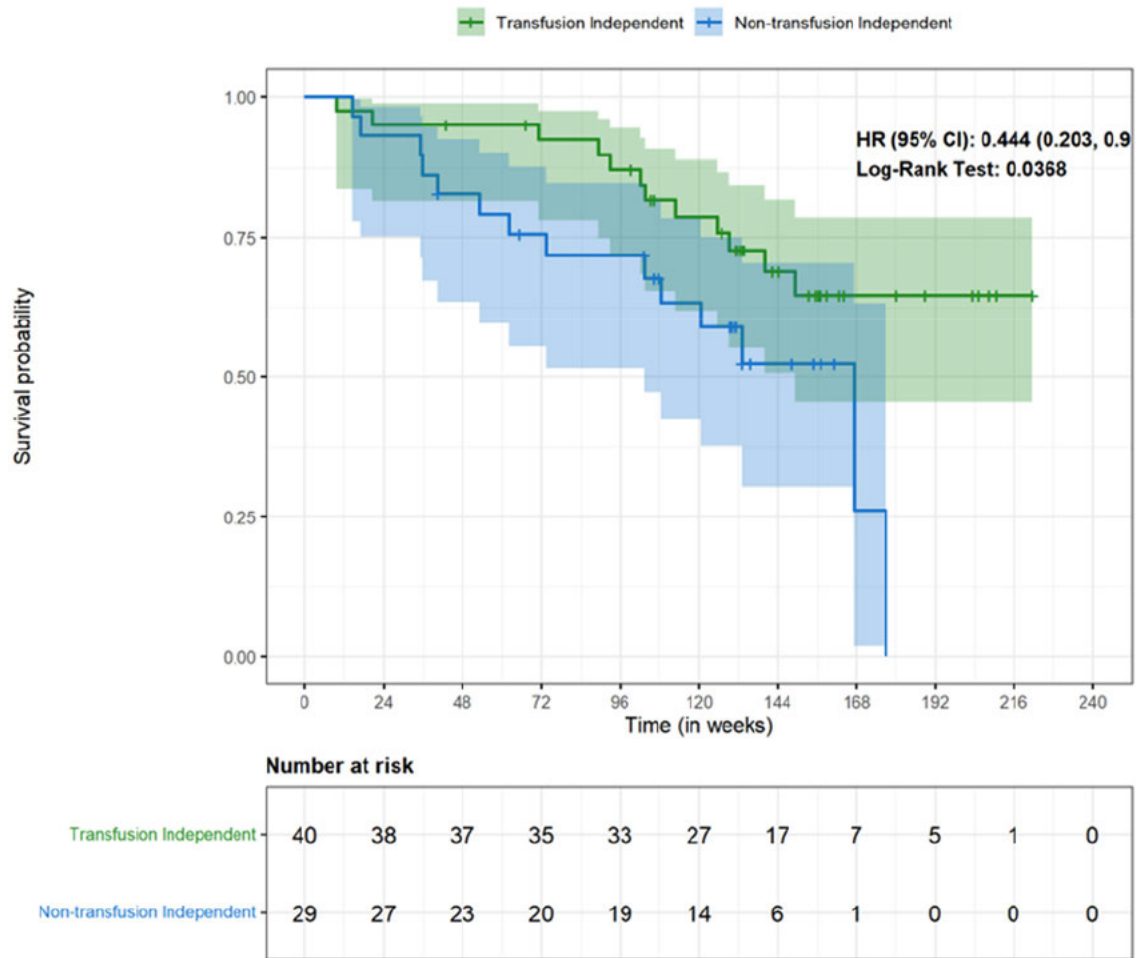
W drugiej opcji modelowania OS (niezależnie od stanu zdrowia, ogółem dla całej kohorty) od momentu rozpoczęcia modelowania do końca horyzontu czasowego przyjmuje się tę samą krzywą OS dla całej analizowanej kohorty w obu ramionach. Biorąc pod uwagę, że zgodnie z opiniami brytyjskich ekspertów klinicznych prognozy dotyczące przeżycia u pacjentów TI są lepsze w porównaniu z pacjentami non-TI, jest to konserwatywna opcja obliczeń [5] i w ramach niniejszej analizy została uwzględniona w ramach analizy wrażliwości (scenariusz R_5c).

Na rysunkach poniżej przedstawiono krzywe OS dla populacji JAK-naive niezależnie od statusu RBCT oraz dla subpopulacji TI i non-TI z badania SIMPLIFY-1.

Rysunek 2.
 Krzywe KM dla OS – MMB, populacja JAK-naive ogółem



Rysunek 3.
Krzywe KM dla OS – MMB, populacja TI oraz non-TI



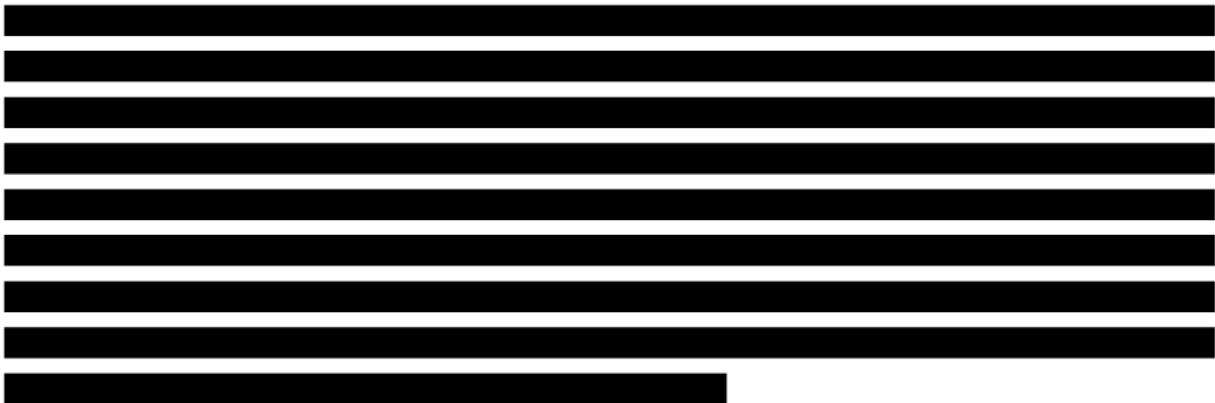
Populacja TI

W tabeli poniżej przedstawiono wartości współczynników AIC i BIC dla analizowanych rozkładów.

Tabela 5.
Statystyki zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych OS – populacja TI (na podst. danych dla MMB)

Rozkład	AIC	Ranking AIC	BIC	Ranking BIC
Wykładniczy	██████	█	██████	█
Weibulla	██████	█	██████	█
Gompertza	██████	█	██████	█
Log-logistyczny	██████	█	██████	█
Log-normalny	██████	█	██████	█
Uogólniony gamma	██████	█	██████	█

Na poniższym wykresie zestawiono dopasowane krzywe parametryczne.



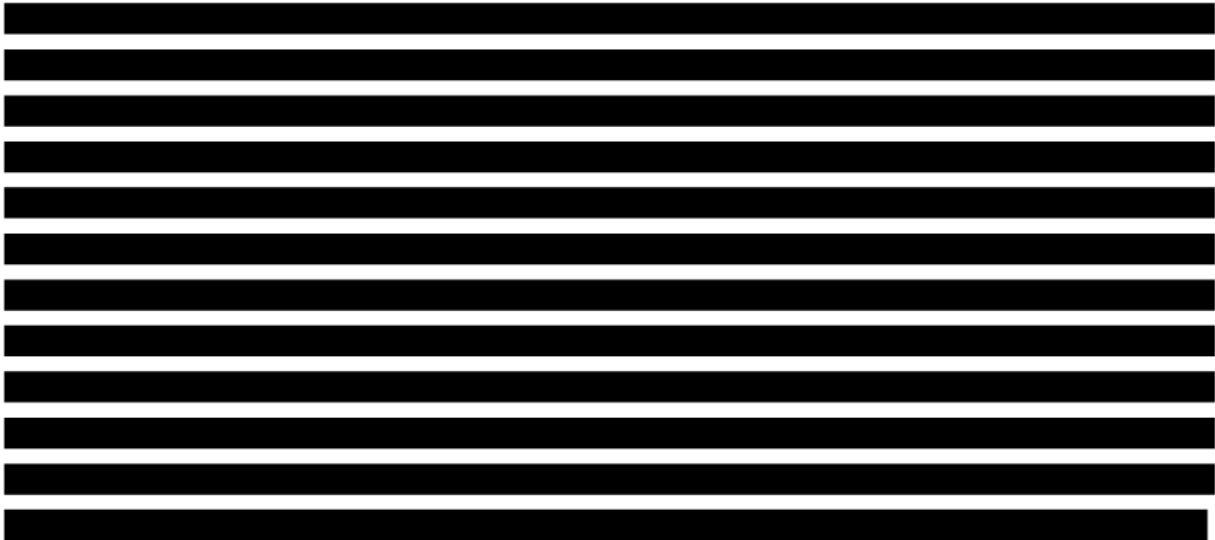
Populacja non-TI

W tabeli poniżej przedstawiono wartości współczynników AIC i BIC dla analizowanych rozkładów.

Tabela 6. Statystyki zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych OS – populacja non-TI (na podst. danych dla MMB)

Rozkład	AIC	Ranking AIC	BIC	Ranking BIC
Wykładniczy	██████	█	██████	█
Weibulla	██████	█	██████	█
Gompertza	██████	█	██████	█
Log-logistyczny	██████	█	██████	█
Log-normalny	██████	█	██████	█
Uogólniony gamma	██████	█	██████	█

Na poniższym wykresie zestawiono dopasowane krzywe parametryczne.



Populacja JAK-naive ogółem

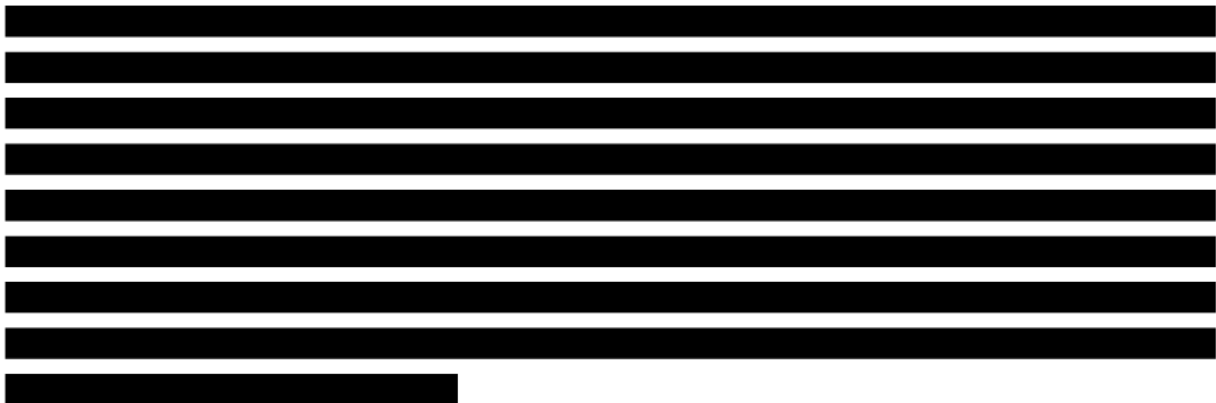
W tabeli poniżej przedstawiono wartości współczynników AIC i BIC dla analizowanych rozkładów.

Tabela 7.
Statystyki zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych OS – populacja JAK-naive ogółem (na podst. danych dla MMB)

Rozkład	AIC	Ranking AIC	BIC	Ranking BIC
Wykładniczy	██████	█	██████	█
Weibulla	██████	█	██████	█
Gompertza	██████	█	██████	█

Rozkład	AIC	Ranking AIC	BIC	Ranking BIC
Log-logistyczny	██████	█	██████	█
Log-normalny	██████	█	██████	█
Uogólniony gamma	██████	█	██████	█

Na poniższym wykresie zestawiono dopasowane krzywe parametryczne.



Podsumowanie

Podsumowanie założeń dotyczących modelowania OS przedstawia poniższa tabela. Obliczenia podstawowe w ramach niniejszej analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rozkładów zalecanych przez autorów modelu globalnego. W celu zbadania niepewności przeprowadzonej parametryzacji oraz metodyki modelowania przeprowadzono analizę wrażliwości, w której przetestowano:

Tabela 8.
Podsumowanie założeń dotyczących modelowania OS

Wariant obliczeń	Modelowanie OS	Rozkład		
		Populacja TI	Populacja non-TI	Populacja ogólna
Analiza podstawowa	Zróżnicowane między TI i non-TI	██████	██████	██████
AW, scenariusz R_5a	Zróżnicowane między TI i non-TI	██████████	██████	██████
AW, scenariusz R_5b	Zróżnicowane między TI i non-TI	██████	██████	██████
AW, scenariusz R_5c	Bez zróżnicowania między TI i non-TI	██████████	██████████	██████

3.3.1.3. CZAS DO PRZERWANIA LECZENIA

Do oszacowania odsetka pacjentów leczonych w modelu w każdym cyklu wykorzystano krzywe TTD dla poszczególnych ramion w badaniu SIMPLIFY-1, zgodnie z kryteriami przerwania leczenia zdefiniowanymi w protokole badania. Powody przerwania leczenia obejmują zdarzenia niepożądane, progresję choroby, nieprzestrzeganie zaleceń przez pacjenta oraz przerwanie leczenia na prośbę pacjenta. Dane TTD dla całej kohorty (niestratyfikowane według statusu przetoczeń) analizowano zgodnie z metodologią stosowaną do analizy danych dotyczących OS.

W przypadku RUX krzywe TTD są dostępne jedynie dla pierwszych 24. tygodni leczenia (w związku z tym, że po fazie randomizowanej pacjenci pozostając w badaniu zmieniali leczenie na MMB). W przypadku MMB wykorzystano krzywe TTD określone na podstawie danych pacjentów randomizowanych do leczenia MMB, tj. nie obejmują pacjentów, którzy zmienili leczenie z RUX na MMB.

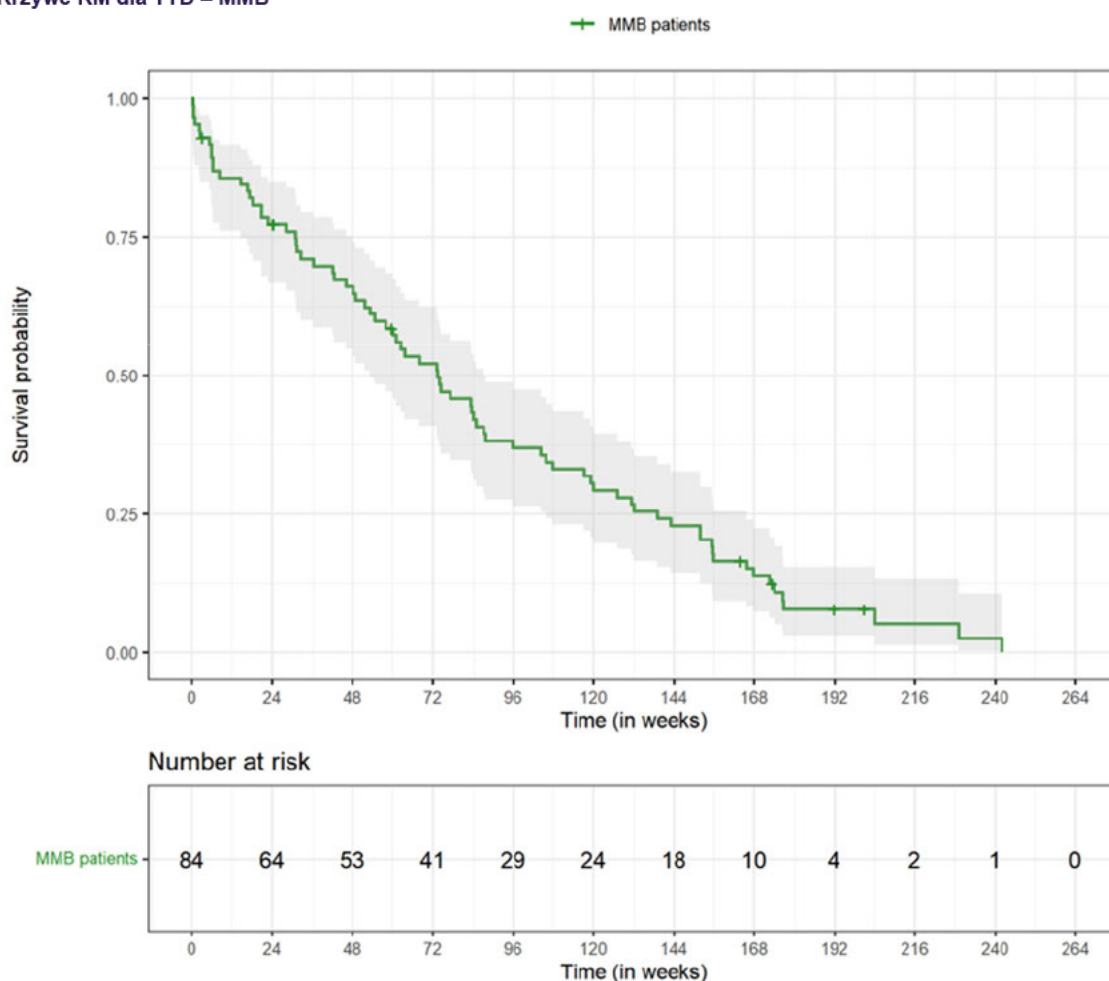
W modelu przyjmuje się, że przerwanie leczenia nie powoduje przejścia pacjenta do innego stanu zdrowia, a macierze przejść między stanami zdrowia w modelu stosuje się do wszystkich pacjentów, zarówno tych, którzy kontynuują leczenie, jak i tych, którzy to leczenie przerwali. Zakłada się, że zmieniające się w czasie prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia analizowanej kohorty odzwierciedlają również przerwanie leczenia – przykładowo w miarę zwiększania się odsetka pacjentów, którzy przerwali leczenie, prawdopodobieństwa przejść ze stanu zdrowia TI do TD mogły wzrosnąć w wyniku mniejszej liczby aktywnie leczonych pacjentów i zanikania efektów leczenia w czasie.

Analogicznie jak w przypadku przeżycia całkowitego, autorzy oryginalnego modelu przeprowadzili dopasowanie ciągłych rozkładów prawdopodobieństwa do danych z krzywych KM. Wykonane obliczenia obejmowały dopasowanie krzywych parametrycznych zgodnie z rozkładami: wykładniczym, Weibulla, Gompertza, log-logistycznym, log normalnym oraz uogólnionym gamma. Wyboru najlepszej metody ekstrapolacji dokonano na podstawie statystyk dobroci dopasowania (współczynników AIC i BIC), oceny wizualnej oraz oceny klinicznej.

Momelotynib

Na poniższym rysunku przedstawiono krzywą TTD dla MMB z badania SIMPLIFY-1.

Rysunek 4.
Krzywe KM dla TTD – MMB



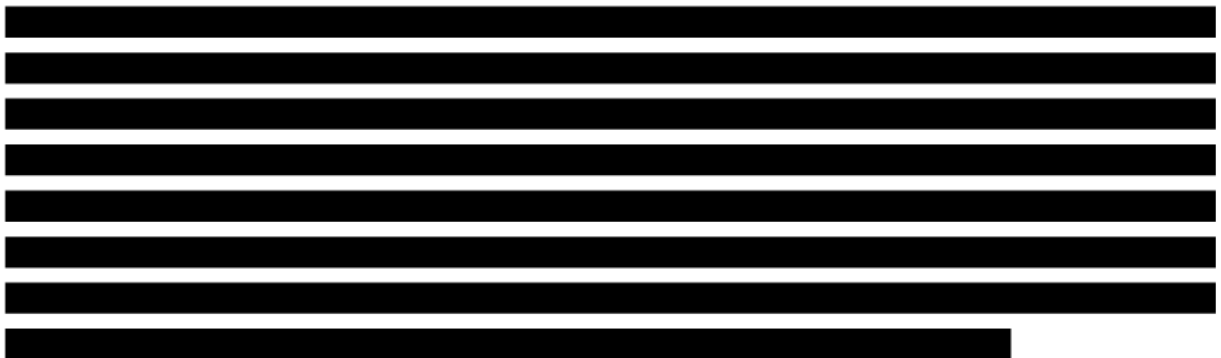
W tabeli poniżej przedstawiono wartości współczynników AIC i BIC dla analizowanych rozkładów.

Tabela 9.
Statystyki zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych TTD – MMB

Rozkład	AIC	Ranking AIC	BIC	Ranking BIC
Wykładniczy	██████	█	██████	█

Rozkład	AIC	Ranking AIC	BIC	Ranking BIC
Weibulla	████	█	████	█
Gompertza	████	█	████	█
Log-logistyczny	████	█	████	█
Log-normalny	████	█	████	█
Uogólniony gamma	████	█	████	█

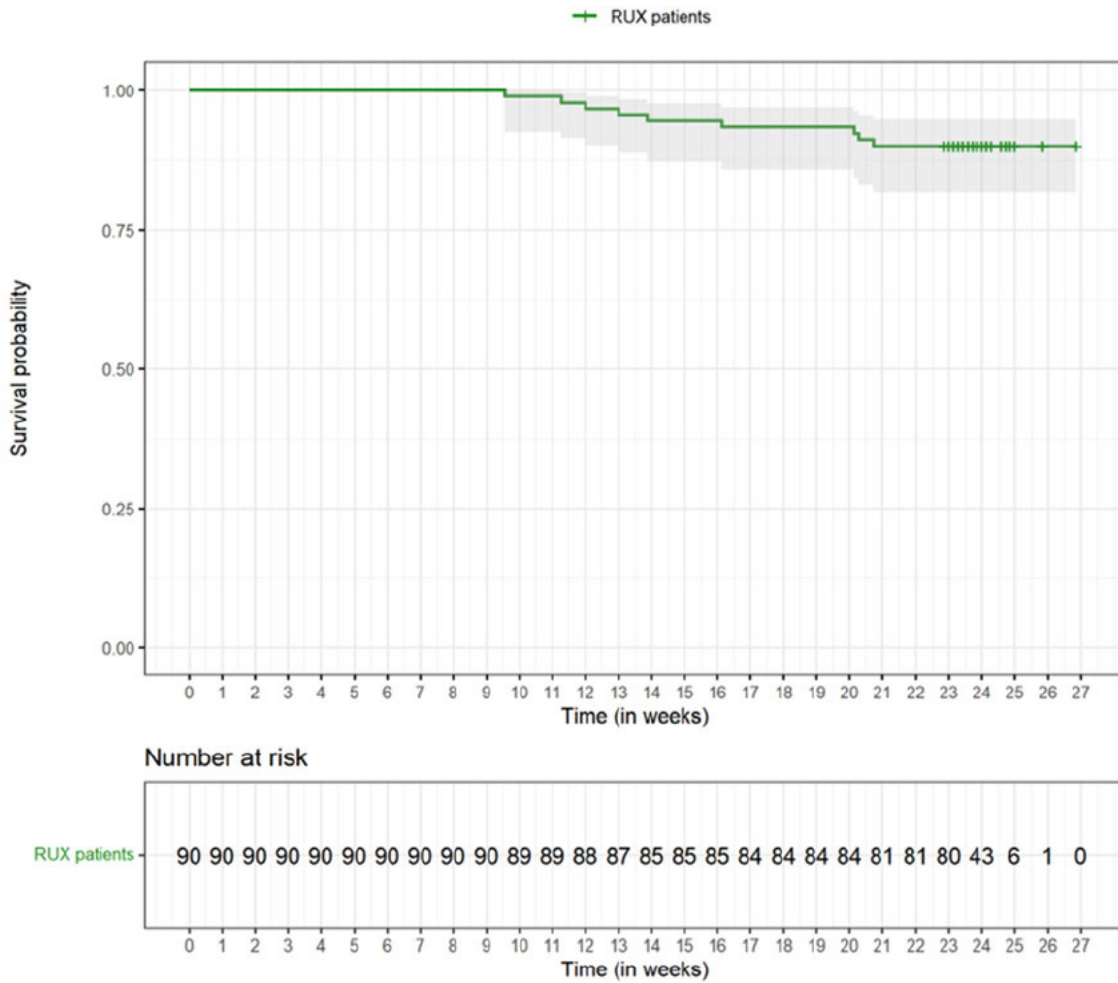
Na poniższym wykresie zestawiono dopasowane krzywe parametryczne.



Ruxolitynib

Na poniższym rysunku przedstawiono krzywą TTD dla RUX z badania SIMPLIFY-1.

Rysunek 5.
Krzywe KM dla TTD – RUX



W tabeli poniżej przedstawiono wartości współczynników AIC i BIC dla analizowanych rozkładów.

Tabela 10.
Statystyki zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych TTD – RUX

Rozkład	AIC	Ranking AIC	BIC	Ranking BIC
Wykładniczy	██████	█	██████	█
Weibulla	██████	█	██████	█
Gompertza	██████	█	██████	█
Log-logistyczny	██████	█	██████	█
Log-normalny	██████	█	██████	█
Uogólniony gamma	██████	█	██████	█

Na poniższym wykresie zestawiono dopasowane krzywe parametryczne.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Podsumowanie

Podsumowanie założeń dotyczących modelowania TTD przedstawia poniższa tabela. Obliczenia podstawowe w ramach niniejszej analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rozkładów zalecanych przez autorów modelu globalnego. W celu zbadania niepewności przeprowadzonej parametryzacji przeprowadzono analizę wrażliwości, w której przetestowano:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

Tabela 11.
Podsumowanie założeń dotyczących modelowania TTD

Wariant obliczeń	Rozkład	
	MMB	RUX
Analiza podstawowa	[REDACTED]	[REDACTED]
AW, scenariusz R_6a	[REDACTED]	[REDACTED]
AW, scenariusz R_6b	[REDACTED]	[REDACTED]

3.3.2. Porównanie MMB vs FED

W analizie klinicznej dane dotyczące efektów klinicznych (niezwiązanych z transfuzjami krwinek czerwonych i występowaniem zdarzeń niepożądanych) dla ocenianej interwencji obejmowały:

- zmniejszenie objętości śledziony,
- zmniejszenie nasilenia objawów choroby.

Dla FED zebrano dane dla takich samych punktów końcowych. W analizie klinicznej odstąpiono od kumulacji wyników poszczególnych badań i nie przeprowadzono porównania pośredniego interwencji względem komparatora. Zgodnie z analizą kliniczną na podstawie odnalezionych badań można wnioskować, że MMB jak i FED stanowią skuteczne terapie w leczeniu chorych z MF, przy czym na podstawie dostępnych dowodów naukowych nie jest możliwe wnioskowanie o przewadze którejś z interwencji nad pozostałymi.

W niniejszej analizie w ramach oceny konsekwencji zdrowotnych zestawiono w sposób tabelaryczny efekty zdrowotne zgodnie z wynikami analizy klinicznej. Wyniki przedstawiono w rozdz. 4.2.1.

3.4. Zdarzenia niepożądane

W analizie dla porównania MMB vs RUX prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych w populacji pacjentów z ryzykiem pośrednim-2 lub wysokim i stężeniem hemoglobiny <10 g/dl przyjęto

zgodnie z danymi wykorzystanymi w modelu globalnym, w którym uwzględniono zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4 raportowane w badaniu SIMPLIFY-1. Dane te dotyczą występowania zdarzeń niepożądanych w okresie pierwszych 24 tygodni, tj. w okresie podwójnego zaślepienia w badaniu. Następnie dane te są przeliczane na prawdopodobieństwo występowania w 4-tygodniowym cyklu modelu i wykorzystane do wyznaczenia cyklicznego kosztu uwzględnianego u pacjentów leczonych MMB i RUX.

Tabela 12.
Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych w populacji pacjentów z ryzykiem pośrednim - 2 / i wysokim stężeniem Hgb <10 g/dl w badaniu SIMPLIFY-1

Zdarzenie niepożądane	MMB		RUX	
	Prawdopodobieństwo występowania w ciągu 24 tyg. w badaniu	Prawdopodobieństwo występowania w przeliczeniu na cykl	Prawdopodobieństwo występowania w ciągu 24 tyg. w badaniu	Prawdopodobieństwo występowania w przeliczeniu na cykl
Anemia	■	■	■	■
Trombocytopenia	■	■	■	■
Astenia	■	■	■	■
Neutropenia	■	■	■	■

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości (scenariusz R_3) w obliczeniach uwzględniono częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4 zaimplementowaną w modelu globalnym na podstawie danych dla populacji ITT z badania SIMPLIFY-1, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 13.
Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych w populacji ITT w badaniu SIMPLIFY-1

Zdarzenie niepożądane	MMB		RUX	
	Prawdopodobieństwo występowania w ciągu 24 tyg. w badaniu	Prawdopodobieństwo występowania w przeliczeniu na cykl	Prawdopodobieństwo występowania w ciągu 24 tyg. w badaniu	Prawdopodobieństwo występowania w przeliczeniu na cykl
Anemia	6,0%	1,0%	22,6%	3,8%
Trombocytopenia	7,0%	1,2%	4,6%	0,8%
Astenia	0,5%	0,1%	0,5%	0,1%
Neutropenia	2,8%	0,5%	4,6%	0,8%

3.5. Użyteczności stanów zdrowia

W celu określenia wartości użyteczności stanów zdrowia pacjentów z MF uwzględnionych w analizie, przeprowadzono przegląd systematyczny publikacji w bazie Medline (przez PubMed). Procedurę wykonanego przeglądu szczegółowo opisano w aneksie (rozdz. A.1.2).

3.5.1. Porównanie MMB vs RUX

W analizie podstawowej wykorzystano dane zaimplementowane pierwotnie w modelu globalnym na podstawie danych z badania klinicznego oraz spadków użyteczności związanych z zdarzeniami niepożądanymi określonych na podstawie wcześniejszych analiz przedłożonych w NICE.

Ponadto zgodnie z założeniami przyjętymi w modelu oryginalnym, oprócz przypisania wartości użyteczności dla stanów zdrowia oraz zdarzeń niepożądanych, w analizie istnieje również możliwość uwzględnienia zmiany (spadku) jakości życia związane z wiekiem. W oryginalnym modelu w tym celu wykorzystano dane dotyczące dostosowanych do wieku i płci wartości użyteczności populacji ogólnej Wielkiej Brytanii określone na podstawie opracowania Hernández Alava 2022 [13]. W ramach dostosowania modelu do warunków polskich oryginalne wartości zastąpiono danymi z publikacji Golicki 2021 [7].

W wyniku przeprowadzonego przeszukania analiz ekonomicznych zidentyfikowano abstrakt konferencyjny Liu 2024 [14], w którym przedstawiono wyniki modelowania dla porównania MMB, BAT oraz pakrytynibu w populacji pacjentów z mielofibrozą oraz anemią leczonych uprzednio inhibitorami JAK. Modelowanie efektów zdrowotnych oraz jakości życia oparto na danych z badania SIMPLIFY-2. Użyteczności stanów TI / TR / TD wyznaczono w oparciu o amerykański zestaw norm użyteczności. Użyteczności stanów zdrowia raportowane w publikacji Liu 2024 uwzględniono w ramach analizy wrażliwości (scenariusz R_7b).

3.5.1.1. STANY ZDROWIA

W ramach badaniach SIMPLIFY badano jakość życia pacjentów włączonych do badania. W celu oceny jakości życia wykorzystano kwestionariusz EQ-5D-5L. Wartości użyteczności dla populacji z wyjściowym stężeniem Hgb <10g/dl zostały określone na podstawie danych dla populacji ITT, w celu utrzymania dostatecznie dużej wielkości próby. Szczegóły dotyczące analizy danych dotyczących jakości życia w badaniu SIMPLIFY dostępne są w raporcie technicznym do modelu [5].

Podsumowanie danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w analizie podstawowej zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14.
Użyteczności stanów zdrowia na podstawie danych z badania SIMPLIFY-1 – analiza podstawowa

Stan zdrowia	Użyteczność
TI	■
TR	■
TD	■
Średnia*	■

* Średnia arytmetyczna z użyteczności dla stanów zdrowia TI, TR oraz TD – parametr wyznaczony na potrzeby porównania MMB vs FED

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono użyteczności wyznaczone na podstawie badania SIMPLIFY-2. Potencjalnie pacjenci z populacji JAK-exp. są na dalszym etapie zaawansowania choroby niż pacjenci JAK-naive. Jednocześnie wartości raportowane w publikacji Liu 2024 [14] obliczone przy użyciu amerykańskich norm użyteczności są wyższe od wartości uwzględnionych w analizie podstawowej. Jednocześnie brak jest użyteczności wyznaczonych przy użyciu polskich norm. W związku z tym w analizie wrażliwości uwzględniono dane z badania SIMPLIFY-2 wyznaczone przy użyciu

- brytyjskich norm użyteczności zgodnie z modelem globalnym dla populacji JAK-exp. – scenariusz R_7a
- amerykańskich norm użyteczności zgodnie z publikacją Liu 2023 – scenariusz R_7b.

Podsumowanie danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w analizie wrażliwości zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Użyteczności stanów zdrowia na podstawie danych z badania SIMPLIFY-2 – analiza wrażliwości

Stan zdrowia	Na podst. brytyjskich norm użyteczności (scenariusz R_7a)	Na podst. amerykańskich norm użyteczności (scenariusz R_7b)
TI	██████	0,7616
TR	██████	0,7547
TD	██████	0,7310

3.5.1.2. ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Dodatkowo, biorąc pod uwagę brak zróżnicowania użyteczności stanów zdrowia między porównywanymi interwencjami, w obliczeniach uwzględniono spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych określone w ramach modelu globalnego na podstawie danych i założeń we wcześniejszych wnioskach procedowanych w NICE.

Tabela 16.
Spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Spadek użyteczności	Źródło danych
Anemia	0,090	NICE TA813 [15]
Trombocytopenia	0,050	NICE TA813 [15]
Astenia	0,090	NICE TA756 [16]
Neutropenia	0,050	NICE TA813 [15]

W ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz zakładający brak spadków użyteczności związanych z zdarzeniami niepożądanymi (scenariusz R_8).

3.5.1.3. ZMIANA JAKOŚCI ŻYCIA ZWIĄZANA Z WIEKIEM

Publikacja Golicki 2021 [7], wykorzystana do określenia zmiany jakości życia związanej z wiekiem w niniejszej analizie, dostarcza polskich danych dotyczących wartości użyteczności w populacji ogólnej dla poszczególnych grup wiekowych oraz w podziale na płeć, uzyskanych na podstawie kwestionariusza EQ-5D w wersji 5L.

Spadek użyteczności związany z wiekiem uwzględniono w obliczeniach w postaci mnożnika dla każdego stanu oraz cyklu modelu. Mnożnik wyznaczono jako iloraz między użytecznością populacji ogólnej w wieku kohorty odpowiedniej do rozpatrywanego cyklu modelu oraz w wieku początkowym modelu.

Tabela 17.
Zestaw polskich norm użyteczności w populacji ogólnej oraz mnożnik dot. zmiany użyteczności związanej z wiekiem

Wiek	Użyteczności			Mnożnik**
	Kobiety	Mężczyźni	Średnia*	
16-24	0,981	0,985	0,983	-
25-34	0,973	0,978	0,976	-
35-44	0,966	0,969	0,968	-
45-54	0,924	0,947	0,937	-
55-64	0,908	0,890	0,898	1,000
65-74	0,845	0,880	0,865	0,963
75 i więcej	0,749	0,780	0,767	0,854

* Ważona rozkładem płci w populacji docelowej (rozdz. 3.1)

** W analizie podstawowej wiek początkowy wynosi odpowiednio 64,7 lata (rozdz. 3.1)

3.5.2. Porównanie MMB vs FED oraz MMB vs BAT

W wyniku przeprowadzonego przeszukania zidentyfikowano jedną publikację, w której raportowano dane w zakresie użyteczności stanu zdrowia u pacjentów z MF – Mesa 2021 [17]. Publikacja dotyczyła badania JAKARTA porównującego FED z placebo w populacji JAK-naive. W ramach badania oceniono również wpływ FED w dawce 400 mg na dobę na zgłaszane przez pacjentów objawy MF i jakość ich życia. W tym celu uczestnicy badania uzupełnili kwestionariusz MFSAF v2.0 (ang. *Myelofibrosis Symptom Assessment Form*) oraz EQ-5D w wersji 3L. Dane dotyczące jakości życia zostały zebrane 2-krotnie: na początku badania oraz po 6 tygodniach leczenia.

Tabela 18.
Użyteczności stanu zdrowia pacjentów z MF – dane z badania JAKARTA

Punkt czasowy	FED	Placebo	Ogółem
Na początku badania	0,70	0,72	0,71
Po 6 tygodniach leczenia	0,75	0,67	0,71
Średnia	0,72	0,70	0,71

[REDACTED]

[REDACTED] Dodatkowo przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu użyteczności populacji docelowej równej 1, które wykonano w ramach analizy wrażliwości (scenariusz F_1).

Tabela 19.
Użyteczność stanu zdrowia populacji docelowej dla porównania MMB vs FED

Użyteczność populacji docelowej	Wartość
Analiza podstawowa	[REDACTED]
AW, scenariusz F_1	1,00

Należy podkreślić, że w przypadku wnioskowania o opłacalności na podstawie CUR, dopóki wartość użyteczności jest taka sama dla porównywanych interwencji, takie same będzie wnioskowanie, w tym obliczona cena progowa za opakowanie leku nie jest zależna od przyjętej wartości użyteczności. Ewentualne przyjęcie innej wartości użyteczności nie wpłynie na końcowe wnioski z analizy.

Biorąc pod uwagę, że w ramach analizy dla porównania MMB vs FED nie przeprowadzono modelowania choroby w długim horyzoncie, a współczynniki CUR zostały wyznaczone podstawie wyników dla rocznego horyzontu czasowego, w obliczeniach nie uwzględniono korekty użyteczności związanej w wiekiem.

Wartość użyteczności wykorzystaną do wyznaczenia QALY dla porównania MMB vs BAT określono [REDACTED], zgodnie z powyższą tabelą.

3.6. Kolejne linie leczenia

Chorzy niekwalifikujący się do leczenia w PrL B.81 oraz pacjenci, którzy wyczerpali możliwości leczenia w ramach PrL i nie kwalifikują się do allo-HSCT, mogą otrzymać leczenie objawowe i poprawiające jakość życia chorego. W tym celu stosuje się najlepszą dostępną terapię (BAT, ang. *best available treatment*) obejmującą leki cytoredukcyjne, wśród których wytyczne praktyki klinicznej wymieniają hydroksymocznik i interferon alfa [1].

W dostosowywanym modelu kolejne linie leczenia określono na podstawie danych z badań SIMPLIFY z dodatkowym parametrem dotyczącym odsetka pacjentów, którzy w ramach kolejnych linii leczenia stosują RUX (odsetki dla pozostałych leków wchodzących w skład BAT są następnie skalowane proporcjonalnie do 100%). Biorąc pod uwagę, że zgodnie z zapisami PrL stosowanie RUX jest ograniczone wyłącznie do 1. linii leczenia w PrL, w ramach przeprowadzonego dostosowania modelu,

udziały RUX w ramach kolejnych linii leczenia zostały wyzerowane. Dane uwzględnione w modelu globalnym nie różnicują składu 2. i 3. linii leczenia.

Udziały leków stosowanych w ramach kolejnych linii leczenia określone na podstawie danych dostępnych w modelu globalnym przedstawia poniższa tabela.

Tabela 20.
Udziały leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia na podst. badań SIMPLIFY

Lek	Odsetek pacjentów
Hydroksymocznik	████
Prednizon / prednizolon	████
Czynnik stymulujący erytropoezę*	████
Brak terapii	████
Anagrelid	████
Darbepoetyna alfa	████
Kwas acetylosalicylowy	████
Talidomid	████
Razem	100,0%

* W dalszych obliczeniach zakłada się epoetynę alfa

Leki wchodzące w skład BAT u pacjentów z MF zostały określone w ramach AE Jakavi 2016 [18], gdzie odsetki pacjentów stosujących określone leki zostały oszacowane na podstawie badania COMFORT II po dopasowaniu do standardów obowiązujących w Polsce na podstawie opinii ekspertów. Zgodnie z danymi przedstawionymi w AE Jakavi 2016 leki stosowane w ramach BAT u pacjentów z MF w Polsce to: hydroksymocznik, anagrelid, prednizon, metyloprednizolon, prednizolon, erytropoetyna, talidomid, merkaptopuryna, tioguanina, danazol, melfalan, kwas acetylosalicylowy, cytarabina, kwas foliowy, interferon alfa. Odsetki pacjentów stosujących poszczególne leki zostały utajnione.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w AWA Inrebit 2021 [6] najlepsza dostępna terapia stosowana w Polsce w populacji pacjentów z MF po niepowodzeniu leczenia RUX w opinii ekspertów w roku 2021 roku obejmowała:

- hydroksymocznik – 74%
- mulfalan – 8%
- busulfan – 5%
- anagrelid – 5%
- peginterferon alfa – 5%.

Powyższe dane w oczywisty sposób nie uwzględniają możliwości leczenia FED w ramach 2. linii leczenia w PrL B.81 po niepowodzeniu leczenia RUX, która udostępniona została pacjentom począwszy od lipca 2022 roku. Jednocześnie należy zauważyć, że zgodnie z zapisami

proponowanego PrL stosowanie FED po MMB nie jest możliwe. Tym samym dane raportowane w AWA Inrebic 2021 wydają się odpowiednie w przypadku kolejnych linii leczenia po MMB. W obliczeniach przyjęto konserwatywnie, że skład kolejnych linii leczenia po niepowodzeniu RUX jest taki sam, jak w przypadku kolejnych linii leczenia po MMB.

Udziały leków stosowanych w ramach kolejnych linii leczenia określone na podstawie danych raportowanych w AWA Inrebic 2021, po przeskalowaniu do 100%, przedstawia poniższa tabela.

Tabela 21.
Udziały leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia na podst. opinii ekspertów dostępnych AWA Inrebic 2021

Lek	Odsetek pacjentów
Hydroksymocznik	76,3%
Anagrelid	5,2%
Melfalan	8,2%
Busulfan	5,2%
Peginterferon alfa	5,2%
Razem	100,0%

W analizie podstawowej przyjęto udziały leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia oszacowane na podstawie opinii polskich ekspertów, natomiast w analizie wrażliwości udziały leków określono zgodnie z danymi uwzględnionymi w modelu globalnym na podstawie danych z badań rejestracyjnych dla MMB (scenariusz R_9).

Podsumowanie danych dotyczących kolejnych linii leczenia uwzględnionych w analizie przedstawia poniższa tabela.

Tabela 22.
Udziały leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia - podsumowanie

Lek	Analiza podstawowa		AW, scenariusz R_9	
	MMB	RUX	MMB	RUX
Hydroksymocznik	■	■	46,2%	46,2%
Prednizon / prednizolon	■	■	23,1%	23,1%
Epoetyna alfa	■	■	7,7%	7,7%
Brak terapii	■	■	7,7%	7,7%
Anagrelid	■	■	3,8%	3,8%
Darbepoetyna alfa	■	■	3,8%	3,8%
Kwas acetylosalicylowy	■	■	3,8%	3,8%
Talidomid	■	■	3,8%	3,8%
Melfalan	■	■	0,0%	0,0%
Busulfan	■	■	0,0%	0,0%

Lek	Analiza podstawowa		AW, scenariusz R_9	
	MMB	RUX	MMB	RUX
Peginterferon alfa	■	■	0,0%	0,0%
Razem	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

3.7. Dawkowanie

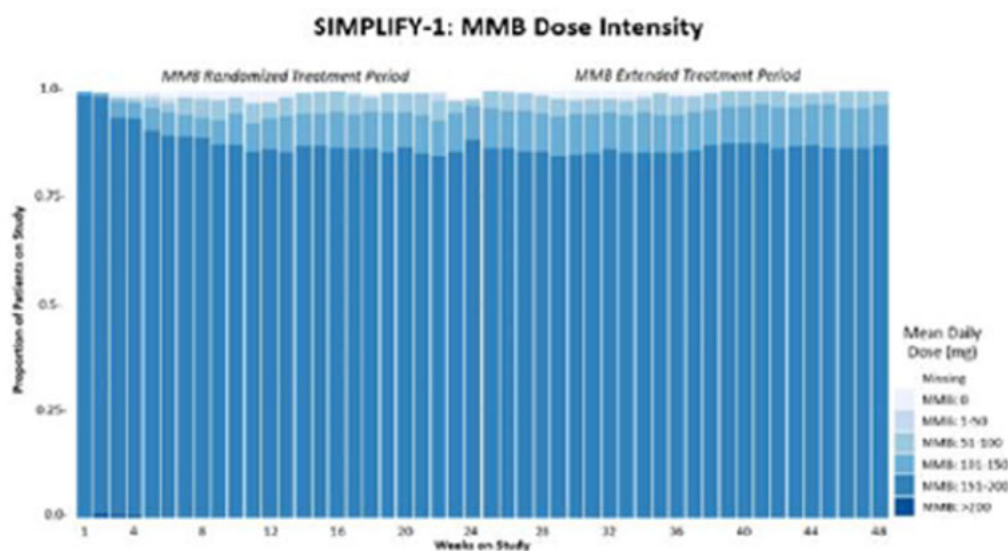
3.7.1. Momelotynib

Zgodnie z zapisami proponowanego PrL zalecana początkowa dawka wynosi 200 mg doustnie podawana 1 raz na dobę. Dawkowanie może być następnie modyfikowana tj. leczenie może zostać czasowo wstrzymane i/lub dawka może zostać zmniejszona, zgodnie z aktualną ChPL.

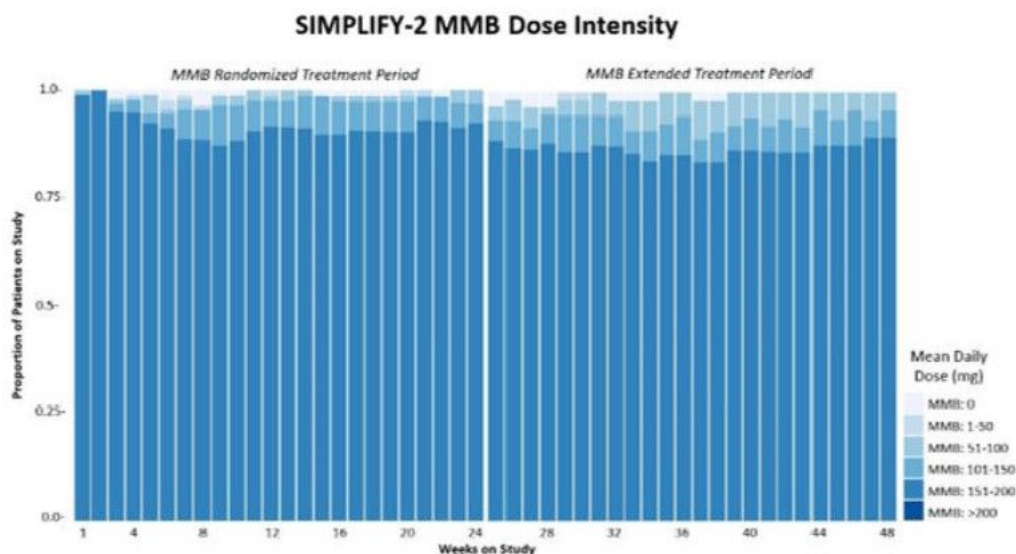
Dawkowanie w PrL jest zgodne z ChPL Omjara [19], w której zalecana dawka produktu leczniczego Omjara wynosi 200 mg na dobę. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zalecana dawka początkowa wynosi 150 mg MMB doustnie raz na dobę. W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych należy zmodyfikować dawkowanie zgodnie z aktualną ChPL. Leczenie MMB należy zakończyć u pacjentów, którzy nie tolerują dawki 100 mg na dobę.

W publikacji Mesa 2022 [20] przedstawiono dane dotyczące dawek stosowanych u pacjentów leczonych MMB w badaniu SIMPLIFY-1 oraz SIMPLIFY-2 w kolejnych 48 tygodniach leczenia, przedstawione na poniższych rysunkach.

Rysunek 6.
Zmiany dawkowania MMB w badaniu SIMPLIFY-1 [20]



Rysunek 7.
Zmiany dawkowania MMB w badaniu SIMPLIFY-2 [20]



Dane z powyższych wykresów odczytano za pomocą programu CurveSnap. Jako że ChPL nie zawiera informacji o możliwości dzielenia tabletek, w analizie przyjęto, że pacjenci stosowali dawkę MMB na poziomie górnego zakresu dawek na wykresie, tj. dla zakresu 151-200 mg w obliczeniach przyjęto, że pacjent otrzymywał dawkę 200 mg, dla zakresu 101-150 mg – dawkę 150 mg, dla zakresów 51-100 mg oraz 1-50 mg dawkę 100 mg.

[REDACTED]

Biorąc pod uwagę wyniki przedstawione w tabelach poniżej w analizowanym okresie średnio 98,7% pacjentów w badaniu SIMPLIFY-1 oraz 98,5% pacjentów w badaniu SIMPLIFY-2 przyjmowało dziennie jedną tabletkę leku w odpowiedniej dawce.

Tabela 23.
Dawkowanie MMB na podst. badań SIMPLIFY [20]

Parametr	SIMPLIFY-1		SIMPLIFY-2	
	W momencie rozpoczęcia leczenia	Średnio w trakcie 48 tyg. leczenia	W momencie rozpoczęcia leczenia	Średnio w trakcie 48 tyg. leczenia
200 mg	99%	87,0%	99%	88,9%
150 mg	1%	7,7%	1%	5,8%
100 mg	0%	4,0%	0%	3,8%
0 mg*	0%	1,3%	0%	1,5%
Średnia	199,5 mg / dobę	189,5 mg / dobę	199,5 mg / dobę	190,3 mg / dobę

* Czasowe wstrzymanie leczenia lub pominięcie dawki

Tabela 24.
Średnia dawka MMB na podst. badań SIMPLIFY

Parametr	SIMPLIFY-1 (analiza podstawowa)		SIMPLIFY-2		
Dawka dobowa	200 mg	87,0%	Średnio 98,7% pacjentów stosuje dziennie 1 tabl. 100/150/200 mg	88,9%	Średnio 98,5% pacjentów stosuje dziennie 1 tabl. 100/150/200 mg
	150 mg	7,7%		5,8%	
	100 mg	4,0%	3,8%		
	0 mg	1,3%	Średnio 1,3% pacjentów czasowo wstrzymuje leczenie lub pomija dawkę	1,5%	1,5% pacjentów czasowo wstrzymuje leczenie lub pomija dawkę

Jako że w badaniu SIMPLIFY-1 dostępne są także informacje o dawkowaniu RUX, w celu zachowania spójności źródła danych dawkowanie MMB w niniejszej analizie określono na podstawie badania SIMPLIFY-1. Z uwagi na minimalne różnice w zakresie odsetka czasowo wstrzymujących lub pomijających dawkę w obu analizowanych badaniach (1,3% vs 1,5%) oraz niepewność związaną z odczytywaniem danych z wykresów, zrezygnowano z testowania tego parametru w ramach analizy wrażliwości.

3.7.2. Leki z programu lekowego B.81

Dawkowanie leków w PrL B.81 określono następująco:

- RUX:
 - zalecana dawka początkowa jest ustalana na podstawie liczby płytek krwi zgodnie z aktualną ChPL, w zakresie od 5 mg doustnie podawanych 2 razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 10 mg) do 20 mg doustnie podawanych 2 razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 40 mg);
 - jeśli leczenie zostanie uznane za mało skuteczne, a morfologia krwi będzie odpowiednia, można zwiększać dawkę maksymalnie o 5 mg dwa razy na dobę, do maksymalnej dawki 25 mg dwa razy na dobę;
 - dawki początkowej nie należy zwiększać w ciągu pierwszych czterech tygodni leczenia, a w późniejszym okresie nie należy tego robić częściej niż w odstępach 2-tygodniowych;
- FED: zalecana dawka wynosi 400 mg doustnie podawana 1 raz na dobę.

Program dopuszcza modyfikacje dawkowania leków, tj. ewentualne czasowe wstrzymanie leczenia i/lub ewentualne zmniejszenie dawki, zgodnie z aktualną ChPL.

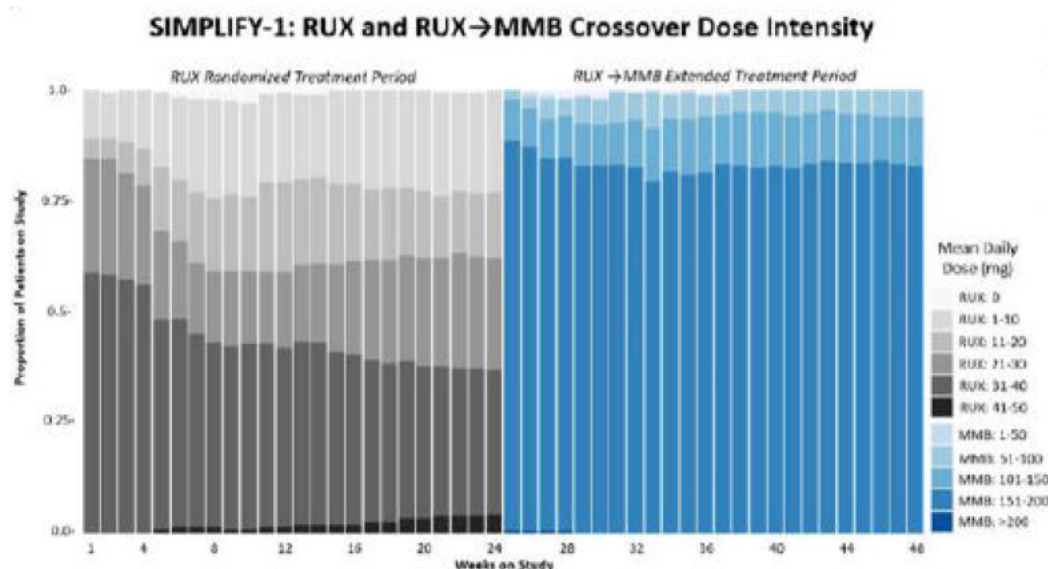
W związku z tym w celu wyznaczenia rzeczywistego zużycia leków w PrL poszukiwano danych dotyczących dawkowania ww. leków w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD, ang. *real world data*). Dodatkowo przeanalizowano dane rozliczeniowe dla PrL B.81 raportowane w serwisie *Statystyki NFZ* [21] oraz w sprawozdaniach z działalności NFZ (za pośrednictwem IKAR Pro [22]).

Ruksolitynib

Zalecana dawka początkowa RUX jest ustalana na podstawie liczby płytek krwi, zgodnie z aktualną ChPL [23]. Dawkę można modyfikować w oparciu o skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku, w zakresie od 10 do 50 mg na dobę. Leczenie należy przerwać, jeśli liczba płytek krwi wyniesie mniej niż 50 000/mm³ lub bezwzględna liczba neutrofilów wyniesie mniej niż 500/mm³. Po podwyższeniu liczby elementów morfotycznych krwi powyżej tych wartości można wznowić podawanie leku w dawce 5 mg dwa razy na dobę, stopniowo ją zwiększając w oparciu o wyniki pełnego badania krwi z rozmazem.

Dane dotyczące dawkowania RUX w zakresie dawek początkowych i ich zmian w kolejnych tygodniach leczenia w ramach badaniach SIMPLIFY-1 dostępne w publikacji Mesa 2022 [20] przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 8.
Zmiany dawkowania RUX w badaniu SIMPLIFY-1 [20]



Analogicznie jak w przypadku MMB, dane odczytano z wykresu za pomocą programu CurveSnap, otrzymując wyniki przedstawione w poniższej tabeli. Średnia dawka początkowa wyznaczona na podstawie odczytanych z wykresu danych to 33 mg na dobę, natomiast średnia dawka dobową w analizowanym okresie to 29 mg (87% dawki początkowej).

Tabela 25.
Dawkowanie RUX na podst. badania SIMPLIFY-1 [20]

Parametr	W momencie rozpoczęcia leczenia	Średnio w trakcie 24 tyg. leczenia*
Dawka dobową	50 mg	0%
	40 mg	59%
	30 mg	26%
	20 mg	4%
	10 mg	11%

Parametr	W momencie rozpoczęcia leczenia	Średnio w trakcie 24 tyg. leczenia*
0 mg	0%	1,1%
Średnia	33,3 mg / dobę	28,9 mg / dobę

* Czasowe wstrzymanie leczenia do czasu ustabilizowania się parametrów krwi

Dawkowanie ruksolitynibu opisane zostało również w badaniu FREEDOM2 (Harrison 2024 [24]), badania RCT 3 fazy oceniającego skuteczność FED w populacji pacjentów wcześniej leczonych RUX. W badaniu tym ruksolitynib stosowany był u części pacjentów w ramieniu kontrolnym. Raportowana mediana dawki początkowej RUX wynosi 20,0 mg (przedział międzykwartylowy 15,0-30,0), zaś mediana maksymalnej dawki dobowej wynosi 30,0 mg (przedział międzykwartylowy 20,0-37,5). Na podstawie tych danych nie jest możliwe wyznaczenie średniej dawki dziennej ruksolitynibu.

Dane dotyczące dawkowania RUX w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej zidentyfikowano w badaniu Passamonti 2022 [25], którego celem była ocena rzeczywistych schematów dawkowania oraz efektów leczenia RUX u pacjentów z rozpoznaniem pierwotnej lub wtórnej MF. W ramach badania przeanalizowano dokumentację medyczną pacjentów z MF z USA, Kanady, UK, Niemiec, Hiszpanii i Francji. Analiza obejmowała wszystkie istotne dane od momentu zdiagnozowania MF, w trakcie leczenia i przez co najmniej 3 latach obserwacji po zaprzestaniu leczenia u pacjentów w wieku ≥ 18 lat z potwierdzoną diagnozą MF, którzy rozpoczęli leczenie RUX między 1 stycznia 2012 r. a 30 września 2016 r. oraz zakończyli je przed rozpoczęciem zbierania danych w 2020 roku. Do badania kwalifikowani byli zarówno pacjenci, u których leczenie RUX zostało rozpoczęte jako 1. linia leczenia jak i tych, którzy RUX otrzymali jako kolejną linię leczenia po wcześniejszym leczeniu z zastosowaniem hydroksymocznika, busulfanu, cytarabiny, melfalanu, azacytydyny oraz decytabiny. Łącznie analizą objęto dokumentację medyczną 469 pacjentów. Zalecane dawki początkowe RUX określono zgodnie z zapisami ChPL z EMA i FDA, odstępstwa od tych reguł oznaczano jako dawkę niezgodną z zalecaną.

Dane dotyczące dawkowania raportowane w publikacji Passamonti 2022 zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 26.
Dawkowanie RUX w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej na podst. Passamonti 2022 [25]

Parametr	W momencie rozpoczęcia leczenia	W momencie zakończenia leczenia	Średnia*
50 mg	5,2%	6,8%	6,0%
40 mg	22,8%	24,4%	23,6%
30 mg	38,3%	30,1%	34,2%
20 mg	19,3%	23,5%	21,4%
10 mg	14,3%	15,2%	14,8%
Średnia	29 mg / dobę	28 mg / dobę	29 mg / dobę
Odsetek pacjentów, u których dawkę początkową określono niezgodnie z regułami z ChPL, w tym:	53,9%	-	-
dawka została zaniżona	34,0%	-	-

Parametr	W momencie rozpoczęcia leczenia	W momencie zakończenia leczenia	Średnia*
dawka została zawyżona	66,0%	-	-

* Średnia z odsetków w momencie rozpoczęcia i zakończenia leczenia

Zgodnie z zapisami ChPL dawka początkowa jest ustalana na podstawie liczby płytek krwi z zalecanego zakresu 10-40 mg na dobę i może być ona zwiększona do 50 mg na dobę jeśli leczenie zostanie uznane za zbyt mało skuteczne, a morfologia krwi będzie odpowiednia. Ponadto dawki początkowej nie należy zwiększać w ciągu pierwszych czterech tygodni leczenia. Tymczasem zgodnie z danymi prezentowanymi w tabeli powyżej w momencie rozpoczęcia leczenia RUX 5% pacjentów stosowało dawkę 50 mg na dobę, a ogółem u aż 54% dawka początkowa została ustalona niezgodnie z zasadami przedstawionymi w ChPL.

Informacje na temat średniego dawkowania RUX w populacji pacjentów z MF i anemią odnaleziono również w publikacji Verstovsek 2022 [26]. Publikacja ta miała na celu określenie charakterystyki pacjentów, schematów dawkowania oraz wyników klinicznych w populacji pacjentów z MF oraz w subpopulacjach z anemią lub małopłytkowością leczonych RUX w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w USA. Badanie polegało na analizie kart medycznych 491 pacjentów w wieku ≥ 18 lat, u których w okresie od 1 stycznia 2012 r. do 31 grudnia 2016 r. zdiagnozowano MF. Finalnie w analizie uwzględniono 176 pacjentów, u których leczenie RUX stanowiło pierwszą terapię MF, wśród których 120 osób miało anemię zdefiniowaną przez stężenie hemoglobiny < 10 g/dl w momencie diagnozy MF.

Dane dotyczące dawkowania raportowane w publikacji Verstovsek 2022 zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 27.
Dawkowanie RUX w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej na podst. Verstovsek 2022 [26]

Parametr	Pacjenci z MF leczeni RUX w ramach 1. linii	Subpopulacja pacjentów z anemią
Dawka początkowa	50 mg na dobę	4,2%
	40 mg na dobę	26,7%
	30 mg na dobę	44,2%
	20 mg na dobę	15,0%
	10 mg na dobę	10,0%
	Średnia	32 mg / dobę
Odsetek pacjentów, u których w trakcie leczenia dawkę	zwiększono	12,5%
	zmniejszono	18,3%

Zgodnie z danymi przedstawionymi w powyższej tabeli średnia początkowa dzienna dawka RUX w populacji ogólnej z badania Verstovsek 2022 wynosi 32 mg, zaś dawka w populacji z anemią jest niższa i wynosi 30 mg (94% dawki stosowanej w populacji ogólnej). Dodatkowo w publikacji podano, że w trakcie leczenia dawkę zwiększono/zmniejszono odpowiednio u 12,5%/18,3% pacjentów z

anemią. Nie przedstawiono natomiast informacji, o ile zwiększono/zmniejszono poszczególne dawki, w związku z czym uwzględnienie tych danych w oszacowaniach jest niemożliwe. Ponadto należy zauważyć, że analogicznie jak w przypadku publikacji Passamonti 2022 [25], u 4,2% pacjentów z anemią zastosowano dawkę początkową 50 mg na dobę, co jest niezgodne z zapisami ChPL.

W publikacji Mascarenhas 2024 [27] przedstawiono charakterystykę i wyniki leczenia pacjentów ocenione w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej u 150 pacjentów z MF o średnim lub wysokim ryzyku, którzy otrzymali FED po niepowodzeniu RUX. W momencie rozpoczęcia leczenia RUX, anemia (Hb < 10 g/dl) występowała u 80% pacjentów. Dane dotyczące dawkowania RUX raportowane w publikacji Mascarenhas 2024 zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 28.
Dawkowanie RUX w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej na podst. Mascarenhas 2024 [27]

Parametr	Odsetek pacjentów	
Dawka początkowa	50 mg na dobę	14,7%
	40 mg na dobę	36,0%
	30 mg na dobę	21,3%
	20 mg na dobę	13,3%
	10 mg na dobę	14,7%
	Średnia	32,3 mg / dobę
Odsetek pacjentów, u których w trakcie leczenia dawkę	zwiększono dawkę	12,0%
	zmniejszono dawkę	12,7%
	czasowo wstrzymano leczenie	2,7%

Średnia dawka początkowa wyznaczona na podstawie danych z publikacji Mascarenhas 2024 wynosi 32,2 mg / dobę. Zmniejszenia i zwiększenia dawki wymagała podobna liczba pacjentów, było to odpowiednio 12,0% oraz 12,7% leczonych RUX. Czasowe wstrzymanie leczenia w związku z występowaniem trombocytopenii, neutropenii lub na wniosek pacjenta zastosowano u 2,7%. Brak jest jednak szczegółowych danych umożliwiających przełożenie informacji o modyfikacji dawki w trakcie leczenia na średnią dawkę w trakcie leczenia ogółem. Podobnie jak w przypadku publikacji Passamonti 2022 [25] oraz Verstovsek 2022 [26], u aż 14,7% pacjentów z anemią zastosowano dawkę początkową 50 mg na dobę, co jest niezgodne z zapisami ChPL.

Dane dotyczące leczenia RUX wśród polskich pacjentów z MF odnaleziono w publikacji Góra-Tybor 2023 [28], której celem była analiza czynników prognostycznych odpowiedzi na RUX na podstawie danych z rejestru PALG (ang. *Polish Adult Leukemia Group*). Badaniem objęto 320 pacjentów leczonych w ramach PrL w 15 polskich ośrodkach hematologicznych.

Dawki początkowe oraz zmiany dawkowania wśród polskich pacjentów leczonych RUX raportowane w publikacji Góra-Tybor 2023 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29.
Dawkowanie RUX w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej na podst. Góra-Tybor 2023 [28]

Parametr	Odsetek pacjentów	
Dawka początkowa	50 mg na dobę	0,0%
	40 mg na dobę	62,5%
	30 mg na dobę	25,0%
	20 mg na dobę	9,4%
	10 mg na dobę	3,1%
	Średnia	34,7 mg / dobę
Odsetek pacjentów, u których w trakcie leczenia zmniejszono dawkę		19,4%

Dodatkowo w celu oszacowania średniej dobowej dawki RUX stosowanej w leczeniu pacjentów z MF przeanalizowano:

- dane dotyczące liczby pacjentów leczonych w programie B.81 w kolejnych miesiącach w celu określenia liczby dni terapii RUX w latach 2017-2022,
- dane dotyczące liczby zrefundowanych miligramów RUX w latach 2017-2022.

Szczegółowe dane oraz metodykę przeprowadzonych obliczeń przedstawiono w aneksie (rozdz.A.2). Średnia dawka dobową RUX stosowaną przez pacjentów leczonych w PrL B.81 na podstawie analizy danych NFZ wynosi 27 mg (Tabela 109). Ze względu na sposób raportowania danych NFZ (skumulowane dla wszystkich refundowanych opakowań) nie jest możliwe określenie rozkładu pacjentów stosujących poszczególne dawki RUX.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie dawek raportowanych w dostępnych źródłach. Dane te charakteryzują się dużym zróżnicowaniem zarówno w zakresie średniej dawki dobowej, jak i rozkładu stosowanych dawek. Pozwala to stwierdzić, że przebieg leczenia u pacjentów z MF jest silnie zindywidualizowany, a określenie średniego dawkowania na podstawie danych literaturowych jest w utrudnione i może istotnie odbiegać od rzeczywistego.

Tabela 30.
Dawkowanie RUX w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – podsumowanie

Dawka dobową	Mesa 2022	Passamon ti 2022	Verstovsek 2022		Mascarenhas 2024	Góra-Tybor 2023	PrL B.81
			Populacja ogólna	Populacja z anemią			
Dawka początkowa							
50 mg	0%	5,2%*	6,8%*	4,2%*	14,7%*	0,0%	-
40 mg	59%	22,8%	32,4%	26,7%	36,0%	62,5%	-
30 mg	26%	38,3%	42,0%	44,2%	21,3%	25,0%	-
20 mg	4%	19,3%	11,9%	15,0%	13,3%	9,4%	-
10 mg	11%	14,3%	6,8%	10,0%	14,7%	3,1%	-

Dawka dobowa	Mesa 2022	Passamon ti 2022	Verstovsek 2022		Mascarenhas 2024	Góra-Tybor 2023	PrL B.81
			Populacja ogólna	Populacja z anemią			
Średnia dawka dobowa	33,3 mg	28,5 mg	32,0 mg	30,0 mg	32,3 mg	34,7 mg	-
Dawka średnia							
50 mg	1,8%	6,0%	-	-	-	-	-
40 mg	42,1%	23,6%	-	-	-	-	-
30 mg	21,0%	34,2%	-	-	-	-	-
20 mg	14,8%	21,4%	-	-	-	-	-
10 mg	19,1%	14,8%	-	-	-	-	-
0 mg**	1,1%	brak danych	-	-	-	-	-
Średnia dawka dobowa	28,9 mg	28,5 mg	-	-	-	-	26,8 mg

* Stosowanie dawki początkowej w wysokości 50 mg niezgodne z zapisami ChPL

** Oznacza czasowe wstrzymanie leczenia

Biorąc pod uwagę dużą heterogeniczność dawek RUX raportowanych w odnalezionych badaniach RWD, za główne źródło danych w zakresie dawkowania RUX uznano badanie SIMPLIFY-1. Wykorzystanie danych z publikacji Mesa 2022 daje możliwość spójności źródła danych w zakresie dawkowania MMB i RUX. Ponadto zważywszy na fakt, że skrajne dawki dobowe (10 i 50 mg) w praktyce klinicznej są stosowane bardzo rzadko (zgodnie z danymi literaturowymi i opiniami eksperckimi zamieszczonymi w AE Inrebic 2021 [29]) oraz uwzględniając kwestie cenowe (omówione szczegółowo w rozdz. 3.9.1.2) w analizie przyjęto, analogicznie jak w przypadku MMB, że średnio 99% pacjentów leczonych RUX stosuje dziennie 2 tabletki z zakresu 10, 15 lub 20 mg.

Fedratynib

Zgodnie z ChPL Inrebic [30] przed rozpoczęciem leczenia FED należy oznaczyć początkowe stężenie tiaminy (witamina B1) – u pacjentów z niedoborem tiaminy nie należy rozpoczynać leczenia, dopóki jej stężenie nie zostanie wyrównane. Przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie leczenia należy uzupełniać niedobór tiaminy. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia FED u pacjentów, u których początkowa liczba płytek krwi jest mniejsza niż $50 \times 10^9/l$ oraz bezwzględna liczba neutrofilii jest mniejsza niż $1,0 \times 10^9/l$. Ponadto zaleca się profilaktyczne stosowanie leków przeciwwymiotnych zgodnie z lokalną praktyką przez pierwsze 8 tygodni leczenia i kontynuowanie ich stosowania zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Zalecana dawka FED wynosi 400 mg raz na dobę. Leczenie może być kontynuowane tak długo, jak długo pacjenci odnoszą korzyści kliniczne. W przypadku wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej lub niehematologicznej należy przerwać stosowanie FED do czasu ustąpienia objawów / uzyskania wartości początkowej parametrów, zgodnie z aktualną ChPL. Leczenie należy zakończyć, jeśli pacjent nie toleruje dawki 200 mg na dobę [30].

W przytoczonej wcześniej publikacji Mascarenhas 2024 [27] przedstawiono także informacje dotyczące dawkowania FED po niepowodzeniu RUX. U 91% pacjentów objętych badaniem stężenie hemoglobiny było niższe niż 10 g/dl w momencie rozpoczęcia leczenia FED. W publikacji wskazano, że u 74,0% pacjentów leczenie FED rozpoczęto w dawce 400 mg / dobę, zaś pozostałe 26,0% pacjentów rozpoczęło stosowanie FED w niższej dawce – brak jest jednak szczegółów dotyczących stosowania dawek niższych niż 400 mg / dobę. W trakcie leczenia 6,0% pacjentów wymagało zmniejszenia dawki z powodu trombocytopenii, toksyczności żołądkowo-jelitowej i innych przyczyn. U jednego pacjenta czasowo wstrzymano leczenie, zwiększenie dawki związane z utrzymującymi się objawami MF zastosowano również u jednego pacjenta.

Badaniem obserwacyjnym Passamonti 2023 [31] objęto dorosłych pacjentów z USA, którzy otrzymali RUX w leczeniu MF i oceniono przeżycie całkowite w kolejnej linii po przerwaniu RUX. Pacjentów stratyfikowano według leczenia po RUX na grupę stosującą FED oraz grupy stosujące inne. Mediana wieku pacjentów w grupie leczonej FED wynosiła 71 lat, u 60% pacjentów stwierdzono anemię (Hb < 10 g/dl). 47% pacjentów rozpoczęło terapię FED od dawki dobowej wynoszącej 400 mg, a 21% pacjentów rozpoczęło terapię od dawki 200 mg / dobę. U większości (93%) pacjentów nastąpiła modyfikacja dawki FED w trakcie obserwacji – nie przedstawiono jednak szczegółów dotyczących tych modyfikacji.

Ww. publikacjach nie przedstawiono średniej dobowej dawki FED, a raportowane w nich dane dotyczące dawki początkowej i późniejszych modyfikacji tej dawki nie pozwalają na jej wyznaczenie. Nie zidentyfikowano innych badań RWD raportujących średnią dawkę FED w populacji docelowej niniejszej analizy.

Dawkowanie FED zostało przeanalizowane także w ramach analiz AE Inrebic 2021 [29] oraz BIA Inrebic 2021 [32], jednak fragmenty dotyczące tych kwestii są utajnione. Dostępne publicznie fragmenty pozwalają na wysnucie wniosku, że przeciętna dawka dobowe FED w badaniach JAKARTA jest bliska medianie raportowanej w publikacji Harrison 2020 [33]. W publikacji tej wskazano, że mediana dawki FED w badaniu wynosiła 2000 mg / tydzień (1403-3884 mg), co przekłada się na średnią dawkę dzienną równą 286 mg.

Dane przedstawione w publikacji Harrison 2020 są zdecydowanie niższe od wartości raportowanych w badaniu FREEDOM2 (Harrison 2024 [24]), badania RCT 3 fazy oceniającego skuteczność FED w populacji pacjentów wcześniej leczonych RUX. W omawianym badaniu mediana dawki dziennej FED wynosi 398 mg (przedział międzykwartyłowy 322-400), zaś mediana względnej intensywności dawki wynosi 97%. Powyższe dane nie pozwalają na wyznaczenie średniej dziennej dawki FED.

Analogicznie jak w przypadku RUX przeanalizowano dane NFZ z PrL B.81, zgodnie z metodyką opisaną w aneksie (rozdz. A.2). Wyznaczona w ten sposób średnia dobowe dawka FED na pacjenta w PrL wynosi 371 mg.

Podsumowanie danych dotyczących średnich dawek dobowych FED w zidentyfikowanych źródłach danych przedstawia poniższa tabela.

Tabela 31.
Podsumowanie danych dotyczących średnich dawek dobowych FED w zidentyfikowanych źródłach danych

Źródło danych	Średnia dawka dobową w trakcie leczenia
Harrison 2020 [33]	286 mg
Harrison 2024 [24]	398 mg
PrL B.81 (Tabela 109)	371 mg

W przypadku braku wartości średniej przedstawiono medianę

3.7.3. Podsumowanie

Główne źródło danych dotyczących dawkowania MMB i RUX stanowi badanie SIMPLIFY-1 i jego wyniki raportowane w publikacji Mesa 2022 [20].

FED nie był badaną opcją terapeutyczną w badaniu SIMPLIFY-1 (główne źródło danych dotyczących dawkowania dla MMB i RUX w populacji docelowej) – nie ma więc możliwości wiarygodnego określenia różnic w dawkowaniu MMB i FED we wnioskowanym wskazaniu. Brak jest innych źródeł danych w zakresie średniej dawki dobowej FED w populacji pacjentów z MF i anemią, a średnie dawki dobowe w odnalezionych źródłach znacznie się od siebie różnią. Dawka wyznaczona na podstawie danych z badania JAKARTA jest bliska 200 mg, czyli najniższej dawce dopuszczanej przez ChPL. Jednocześnie dawka ta została wyznaczona na podstawie mediany dawki raportowanej w publikacji Harrison 2020 [33] – obliczenia te obarczone są niepewnością związaną z fragmentarycznymi, dostępnymi publicznie informacjami z analiz do wniosku refundacyjnego dla FED, na podstawie których wyciągnięto wniosek o zbieżności średniej i mediany w badaniu JAKARTA. Z kolei mediana dawki raportowana w badaniu Harrison 2024 [24] jest praktycznie równa maksymalnej zalecanej dawce fedratynibu, zaś wyznaczony przedział międzykwartyłowy nie obejmuje mediany dawki wyznaczonej w badaniu JAKARTA. Oba cytowane badania dają szeroki zakres mediany dziennej dawki fedratynibu i nie pozwalają na wyznaczenie wiarygodnej wartości średniej, zatem w analizie odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń na ich podstawie.

Dawka wyznaczona na podstawie danych z PrL B.81 wynosi 371 mg / dobę. Należy jednak zauważyć, że wynikać to może z krótkiego okresu obserwacji w PrL – dostępne dane dotyczą pierwszych 6 miesięcy refundacji FED.

W związku z opisanymi powyżej ograniczeniami, w celu możliwie obiektywnego porównania kosztów, w analizie podstawowej dla porównania MMB vs FED dawkowanie obu leków określono zgodnie z zapisami odpowiednich ChPL. Tym samym w obliczeniach porównujących koszty MMB i FED dawka MMB wynosi 200 mg na dzień, zaś dawka doba FED to 400 mg.

Jednocześnie do analizy wrażliwości, w celu zachowania spójności z założeniami analizy wpływu na budżet, obliczenia przeprowadzono przy uwzględnieniu średniej dawki początkowej (400 mg) zmodyfikowanej o zmianę dawkowania wyznaczoną na podstawie danych dla RUX w badaniu SIMPLIFY-1, gdzie średnia dawka leku w analizowanym okresie wynosiła 87% dawki początkowej. Wyznaczona na tej podstawie średnia dobową dawka FED to 349 mg.

Należy także zauważyć, że w przypadku MMB i FED, które mogą być stosowane zarówno u pacjentów JAK-naive (1. linia w PrL), jak i JAK-exp. (2. linia) nie różnicowano dawkowania pomiędzy liniami leczenia. W przypadku FED nie odnaleziono danych, które pozwoliłyby na zróżnicowanie dawkowania w populacji JAK-naive i JAK-exp. Z kolei dane dla MMB z badań SIMPLIFY wskazują na minimalne różnice w dawkowaniu między tymi populacjami. Biorąc pod uwagę niepewność związaną z odczytywaniem danych z wykresów, pominięcie różnicowania dawek MMB między liniami leczenia wydaje się zasadne.

Z uwagi na niepewność dawkowania RUX i FED, w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono szereg obliczeń mających na celu przetestowanie wpływu przyjętych założeń na wnioskowanie płynące z analizy. W przypadku RUX w analizie wrażliwości posłużono się średnimi dawkami dobowymi wyznaczonymi na podstawie zidentyfikowanych źródeł danych (Tabela 30) oraz średnim kosztem RUX wyznaczonym w oparciu o dane NFZ ze sprawozdań z realizacji programów lekowych (Tabela 43):

- w scenariuszu R_10a wykorzystano średnią dawkę RUX z PrL B.81 – jest to najniższa dawka spośród dawek z dostępnych źródeł i wynosi 26,8 mg;
- w scenariuszu R_10b posłużono się dawką początkową wyznaczoną na podstawie publikacji Góra-Tybor 2023 [28], która wynosi 34,7 mg i stanowi najwyższą średnią dawkę RUX raportowaną w zidentyfikowanych publikacjach.

W przypadku dawkowania FED w analizie wrażliwości posłużono się:

- danymi z publikacji Harrison 2020 [33] – scenariusz F_2a;
- danymi z PrL B.81 – scenariusz F_2b,
- danymi bazującymi na dawce początkowej oraz poziomie zmiany dawki wyznaczonego na podstawie danych dla RUX – scenariusz F_2c.

W scenariuszach analizy wrażliwości dotyczących zmiany źródła danych dla dawkowania fedratynibu na dane z badań / dane NFZ (względnie realnej dawki fedratynibu) zmieniono również założenia dla dawkowania momelotynibu – określając realne dawkowanie MMB na podstawie danych z badania SIMPLIFY-1, jak dla porównania MMB vs RUX.

Podsumowanie założeń dotyczących dawkowania interwencji ocenianej i komparatorów aktualnie finansowanych w PrL B.81 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie

Wariant obliczeń	MMB	RUX	FED
Analiza podstawowa	Porównanie MMB vs RUX: 98,7% stosuje dziennie 1 tabl. 100/150/200 mg;	98,9% stosuje dziennie 2 tabl. 10/15/20 mg	Dawka dobową zalecana przez ChPL – 400 mg
AW, scenariusz R_10a	Porównanie MMB vs FED: dawka dobową zalecana przez ChPL - 200 mg	Średnia dawka dobową RUX na podst. danych dla PrL B.81 – 26,8 mg	Nie dotyczy
AW, scenariusz R_10b		Średnia dawka dobową RUX na podst. publikacji Góra-Tybor 2023 – 34,7 mg	
AW, scenariusz F_2a			Na podst. publikacji Harrison 2020 – 286 mg
AW, scenariusz F_2b	Porównanie MMB vs FED: 98,7% stosuje dziennie 1 tabl. 100/150/200 mg	Nie dotyczy	Na podst. danych dla PrL B.81 – 371 mg
AW, scenariusz F_2c			Na podstawie dawki początkowej i zmiany dawki – 349 mg

3.7.4. Leki spoza programu lekowego B.81

Dawkowanie leków uwzględnionych w obliczeniach w ramach kolejnych linii leczenia (szczegóły w rozdz. 3.6) określono na podstawie informacji przedstawionych w AE Jakavi 2016 [18]. Z uwagi na brak danych dotyczących dawkowania busulfanu i peginterferonu alfa w AE Jakavi 2016, dawkowanie tych leków określono na podstawie ChPL Myleran [34] oraz publikacji Ianotto 2013 [35]. W przypadku hydroksymocznika, którego dawkowanie określane jest w zależności od masy ciała, parametr ten określono na 72 kg zgodnie z założeniami AE Jakavi 2016.

Podsumowanie danych dotyczących dawkowania leków stosowanych w ramach BAT przedstawia poniższa tabela.

Tabela 33.
Dawkowanie leków stosowanych w ramach BAT

Lek	Dawkowanie	Dawka / cykl w modelu	Źródło danych	
Hydroksymocznik	10 mg / kg m.c. / doba	20 300 mg*	AE Jakavi 2016 [18]	
Prednizon / prednizolon	10 mg / doba	280 mg		
Epoetyna alfa	10 000 j.m., 3x w tyg.	120 000 j.m.		
Anagrelid	2 mg / doba	56 mg		
Darbepoetyna alfa	150 mcg tygodniowo	600 mcg		
Kwas acetylosalicylowy	75 mg / doba	2100 mg		
Talidomid	200 mg / doba	5600 mg		
Melfalan	2 mg, 3x w tyg.	24 mg		
Busulfan	3 mg / doba**	84 mg		ChPL Myleran [34]
Peginterferon alfa	90 mcg tygodniowo***	361 mcg		Ianotto 2013 [35]

* Wyznaczone przy założeniu masy ciała równej 72,5 kg

** Średnia z zakresu dawki początkowej we wskazaniu MF (2-4 mg na dobę)

*** Średnia z danych raportowanych w badaniu: przez pierwsze 12 miesięcy – 107 mcg tygodniowo, następnie po 12 miesiącach – 90 mcg tygodniowo oraz po 24 miesiącach – 74 mcg tygodniowo

3.8. Zużycie zasobów

3.8.1. Porównanie MMB vs RUX

W modelu CUA uwzględniono zużycie zasobów w ramach stanów zdrowia w następujących kategoriach:

- monitorowanie stanu zdrowia pacjenta (w tym badania krwi oraz wizyty kontrolne w klinice hematologii),
- terapia chelatująca żelazo oraz
- przetoczenia krwinek czerwonych (RBCT).

W dostosowywanym modelu zużycie zasobów w ramach monitorowania stanu zdrowia pacjenta oraz terapii chelatującej określono na podstawie kwestionariusza HRCU (ang. *healthcare resource use*) wysłanego do 6 brytyjskich konsultatów NHS (ang. *National Health Service*). Otrzymane odpowiedzi (w zakresie odsetka pacjentów wymagających zastosowania chelatorów żelaza, liczby wizyt hematologicznych na miesiąc oraz liczby badań krwi na miesiąc) uśredniono i przeliczono na cykl w modelu.

W tabeli poniżej zestawiono dane dotyczące średniej liczby badań krwi, wizyt kontrolnych oraz odsetka pacjentów wymagających zastosowania terapii chelatującej na podstawie badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych przez twórców modelu globalnego.

Tabela 34.
Zużycie zasobów w ramach monitorowania leczenia oraz terapii chelatującej na cykl

Stan zdrowia	Badania krwi	Wizyta kontrolna (porada hematologiczna)	Terapia chelatująca żelazo (Deferasirox)
TI	■	■	■
TR	■	■	■
TD	■	■	■

Średnie liczby przetaczanych jednostek krwinek czerwonych wyznaczono na podstawie danych z badania SIMPLIFY-1. Dane na poziomie pacjentów z badania SIMPLIFY-1 zostały przeanalizowane w celu uzyskania średniej liczby przetoczonych jednostek krwinek czerwonych na pacjenta w stanach zdrowia TI, TR i TD oraz średniej częstotliwości transfuzji na pacjenta na miesiąc. W badaniu niezależność od transfuzji zdefiniowano jako brak transfuzji czerwonych krwinek i brak stężenia hemoglobiny poniżej 8 g/dl w ciągu 12 tygodni przed 24. tygodniem, kiedy pacjentów z badania

stratyfikowano według statusu transfuzji. Tym samym z definicji średnia liczba jednostek transfuzji krwi w stanie zdrowia T1 wynosi 0. Do obliczenia liczby jednostek na 4-tygodniowy cykl wykorzystano średnią liczbę jednostek krwinek czerwonych przetoczonych na pacjenta w ciągu 8 tygodni (w przypadku pacjentów z stanie TD) lub 12 tygodni (w przypadku pacjentów w stanie TR) poprzedzających moment stratyfikacji według statusu transfuzji.

W tabeli poniżej zestawiono dane dotyczące średniej liczby jednostek krwinek czerwonych przetaczanych pacjentom w danym stanie zdrowia uwzględnione w analizie.

Tabela 35.

Średnia liczba jednostek krwinek czerwonych na cykl u pacjentów z ryzykiem pośrednim-2 / wysokim i stężeniem Hgb <10 g/dl w badaniu SIMPLIFY-1 w zależności od stanu zdrowia

Stan zdrowia	Zużycie jednostek krwinek czerwonych
T1	■
TR	■
TD	■

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości (scenariusz R_3, *vide* rozdz. 3.3.1) w obliczeniach uwzględniono zużycie preparatów krwinek czerwonych wyznaczone na podstawie danych dla populacji ITT z badania SIMPLIFY-1.

Tabela 36.

Średnia liczba jednostek krwinek czerwonych na cykl w populacji ITT w badaniu SIMPLIFY-1 w zależności od stanu zdrowia – analiza wrażliwości, scenariusz R_3

Stan zdrowia	Zużycie jednostek krwinek czerwonych
T1	■
TR	■
TD	■

3.8.2. Porównanie MMB vs FED

W obliczeniach dla porównania MMB vs FED uwzględniono zużycie zasobów dla porównywanych interwencji w następujących kategoriach:

- terapia chelatująca żelazo oraz
- przetoczenia krwinek czerwonych (RBCT).

W obliczeniach uwzględniono dane pierwotnie zaimplementowane w kalkulatorze dostosowywanym na potrzeby porównania MMB vs FED, w którym na podstawie danych pacjenckich z badania SIMPLIFY-1 wyznaczono średnie zużycie zróżnicowane względem stosowanej interwencji (a nie względem stanu zdrowia, jak ma to miejsce w przypadku modelu CUA). Zgodnie z uzasadnieniem

przedstawionym w rozdz. 2.2, zużycie zasobów wyznaczone dla RUX na podstawie badania SIMPLIFY-1 w obliczeniach niniejszej analizy przypisano do FED.

W tabelach poniżej zestawiono dane dotyczące średniego odsetka pacjentów wymagających chelatacji żelaza oraz średnie liczby jednostek krwinek czerwonych przetwarzanych pacjentom leczonych danym lekiem uwzględnione w obliczeniach dla porównania MMB vs FED.

Tabela 37.
Odsetek pacjentów wymagających terapii w zależności od stosowanej interwencji

Interwencja	Odsetek pacjentów wymagających chelatacji żelaza
MMB	■
RUX / FED	■

Tabela 38.
Liczba jednostek krwinek czerwonych na cykl u pacjentów z ryzykiem pośrednim-2 / wysokim i stężeniem Hgb <10 g/dl w badaniu SIMPLIFY-1 w zależności od stosowanej interwencji

Interwencja	Zużycie jednostek krwinek czerwonych
MMB	■
RUX / FED	■

W ramach analizy wrażliwości (scenariusz F_3) obliczenia przeprowadzono uwzględniając zużycie preparatów krwinek czerwonych wyznaczone na podstawie danych dla populacji ITT z badania SIMPLIFY-1, zgodnie z danymi przedstawionymi w analizie klinicznej [2].

Tabela 39.
Liczba jednostek krwinek czerwonych na cykl w populacji ITT w badaniu SIMPLIFY-1 w zależności od stosowanej interwencji – analiza wrażliwości, scenariusz F_3a

Interwencja	Zużycie jednostek krwinek czerwonych
MMB	■
RUX / FED	■

Dodatkowo w analizie wrażliwości testowano scenariusz zakładający brak różnic w odsetku pacjentów wymagających stosowania terapii chelatującej żelazo oraz w zużyciu jednostek krwinek czerwonych.

Tabela 40.
Odsetek pacjentów wymagających terapii oraz liczba jednostek krwinek czerwonych na cykl w zależności od stosowanej interwencji – analiza wrażliwości, scenariusz F_3b

Interwencja	Odsetek pacjentów wymagających chelatacji żelaza	Zużycie jednostek krwinek czerwonych
MMB	■	■
FED	■	■

3.9. Koszty

3.9.1. Koszty leków

3.9.1.1. MOMELOTYNIB

Cenę zbytu netto dla preparatu Omjjara uzyskano od Zamawiającego. [REDACTED]

W analizie uwzględniono proponowane przez Podmiot Odpowiedzialny zasady umowy podziału ryzyka. [REDACTED]

Tabela 41.
Koszt preparatu Omjjara

Warunki cenowe	Opakowanie	Cena zbytu netto	Cena hurtowa (a)	Cena hurtowa brutto (b)
Bez RSS	100 mg x 30 tabl.			
	150 mg x 30 tabl.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	200 mg x 30 tabl.			
Z RSS	100 mg x 30 tabl.			
	150 mg x 30 tabl.			[REDACTED]
	200 mg x 30 tabl.			

a) Cena hurtowa: cena zbytu netto + marża hurtowa
b) Cena hurtowa brutto: cena hurtowa + VAT

3.9.1.2. RUKSOLITYNIB I FEDRATYNIB

W celu określenia kosztów RUX i FED sprawdzono następujące źródła danych:

- komunikat DGL NFZ dotyczący średniego kosztu rozliczania wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [36],
- zamówienia publiczne na zakup leków dostępne za pośrednictwem portalu IKAR Pro [22],
- dane sprzedażowe NFZ raportowane w portalu IKAR Pro [22].

Realne koszty analizowanych substancji czynnych określono jako najniższy z kosztów raportowanych w wyżej wymienionych źródłach danych. Ponadto sprawdzono, czy tak określone ceny leków nie są wyższe niż obowiązujący limit finansowania (jeżeli byłyby wyższe, to cena do obliczeń zostałaby określona na poziomie limitu finansowania) [37].

W najnowszym opublikowanym komunikacie DGL nie odnaleziono danych dotyczących średniego kosztu rozliczenia dla analizowanych substancji czynnych. W celu wyznaczenia cen leków w przetargach przeanalizowano przetargi opublikowane w okresie październik 2023 – lipiec 2024, na podstawie których określono średnie ceny poszczególnych opakowań ważone ilością jednostek zamówionych w danym przetargu. Ceny określone w oparciu o dane sprzedażowe NFZ wyznaczono jako średnie z 12 ostatnich miesięcy, dla których dostępne były dane.

Koszty RUX i FED określone na podstawie dostępnych źródeł danych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42.
Koszty FED i RUX na podstawie dostępnych źródeł danych

Substancja czynna	Opakowanie	Aktualny limit finansowania	Cena na podst. przetargów	Cena na podst. danych sprzedażowych	Cena w obliczeniach
RUX	20 mg x 56 tabl.	13 802,00 zł	9 060,14 zł	9 106,96 zł	9 060,15 zł*
	15 mg x 56 tabl.	13 802,00 zł	9 060,13 zł	9 127,81 zł	
	10 mg x 56 tabl.	9 201,33 zł	9 060,16 zł	9 000,86 zł	
	5 mg x 56 tabl.	4 600,67 zł	4 530,07 zł	4 553,58 zł	
FED	100 mg x 120 kaps.	21 541,93 zł	21 541,93 zł	11 272,80 zł	11 272,80 zł

* Średni koszt dla opak. 10 mg, 15 mg i 20 mg (różnice w kosztach opakowań na podst. przetargów i danych sprzedażowych, nie znajdują odzwierciedlenia w limicie finansowania)

Dane przedstawione w powyższej tabeli pokazują, że w przypadku 3 z 4 dostępnych opakowań RUX zastosowano mechanizm *flat price*, a koszt 1 tabletki dla dawek z zakresu 10-20 mg jest taki sam i wynosi 161,79 zł. Biorąc pod uwagę przyjęte w obliczeniach dawkowanie RUX (omówione szczegółowo w rozdz. 3.7.2), średni dzienny koszt terapii z zastosowaniem RUX określono na 323,58 zł (161,79 zł x 2). Metodyka taka jest zgodna z założeniami analizy ekonomicznej dla fedratynibu ocenionej przez AOTMiT w styczniu 2022 roku [6, 29].

Dodatkowo na potrzeby analizy wrażliwości (scenariusze R_10a oraz R_10b) przeanalizowano dane NFZ ze sprawozdań z realizacji programów lekowych (za pośrednictwem IKAR Pro [22]). Dane te nie pozwalają na przeprowadzenie szczegółowej analizy kosztów poszczególnych opakowań, ale dają możliwość określenia średniego kosztu substancji czynnej. Całkowite koszty finansowania poszczególnych substancji czynnych w PrL B.81, liczby rozliczonych jednostek (mg) leków oraz wyznaczone na ich podstawie koszty jednostkowe przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43.
Koszt jednostkowy RUX i FED na podstawie sprawozdań z realizacji programów lekowych

Rok	1. połowa roku			Pełny rok		
	Koszt całkowity	Liczba rozliczonych jednostek	Koszt jednostkowy	Koszt całkowity	Liczba rozliczonych jednostek	Koszt jednostkowy
RUX						
2017	10 811 zł	3 360	3,22 zł	8 989 744 zł	867 451	10,36 zł

Rok	1. połowa roku			Pełny rok		
	Koszt całkowity	Liczba rozliczonych jednostek	Koszt jednostkowy	Koszt całkowity	Liczba rozliczonych jednostek	Koszt jednostkowy
2018	12 315 717 zł	1 145 765	10,75 zł	35 204 755 zł	3 123 093	11,27 zł
2019	19 005 983 zł	1 853 420	10,25 zł	48 621 275 zł	4 388 236	11,08 zł
2020	21 938 761 zł	2 099 330	10,45 zł	55 927 201 zł	4 961 331	11,27 zł
2021	25 535 890 zł	2 453 960	10,41 zł	56 450 631 zł	5 184 250	10,89 zł
2022	26 166 826 zł	2 482 715	10,54 zł	57 311 420 zł	5 169 250	11,09 zł
2023	27 080 815 zł	2 607 825	10,38 zł	66 149 013 zł	5 727 130	11,55 zł
FED						
2022	-	-	-	3 586 468 zł*	2 822 000*	1,27 zł*
2023	5 245 145 zł	5 584 530	0,94 zł	14 355 615 zł	13 270 030	1,08 zł

* Dane z 2. połowy roku (refundacja FED rozpoczęła się w lipcu 2022 roku)

Średni koszt jednostkowy FED wyznaczony na podstawie danych z 2023 roku wynosi 1,08 zł i jest wyższy od kosztu wyznaczonego w oparciu o cenę opakowania określoną na podstawie danych sprzedażowych (Tabela 42), który wynosi 0,94 zł. Z kolei średni koszt jednostkowy RUX w PrL B.81 określony na podstawie danych z roku 2023, wynosi 11,55 zł.

3.9.1.3. LEKI SPOZA PROGRAMU LEKOWEGO B.81

Leki spoza PrL B.81 stosowane u pacjentów z MF (szczegóły w rozdz. 3.6) w większości refundowane są w ramach katalogu chemioterapii. Wyjątek stanowi prednizon (refundowany w ramach wykazu otwartego), kwas acetylosalicylowy (nierefundowany) oraz talidomid (refundowany w ramach katalogu refundowanych substancji czynnych zawartych w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, część A).

W celu określenia kosztów leków refundowanych w ramach katalogu chemioterapii lub wykazu otwartego przeanalizowano dane sprzedażowe raportowane w portalu IKAR Pro [22]. Dodatkowo w przypadku katalogu chemioterapii sprawdzono komunikat DGL NFZ dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [36]. Realne koszty analizowanych substancji czynnych określono jako najniższy z kosztów raportowanych w wyżej wymienionych źródłach danych. Ponadto sprawdzono, czy tak określone ceny leków nie są wyższe niż obowiązujący limit finansowania (jeżeli byłyby wyższe, to cena do obliczeń zostałaby określona na poziomie limitu finansowania).

Koszty na podstawie danych sprzedażowych NFZ wyznaczono w oparciu o raportowane kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań, na podstawie których oszacowano średnie realne ceny opakowań leków w ostatnich 12 miesiącach, dla których dostępne były dane. W najnowszym opublikowanym komunikacie DGL odnaleziono wyłącznie dane dotyczące średniego kosztu rozliczenia hydroksymocznika i anagrelidu – koszty jednostkowe określono jako średnie koszty z

ostatnich 12 miesięcy. Szczegółowe dane i obliczenia w tym zakresie znajdują się dostosowanym modelowi na arkuszu *HTAC_Polish data* w sekcji *Kolejne linie leczenia*.

Koszt jednostkowy talidomidu określono w oparciu o Zarządzenie Nr 78/2024/DGL [38], zgodnie z którym koszt 100 mg talidomidu (kod substancji czynnej: 5.08.05.0000040) wynosi 8,0340 zł.

Biorąc pod uwagę średni wiek pacjentów z populacji docelowej (około 65 lat, patrz rozdz. 3.1), w obliczeniach przyjęto, że prednizon wydawany jest pacjentom nieodpłatnie w ramach listy leków dla seniorów powyżej 65. roku życia.

Koszt kwasu acetylosalicylowego określono na podstawie cen preparatu Acard 75 mg (zgodnie z metodyką przyjętą w AE Jakavi 2016 [18]) w aptekach internetowych dostępnych w serwisie *Gdzie po lek* [39]. Na podstawie zakresu cen dla poszczególnych opakowań leku (30/60/90/120 tabl.) w aptekach wyznaczono średni koszt za opakowanie oraz koszt za mg. Finalnie koszt jednostkowy określono jako średni koszt mg dla poszczególnych opakowań ważony liczbą aptek, w których dane opakowanie było dostępne, zgodnie z danymi przedstawionymi w poniższej tabeli.

Tabela 44.
Koszt jednostkowy kwasu acetylosalicylowego

Nazwa	Dawka	Opakowanie	Liczba aptek, w których dostępne opakowanie	Zakres cen za opakowanie	Średnia z zakresu cen za opakowanie	Koszt za mg
Acard	75 mg	30 tabl.	63	8,78-10,70 zł	9,74 zł	0,0043 zł
		60 tabl.	100	8,99-20,00 zł	14,50 zł	0,0032 zł
		90 tabl.	0	-	-	-
		120 tabl.	100	17,98-47,22 zł	32,60 zł	0,0036 zł
Średnia ważona						0,0036 zł

Podsumowanie kosztów jednostkowych substancji stosowanych w ramach BAT przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 45.
Koszty jednostkowe leków wchodzących w skład BAT

Substancja czynna	Jednostka	NFZ	NFZ + pacjent
Hydroksymocznik	1 mg	0,0014 zł	0,0014 zł
Prednizon	1 mg	0,1329 zł	0,1329 zł
Epoetyna alfa	1 j.m.	0,0165 zł	0,0165 zł
Anagrelid	1 mg	4,6522 zł	4,6522 zł
Darbepoetyna alfa	1 mcg	5,8253 zł	5,8253 zł
Kwas acetylosalicylowy	1 mg	0,0000 zł	0,0036 zł
Talidomid	1 mg	0,0803 zł	0,0803 zł
Melfalan	1 mg	2,1513 zł	2,1513 zł

Substancja czynna	Jednostka	NFZ	NFZ + pacjent
Busulfan	1 mg	1,8664 zł	1,8664 zł
Peginterferon alfa	1 mcg	4,0136 zł	4,0136 zł

3.9.2. Koszty terapii wspomagającej

Jak wskazano w rozdz. 3.7.2, ChPL Inrebic [23] zaleca uzupełnianie niedoboru tiaminy (witaminy B1) przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie leczenia FED. Ponadto zalecane jest profilaktyczne stosowanie leków przeciwwymiotnych zgodnie z lokalną praktyką przez pierwsze 8 tygodni leczenia i kontynuowanie ich stosowania zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Suplementacja tiaminy

W AE Inrebic 2021 [29] podano, że zgodnie z danymi z badania JAKARTA-2 odsetek chorych wymagających suplementacji tiaminy wynosi 11%.

Koszt suplementacji tiaminy wyznaczono na podstawie cen wybranych preparatów witaminy B1 w aptekach internetowych dostępnych w serwisie *Gdzie po lek* [39]. Dawkowanie zalecane w ChPL dla wybranych preparatów [33, 34] wygląda w przypadku dorosłych chorych następująco:

- leczniczo – 25 mg do 100 mg (1-4 tabl.) na dobę w dawkach podzielonych
- zapobiegawczo – 3 mg do 9 mg (1-3 tabl.) na dobę.

Podsumowanie oszacowania kosztu suplementacji tiaminy przedstawia poniższa tabela.

Tabela 46.
Ceny preparatów zawierających witaminę B1 oraz koszt suplementacji tiaminy u pacjentów leczonych FED

Nazwa	Dawka	Opak.	Liczba aptek, w których dostępne opak.	Zakres cen za opak.	Średnia z zakresu cen za opak.	Koszt dzienny
Vitaminum B1 Richter			100	4,99-14,59 zł	9,79 zł	0,49 zł
Vitaminum B1 Polfarmex	25 mg	50 tabl.	8	7,99-7,99 zł	7,99 zł	0,40 zł
Vitaminum B1 Teva			2	6,98-7,00 zł	6,99 zł	0,35 zł
Vitaminum B1 Richter			3	4,79-5,99 zł	5,39 zł	0,22 zł
Vitaminum B1 Polfarmex	3 mg	50 tabl.	4	3,99-5,99 zł	4,99 zł	0,20 zł
Vitaminum B1 Teva			1	4,99-4,99	4,99 zł	0,20 zł
Średnia ważona						0,46 zł

Leki przeciwwymiotne

Zgodnie z metodyką AE Inrebic 2021 [29] do analizy wybrano leki refundowane zawierające substancję czynną ondansetronum. W ChPL Atossa [40] zalecana doustna dawka ondansetronu wynosi 8 mg dwa razy na dobę.

Preparaty zawierające analizowaną substancję finansowane są w ramach wykazu otwartego i objęte są listą 65+. Oznacza to, że u osób powyżej 65. roku życia we wszystkich wskazaniach objętych refundacją nie występują dopłaty pacjentów. Tym samym, biorąc pod uwagę średni początkowy wiek pacjentów z populacji docelowej, całkowity koszt leków przeciwwymiotnych jest pokrywany przez NFZ. Koszty jednostkowe dla poszczególnych opakowań wyznaczono na podstawie cen detalicznych dostępnych za pośrednictwem IKAR Pro [22]. Finalnie koszt leczenia przeciwwymiotnego określono jako średni koszt 8 tygodni terapii ważony liczbą sprzedanych opakowań poszczególnych preparatów (na podstawie danych z ostatnich 12 miesięcy, dla których dostępne były dane).

Podsumowanie oszacowania kosztu 8-tygodni terapii przeciwwymiotnej przedstawia poniższa tabela.

Tabela 47.
Koszt leczenia przeciwwymiotnego u pacjentów leczonych FED

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Cena detaliczna	Koszt mg	Liczba sprzedanych opakowań	Koszt terapii
Atossa	8 mg	10 tabl.	45,34 zł	0,57 zł	120 102	507,81 zł
Ondansetron Bluefish	4 mg	10 tabl.	24,17 zł	0,60 zł	9 381	541,41 zł
Ondansetron Bluefish	8 mg	10 tabl.	38,48 zł	0,48 zł	31 050	430,98 zł
SETRONON	8 mg	10 szt.	45,34 zł	0,57 zł	7 592	507,81 zł
ZOFRAN	4 mg	10 tabl. powl.	35,67 zł	0,89 zł	2 047	799,01 zł
ZOFRAN	8 mg	10 tabl. powl.	59,20 zł	0,74 zł	3 884	663,04 zł
ZOFRAN ZYDIS	8 mg	10 szt.	57,48 zł	0,72 zł	1	643,78 zł
Średnia ważona						502,80 zł

3.9.3. Koszty podania

Leki z programu lekowego B.81

Świadczenia dostępne na potrzeby realizacji analizowanego PrL i ich wartość punktową określono na podstawie Zarządzenia Nr 76/2024 DGL Prezesa NFZ zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie programy lekowe [41]. Wycenę punktu określono na podstawie danych z *Informatora o umowach NFZ* [42] na podstawie kontraktów zawartych na 2. połowę roku 2024 dla produktu *Program lekowy - Leczenie chorych na nowotwory mieloproliferacyjne Ph (-)* (kod produktu: 03.0000.381.02).

W tabelach poniżej przedstawiono aktualną wycenę punktu, wartości punktowe oraz wyznaczone koszty świadczeń w PrL B.81.

Tabela 48.
Wycena punktu dla produktu *Program lekowy - Leczenie chorych na nowotwory mieloproliferacyjne Ph (-)* w 2. połowie roku 2024

Parametr	Wartość*
Kwota kontraktu	1 162 723,24 zł
Liczba jednostek rozliczeniowych	656 906
Wycena punktu	1,77 zł

* Dane z 18 września 2024 roku

Tabela 49.
Koszty świadczeń dostępnych w PrL B.81

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu (za osobodzień)	486,72		861,49 zł
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (za osobodzień)	486,72	1,77 zł	861,49 zł
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16		191,44 zł

Biorąc pod uwagę, że wszystkie leki w PrL B.81 mają postać tabletek / kapsułek i przyjmowane są doustnie, w analizie przyjęto, że ich podanie wiąże się wyłącznie z przyjęciem pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanym z wykonaniem programu, w trakcie którego pacjentowi wydawany jest lek. W obliczeniach założono jedną wizytę związaną z wydaniem leku na kwartał (1 wizyta na 3 cykle w modelu).

Podsumowanie kosztów związanych z podaniem leków w PrL B.81 zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 50.
Koszty podania leków z PrL B.81

Substancja czynna	Koszt podania / cykl
MMB	
RUX	63,81 zł
FED	

Leki spoza programu lekowego B.81

Większość leków stosowanych w ramach BAT ma postać tabletek i jest stosowana doustnie – w przypadku takich leków koszt podania na cykl w modelu oszacowano jako koszt jednej podstawowej porady ambulatoryjna dotyczącej chemioterapii. Epoetyna alfa, darbepoetyna alfa oraz peginterferon

alfa stosowane są w formie podania podskórnego, w związku z czym ich koszt podania określono na podstawie kompleksowej porady ambulatoryjna dotycząca chemioterapii oraz częstości podań.

Świadczenia dotyczące podania leków z katalogu chemioterapii i ich wartość punktową określono na podstawie Zarządzenia Nr 10/2024 DGL Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [38]. Wycenę punktu określono na podstawie danych z *Informatora o umowach NFZ* [42] na podstawie kontraktów zawartych na 2. połowę roku 2024 dla produktu *Chemioterapia w warunkach ambulatoryjnych z zakresem skojarzonym* (kod produktu: 03.0000.111.02).

W tabelach poniżej przedstawiono aktualną wycenę punktu, wartości punktowe oraz wyznaczone koszty świadczeń dedykowanych podaniu leków z katalogu chemioterapii.

Tabela 51.
Wycena punktu dla produktu *Chemioterapia w warunkach ambulatoryjnych z zakresem skojarzonym* w 2. połowie roku 2024

Parametr	Wartość*
Kwota kontraktu	83 000 087,66 zł
Liczba jednostek rozliczeniowych	46 893 553
Wycena punktu	1,77 zł

* Dane z 18 września 2024 roku

Tabela 52.
Koszty świadczeń dotyczących chemioterapii

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.08.05.0000172	kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii*	313	1,77 zł	554,00 zł
5.08.05.0000173	podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii**	181		320,36 zł

* Stanowi poradę, podczas której podawane są leki z katalogu leków lub leki zawierające substancje czynne z katalogu substancji w formie parenteralnej, lub następuje usunięcie infuzora

** Stanowi poradę kontrolną pacjenta lub poradę, podczas której podawane są leki z katalogu leków lub leki zawierające substancje czynne z katalogu substancji w formie doustnej, lub dotyczy leczenia wspomagającego do chemioterapii

Podsumowanie kosztów związanych z podaniem substancji stosowanych w ramach BAT zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 53.
Koszty podania leków wchodzących w skład BAT

Substancja czynna	Droga podania	Częstotliwość podań	Koszt jednostkowy	Koszt na cykl
Hydroksymocznik	doustnie	codziennie	320,36 zł	320,36 zł
Prednizon	doustnie	codziennie	320,36 zł	320,36 zł
Epoetyna alfa	podskórnice*	3x w tygodniu	554,00 zł	6 648,00 zł
Anagrelid	doustnie	codziennie	320,36 zł	320,36 zł
Darbepoetyna alfa	podskórnice*	1x w tygodniu	554,00 zł	554,00 zł

Substancja czynna	Droga podania	Częstotliwość podań	Koszt jednostkowy	Koszt na cykl
Kwas acetylosalicylowy	doustne	codziennie	0,00 zł	0,00 zł
Talidomid	doustnie	codziennie	320,36 zł	320,36 zł
Melfalan	doustnie	3x w tygodniu	320,36 zł	320,36 zł
Busulfan	doustnie	codziennie	320,36 zł	320,36 zł
Peginterferon alfa	podskórnice	1x w tygodniu	554,00 zł	2 216,00 zł

* Jeśli dostęp żylny nie jest łatwo dostępny (jak np. u pacjentów poddawanych hemodializie)

3.9.4. Koszty monitorowania w programie lekowym B.81

Analogicznie jak w przypadku kosztów podania leków w PrL, świadczenia dedykowane diagnostyce pacjentów w PrL B.81 i ich wartość punktową określono na podstawie Zarządzenia Nr 76/2024 DGL Prezesa NFZ [41]. Wycenę punktu określono na podstawie danych z *Informatora o umowach NFZ* [42], zgodnie metodyką przedstawioną w rozdz. 3.9.3 (Tabela 48).

W tabeli poniżej przedstawiono aktualną wycenę punktu, wartości punktowe oraz wyznaczone wartości ryczałtów rocznych za diagnostykę w PrL B.81.

Tabela 54.
Ryczałty roczne za diagnostykę w PrL B.81

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.08.08.0000121	Diagnostyka w programie leczenia chorych na nowotwory mieloproliferacyjne Ph (-) – 1 rok terapii	870,50		1 540,79 zł
5.08.08.0000122	Diagnostyka w programie leczenia chorych na nowotwory mieloproliferacyjne Ph (-) – 2 i kolejny rok terapii	266,00	1,77 zł	470,82 zł

Zapisy proponowanego PrL dotyczące listy badań oraz częstości ich wykonywania w ramach monitorowania bezpieczeństwa leczenia z zastosowaniem MMB w większości nie różnią się od zapisów dla FED aktualnie refundowanego w PrL. Jedyne różnice dotyczą oznaczenia stężenia amylazy, lipazy i tiaminy, które są wskazywane do wykonania w przypadku FED, natomiast ich wykonanie podczas leczenia MMB nie jest konieczne. Z kolei wymagania dotyczące monitorowania skuteczności leczenia mielofibrozy są takie same dla RUX, FED i MMB. W związku z tym koszty monitorowania leczenia MMB w analizie określono na podstawie ryczałtu rocznego na diagnostykę w PrL B.81, zgodnie tabelą powyżej (Tabela 54).

Podsumowanie kosztów monitorowania w PrL B.81 zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 55.
Koszty monitorowania bezpieczeństwa i skuteczności leczenia w PrL B.81

Substancja czynna	Koszt monitorowania / cykl	
	1. rok terapii	2. i kolejne lata terapii
MMB		
RUX	118,12 zł	36,09 zł
FED		

3.9.5. Koszty stanów zdrowia

Koszty stanów zdrowia określono zgodnie z danymi dotyczącymi zużycia zasobów uwzględnionymi w modelu globalnym i przedstawionymi w rozdz. 3.8.

Badania krwi i wizyty kontrolne w klinice hematologii

Model globalny w ramach kosztów stanów zdrowia uwzględnia koszty monitorowania, tj. koszty badań krwi oraz wizyt kontrolnych w klinice hematologii. W polskich realiach monitorowanie stanu zdrowia pacjentów leczonych w PrL odbywa się w ramach dedykowanych świadczeń na potrzeby realizacji PrL. W związku z tym w ramach dostosowania modelu obliczenia zmodyfikowano tak, aby koszt monitorowania w PrL (rozdz. 3.9.4) naliczany był pacjentom kontynuującym leczenie w PrL, zaś po przerwaniu leczenia w PrL koszty monitorowania stanu zdrowia naliczane są zgodnie z metodyką modelu globalnego i obejmują koszty badań krwi oraz wizyt kontrolnych w klinice hematologii.

W modelu nie wskazano jednoznacznie, jakie badania krwi są wykonywane w ramach monitorowania stanu zdrowia pacjenta. Jednocześnie wszystkie procedury wymieniane w ramach monitorowania w PrL (morfologia krwi, oznaczenie aktywności ALT i AST oraz oznaczenie stężeń bilirubiny i kreatyniny), zgodnie z charakterystyką grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych, znajdują się na liście podstawowej (W1), a wykonanie co najmniej 3 nich umożliwia rozliczenie świadczenia specjalistycznego 2-go typu (W12).

Analogicznie określono koszty wizyt kontrolnych w klinice hematologicznej. Przyjęto, że rozliczane są one w ramach świadczenia specjalistycznego 1-go typu (W11), które dotyczy porady hematologicznej. Jednocześnie należy zauważyć, że koszt świadczenia W12, w ramach którego rozlicza się badania krwi, uwzględnia także koszt porady lekarskiej. W związku z tym koszt świadczenia W11 uwzględniono wyłącznie w stanie zdrowia T1, w którym liczba wizyt kontrolnych na cykl w modelu była wyższa niż liczba badań krwi (zgodnie z danymi przedstawionymi w rozdz. 3.8). Koszt świadczenia W11 w tym przypadku naliczono dla różnicy liczby wizyt kontrolnych i liczby badań krwi.

Wartość punktową ww. świadczeń określono na podstawie Zarządzenia Nr 57/2023/DGL Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [43]. Wycenę punktu określono na

podstawie danych z *Informatora o umowach NFZ* [42] na podstawie kontraktów zawartych na 2. połowę roku 2024 dla zakresu *Świadczenia w zakresie hematologii* (kod zakresu 02.1070.001.02).

W tabelach poniżej przedstawiono aktualną wycenę punktu, wartości punktowe oraz wyznaczone koszty badań krwi i wizyt kontrolnych.

Tabela 56.
Wycena punktu dla zakresu *Świadczenia w zakresie hematologii w 2. połowie roku 2024*

Parametr	Wartości dla świadczeń rozliczanych z zakresu ambulatoryjnego	Wartości dla świadczeń rozliczanych z zakresu leczenia szpitalnego*
Kwota kontraktu	11 426 377,02 zł	31 737 129,29 zł
Liczba jednostek rozliczeniowych	6 491 253	17 552 882
Wycena punktu	1,76 zł	1,81 zł
Średnia wycena punktu	1,80 zł	

* Porady AOS rozliczane w poradniach przyszpitalnych; Dane z 18 września 2024 roku

Tabela 57.
Koszt badań krwi (świadczenie W12) oraz koszt wizyt

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	1,80 zł	78,99 zł
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75		134,64 zł

Terapia chelatująca żelazo

Chorzy na niedokrwistości przewlekłe, w tym MF, często wymagają RBCT. Z kolei częste RBCT prowadzą do przeładowania organizmu żelazem (ang. *iron overload*). Wśród konsekwencji klinicznych przeładowania organizmu żelazem wymienia się marskość/włóknienie wątroby, niewydolność serca, cukrzycę, zaburzenia endokrynologiczne, zmiany w układzie odpornościowym, pogorszenia wyników przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT). W celu zapobieżenia tym powikłaniom i poprawy funkcji uszkodzonych narządów zaleca się stosowanie chelatorów żelaza, takich jak deferazyroks [44].

W związku z powyższym, zgodnie z danymi dotyczącymi zużycia zasobów w modelu globalnym w obliczeniach uwzględniono koszt terapii chelatującej deferazyrokssem. Deferazyroks nie podlega refundacji w Polsce. W związku z tym przeanalizowano koszt zakupu lek na podstawie danych serwisu *Gdzie po lek* [39]. Zgodnie z danymi prezentowanymi we wspomnianym serwisie w Polsce dostępne są 2 preparaty zawierające deferazyroks – Exferana oraz Exjade (dane z 3 lipca 2024). Finalnie koszt jednostkowy określono jako średni koszt mg dla poszczególnych opakowań ważony liczbą aptek, w których dane opakowanie było dostępne, zgodnie z danymi przedstawionymi w poniższej tabeli.

Tabela 58.
Koszt jednostkowy deferyzroksu

Nazwa	Dawka	Opakowanie	Liczba aptek, w których dostępne opakowanie	Zakres cen za opakowanie	Średnia z zakresu cen za opakowanie	Koszt za mg
Exferana	360 mg	30 tabl.	17	423,99-498,99 zł	461,49 zł	0,0427 zł
	180 mg	30 tabl.	8	274,99-362,19 zł	318,59 zł	0,0590 zł
Średnia ważona						0,0480 zł

Zgodnie z ChPL Exferana [45] zalecana dawka początkowa deferyzroksu w postaci tabletek powlekanych to 14 mg/kg mc. na dobę. Można rozważyć podanie dawki początkowej

- 21 mg/kg mc. na dobę u pacjentów, którzy wymagają obniżenia zwiększonego stężenia żelaza w organizmie i którzy otrzymują również ponad 14 ml koncentratu krwinek czerwonych/kg mc. na miesiąc (w przybliżeniu >4 jednostki na miesiąc u dorosłych pacjentów),
- 7 mg/kg mc. na dobę u pacjentów, którzy nie wymagają zmniejszenia stężenia żelaza w organizmie i którzy otrzymują także mniej niż 7 ml koncentratu krwinek czerwonych/kg mc. na miesiąc (w przybliżeniu <2 jednostki na miesiąc u dorosłych pacjentów).

Ponadto zaleca się comiesięczną kontrolę stężenia ferrytyny w surowicy, a w razie konieczności dostosowanie dawki produktu leczniczego Exferana co 3 do 6 miesięcy w zależności od tendencji w stężeniu ferrytyny w surowicy. Maksymalna zalecana dawka to 28 mg/kg mc.

W obliczeniach przyjęto, za autorami modelu globalnego, dawkę dobową równą 21 mg/kg mc. Zakładając przy tym średnią masę ciała pacjentów wynoszącą 72,5 kg oraz [REDACTED] odpowiednio w populacji JAK-naive oraz JAK-exp. (na podst. badań SIMPLIFY-1 oraz SIMPLIFY-2, Tabela 2), wyznaczono średnie dawki na podanie równe 1522,5 mg oraz [REDACTED]. Tym samym oszacowany koszt terapii chelatującej żelazo to 2 044,86 zł w populacji JAK-naive oraz [REDACTED] w populacji JAK-exp. (w przeliczeniu na cykl w modelu).

Przetoczenia krwinek czerwonych (RBCT)

Koszt jednostkowy RBCT określono na podstawie wyceny świadczeń *Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z krwi pełnej* oraz *Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z aferezy*. Wartość punktową tych świadczeń określono na podstawie Zarządzenia Nr 68/2024/DGL Prezesa NFZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne [46]. Wycenę punktu określono na podstawie danych z *Informatora o umowach NFZ* [42] na podstawie kontraktów zawartych na 2 połowę 2024 roku dla produktu *Hematologia – hospitalizacja* (kod produktu: 03.4070.030.02). Finalnie koszt RBCT wyznaczono jako średni koszt ww. świadczeń ważony liczbą rozliczeń w 2023 roku określoną zgodnie z danymi prezentowanymi w *Statystykach NFZ* [21].

W tabelach poniżej przedstawiono aktualną wycenę punktu, wartości punktowe oraz wyznaczone koszty świadczeń związanych z przetoczeniem krwinek czerwonych.

Tabela 59.
Wycena punktu dla produktu *Hematologia – hospitalizacja w 2 połowie roku 2024*

Parametr	Wartość*
Kwota kontraktu	23 596 048,06 zł
Liczba jednostek rozliczeniowych	13 406 846
Wycena punktu	1,76 zł

* Dane z 18 września 2024 roku

Tabela 60.
Koszt jednostkowy RBCT

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Liczba świadczeń rozliczonych w 2023 roku	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.53.01.0001512	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z krwi pełnej	353 347	195	1,76 zł	343,20 zł
5.53.01.0001513	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z aferezy	5 703	276		485,76 zł
Średnia ważona*					345,46 zł

* Koszt świadczeń ważony liczbą świadczeń rozliczonych w 2023 roku

Podsumowanie

Łącząc oszacowane powyżej koszty świadczeń z częstością ich wykonywania przedstawioną w rozdz. 3.8, wyznaczono koszty stanów zdrowia uwzględnionych w modelu.

Tabela 61.
Koszty świadczeń w stanach zdrowia na cykl

Świadczenie	Koszt jednostkowy	TI		TR		TD	
		Zużycie	Koszt	Zużycie	Koszt	Zużycie	Koszt
Badania krwi	134,64 zł	■	■	■	■	■	■
Wizyta kontrolna	78,99 zł	■	■	■	■	■	■
RBCT	345,46 zł	■	■	■	■	■	■
Leki chelatujące żelazo	2 044,86 zł ^a	■	■	■	■	■	■
Koszt świadczeń w danym stanie zdrowia	pacjent w PrL ^b	■	■	■	■	■	■
	pacjent poza PrL ^c	■	■	■	■	■	■

a) Koszt 28-dniowej terapii

b) Suma kosztów RBCT i leków chelatujących żelazo

c) Suma kosztów badań krwi, wizyt kontrolnych, RCBT i leków chelatujących żelazo

d) Perspektywa NFZ / perspektywa NFZ + pacjent

3.9.6. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Dla przedstawionych w rozdz. 3.3.1.3 zdarzeń niepożądanych, które uwzględnione zostały w obliczeniach analizy oszacowano koszty leczenia. W obliczeniach przyjęto, że leczenie zdarzeń niepożądanych stopnia 3. i 4. wymaga hospitalizacji pacjenta. Koszt takiej hospitalizacji określono na podstawie wartości punktowej z Zarządzenia Nr 68/2024/DSOZ [46] oraz wyceny punktu wyznaczonej na podstawie danych z *Informatora o umowach NFZ* [42]. Poniżej przedstawiono dokładne oszacowania dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

W pierwszym kroku oszacowań spośród listy rozpoznań raportowanych w ramach kodów kierunkowych do grup JGP w roku 2023, dostępnych za pośrednictwem serwisu *Statystyki NFZ* [21], zidentyfikowano kody ICD-10 odpowiadające rozważanym zdarzeniom niepożądanym oraz grupy JGP, w ramach których rozliczono hospitalizacje z tymi rozpoznaniem (z analizy wykluczono grupy dedykowane pacjentom pediatrycznym).

Kod ICD-10 dla astenii (R.53 „Złe samopoczucie i zmęczenie”) nie występuje na listach kodów kierunkowych do JGP. W związku z tym grupy JGP, w ramach których potencjalnie rozliczana jest hospitalizacja pacjentów, u których podczas leczenia mielofibrozy wystąpiła astenia w stopniu 3 i 4, poszukiwano na podstawie kodów rozpoznań dla choroby pierwotnej. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego [1] w obowiązującej klasyfikacji chorób ICD-10 brak jest kodu przyporządkowanego jednoznacznie mielofibrozie, jednak najczęściej chorobie tej przypisuje się kod D.47 „Inne nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych” lub szczegółowo D.47.1 „Przewlekła choroba mieloproliferacyjna”. Ponadto w roku 2023 nie rozliczono hospitalizacji z kodem ICD-10 dedykowanym neutropenii (D.70 „Agranulocytoza”). W związku z czym na potrzeby dalszych obliczeń wykorzystano dane z roku 2021.

Tabela 62.
Liczba hospitalizacji rozliczona z danym kodem listy kierunkowej w roku 2023

ICD-10		Grupa JGP					
Kod	Nazwa	S02	S03	S04	S05	S06	S07
Anemia							
D.64.8	Inne określone niedokrwistości	0	0	0	10 906	10 608	1 314
D.64.9	Nieokreślona niedokrwistość	0	0	0	24 393	21 931	2 775
Razem		0	0	0	35 299	32 539	4 089
Trombocytopenia							
D.69.5	Małopłytkowość wtórna	0	0	0	673	1 068	431
D.69.6	Nieokreślona małopłytkowość	0	0	0	0	1 302	348
Razem		0	0	0	673	2 370	779

ICD-10		Grupa JGP					
Kod	Nazwa	S02	S03	S04	S05	S06	S07
Astenia							
D.47.1	Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku	201	2 100	2 761	0	0	0
Razem		201	2 100	2 761	0	0	0
Neutropenia							
D.70	Agranulocytoza	0	0	0	0	428*	162*
Razem		0	0	0	0	428	162

* Dane za rok 2021

Koszt hospitalizacji w ramach grup JGP wymienionych w powyżej tabeli wyznaczono w oparciu o wartość punktową poszczególnych grup określoną na podstawie Zarządzenia Nr 68/2024/DGL Prezesa [46]. Wycenę punktu określono na podstawie danych z *Informatora o umowach NFZ* [42] na podstawie kontraktów zawartych na 2 połowę 2024 roku dla produktu *Hematologia – hospitalizacja* (kod produktu: 03.4070.030.02), przedstawiony w Tabeli 59.

Finalnie łącząc ze sobą dane dotyczące odsetka hospitalizacji rozliczonych w ramach analizowanych grup z rozpoznaniem odpowiadającym jednemu ze zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie (wyznaczone na podstawie danych z Tabela 62), wartości punktowych (na podstawie odpowiedniego Zarządzenia Prezesa NFZ) oraz wycenę punktu w 2 połowie 2024 roku wyznaczono średnie koszty związane z leczeniem anemii, trombocytopenii, astenii oraz neutropenii. Podsumowanie oszacowań przedstawia poniższa tabela.

Tabela 63.
Średni koszt hospitalizacji związanej z leczeniem zdarzeń niepożądanych

Kod grupy	Nazwa	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt aktualny	Odsetek hospitalizacji			
					Anemia	TP	Astenia	NP
S02	CHOROBY UKŁADU KRWIOTWÓRCZEGO I ODPORNOŚCIOWEGO > 10 DNI	18 399		32 382,24 zł	0,0%	0,0%	4,0%	0,0%
S03	CHOROBY UKŁADU KRWIOTWÓRCZEGO I ODPORNOŚCIOWEGO > 1 DNIA	3 825		6 732,00 zł	0,0%	0,0%	41,5%	0,0%
S04	CHOROBY UKŁADU KRWIOTWÓRCZEGO I ODPORNOŚCIOWEGO < 2 DNI	1 195	1,76 zł	2 103,20 zł	0,0%	0,0%	54,5%	0,0%
S05	ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 10 DNI	9 862		17 357,12 zł	49,1%	17,6%	0,0%	0,0%
S06	ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 1 DNIA	2 988		5 258,88 zł	45,2%	62,0%	0,0%	72,5%

Kod grupy	Nazwa	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt aktualny	Odsetek hospitalizacji			
					Anemia	TP	Astenia	NP
S07	ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY < 2 DNI	417		733,92 zł	5,7%	20,4%	0,0%	27,5%
Średni koszt hospitalizacji [zł]					10 938,99	6 466,93	5 225,79	4 016,43

TP – trombocytopenia; NP - neutropenia

Analizując średnie koszty hospitalizacji związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych wątpliwości budzi wysoki koszt leczenia astenii. Mając na uwadze oszacowane koszty leczenia pozostałych zdarzeń, w analizie podstawowej przyjęto, że koszt związany z leczeniem astenii jest równy najniższemu spośród kosztów leczenia pozostałych zdarzeń niepożądanych, tj. wynosi 4 016,43 zł (na poziomie kosztu leczenia neutropenii).

Ponadto w raporcie technicznym dostosowywanego modelu [5] wskazano, że koszty związane z leczeniem anemii jako zdarzenia niepożądanego są pośrednio ujmowane w koszcie RBCT w ramach kosztów stanów zdrowia, dlatego w modelu domyślnie nie uwzględniono dodatkowego kosztu leczenia anemii. Biorąc pod uwagę powyższe, koszt leczenia anemii w analizie podstawowej określono na 0,00 zł. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono natomiast koszt leczenia anemii, oszacowany zgodnie z opisaną powyżej metodyką.

W dodatkowym wariantcie obliczeń w ramach analizy wrażliwości do kosztu leczenia anemii przypisano koszt hospitalizacji związanej z przetoczeniem krwi, produktów krwio pochodnych w tym immunoglobulin wyznaczony zgodnie z poniższą tabelą.

Tabela 64.
Koszt hospitalizacji związanej z RBCT

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa*	Wycena punktu**	Koszt świadczenia
5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwio pochodnych w tym immunoglobulin	270	1,76 zł	475,20 zł

* Wartość punktowa na podstawie Zarządzenia Nr 190/2023 DGL Prezesa NFZ [46]

** Wycena punktu dla produktu *Hematologia – hospitalizacja* w roku 2024 (Tabela 59)

Podsumowanie oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie przedstawia poniższa tabela.

Tabela 65.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych – podsumowanie

Zdarzenie niepożądane	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
		Scenariusz R_10a	Scenariusz R_10b
Anemia	0,00 zł	475,20 zł	10 938,99 zł
Trombocytopenia	6 466,93 zł	6 466,93 zł	6 466,93 zł
Astenia	4 016,43 zł	4 016,43 zł	4 016,43 zł

Zdarzenie niepożądane	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
		Scenariusz R_10a	Scenariusz R_10b
Neutropenia	4 016,43 zł	4 016,43 zł	4 016,43 zł

3.9.7. Koszty kolejnych linii leczenia

Koszty kolejnych linii leczenia określono łącząc dane dotyczące rozpowszechnienia poszczególnych leków stosowanych w ramach BAT w populacji docelowej (Tabela 22), ich dawkowania (Tabela 33) kosztów jednostkowych (Tabela 45) oraz kosztów ich podania (Tabela 53).

Podsumowanie obliczeń w tym zakresie przedstawiają poniższe tabele.

Tabela 66.
Koszty kolejnych linii leczenia na cykl

Substancja czynna	Dawka / cykl	Koszt jednostkowy		Koszt na cykl	
		NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
Hydroksymocznik	20 160 mg	0,0014 zł	0,0014 zł	28,99 zł	28,99 zł
Prednizon	280 mg	0,1329 zł	0,1329 zł	37,21 zł	37,21 zł
Epoetyna alfa	120 000 j.m.	0,0165 zł	0,0165 zł	1 981,14 zł	1 981,14 zł
Anagrelid	56 mg	4,6522 zł	4,6522 zł	260,52 zł	260,52 zł
Darbepoetyna alfa	600 mcg	5,8253 zł	5,8253 zł	3 495,21 zł	3 495,21 zł
Kwas acetylosalicylowy	2100 mg	0,0000 zł	0,0036 zł	0,00 zł	7,64 zł
Talidomid	5600 mg	0,0803 zł	0,0803 zł	449,90 zł	449,90 zł
Melfalan	24 mg	2,1513 zł	2,1513 zł	51,63 zł	51,63 zł
Busulfan	84 mg	1,8664 zł	1,8664 zł	156,78 zł	156,78 zł
Peginterferon alfa	360 mcg	4,0136 zł	4,0136 zł	1 450,26 zł	1 450,26 zł

Tabela 67.
Średni koszt kolejnych linii leczenia na cykl uwzględniony w analizie

Substancja czynna	Udziały		Koszt podania na cykl	Koszt leku na cykl	
	Analiza podstawowa	AW, sc. R_9		NFZ	NFZ + pacjent
Hydroksymocznik	76,3%	46,2%	320,36 zł	28,99 zł	28,99 zł
Prednizon	0,0%	23,1%	320,36 zł	37,21 zł	37,21 zł
Epoetyna alfa	0,0%	7,7%	6 648,00 zł	1 981,14 zł	1 981,14 zł
Anagrelid	5,2%	3,8%	320,36 zł	260,52 zł	260,52 zł
Darbepoetyna alfa	0,0%	3,8%	554,00 zł	3 495,21 zł	3 495,21 zł
Kwas acetylosalicylowy	0,0%	3,8%	0,00 zł	0,00 zł	7,64 zł

Substancja czynna	Udziały		Koszt podania na cykl	Koszt leku na cykl	
	Analiza podstawowa	AW, sc. R_9		NFZ	NFZ + pacjent
Talidomid	0,0%	3,8%	320,36 zł	449,90 zł	449,90 zł
Melfalan	8,2%	0,0%	320,36 zł	51,63 zł	51,63 zł
Busulfan	5,2%	0,0%	320,36 zł	156,78 zł	156,78 zł
Peginterferon alfa	5,2%	0,0%	2 216,00 zł	1 450,26 zł	1 450,26 zł
Średnia ważona	Analiza podstawowa		418,08 zł	122,64 zł	122,64 zł
	AW, scenariusz R_9		779,13 zł	336,12 zł	336,41 zł
Suma	Analiza podstawowa		540,72 zł		
	AW, scenariusz R_9		1 115,24 zł / 1 115,54 zł		

* Perspektywa NFZ / perspektywa NFZ + pacjent

3.9.8. Koszty opieki paliatywnej

W analizie przyjęto, że u pacjentów, u których w analizowanym horyzoncie czasowym wystąpi zgon, naliczany będzie jednorazowo koszt opieki paliatywnej prowadzonej w ostatnim etapie życia. Założono, że okres tej opieki wynosi 2 tygodnie.

Na podstawie danych zawartych w *Informatorze o umowach NFZ* [42] oraz Zarządzenia Nr 54/2024/DSOZ Prezesa NFZ [47] oszacowano koszt poszczególnych świadczeń związanych z opieką hospicyjną. Świadczenia mogą być przeprowadzone w oddziale medycyny stacjonarnej / hospicjum stacjonarnym lub hospicjum domowym, w związku z czym do określenia kosztu jednostkowego konieczne było określenie także częstości wykonywania poszczególnych typów świadczeń. Na podstawie danych z umów pomiędzy płatnikiem publicznym a świadczeniodawcami na rok 2024 raportowanymi w *Informatorze o umowach NFZ* wyznaczono wartość punktu dla analizowanych świadczeń.

Tabela 68.
Wycena punktu dla świadczeń w opiece paliatywnej i hospicyjnej w roku 20204

Kod zakresu	Nazwa zakresu	Kwota	Liczba jednostek	Odsetek kontraktów	Wycena punktu
15.2180.027.02	Świadczenia w hospicjum domowym	341 473 243,28 zł	3 134 209	41%	108,95 zł
15.4180.021.02	Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	507 582 439,83 zł	4 576 845	59%	110,90 zł

Dane z dnia 18 września 2024 roku

W poniższej tabeli przedstawiono wartość jednostkową, sumaryczny koszt świadczeń oraz odsetek pacjentów korzystających z danego świadczenia w ramach opieki terminalnej.

Tabela 69.
Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt osobodnia	Liczba dni	Odsetek pacjentów	Koszt
5.15.00.0000149	Świadczenia w hospicjum domowym	1,08	108,95 zł	117,67 zł	14	41%	1 647,33 zł
5.15.00.0000146	Osobodzeń w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	7,19	110,90 zł	797,39 zł	14	59%	11 163,42 zł
Średni koszt							7 295,54 zł

4. Wyniki

4.1. Porównanie MMB vs RUX

4.1.1. Wyniki zdrowotne

[Redacted text]

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

4.1.2. Wyniki ekonomiczne

4.1.2.1. PERSPEKTYWA NFZ

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

4.1.2.2. PERSPEKTYWA NFZ + PACJENT

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[REDACTED]

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

4.1.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

4.1.3.1. PERSPEKTYWA NFZ

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.1.3.2. PERSPEKTYWA NFZ + PACJENT

[Redacted text block]

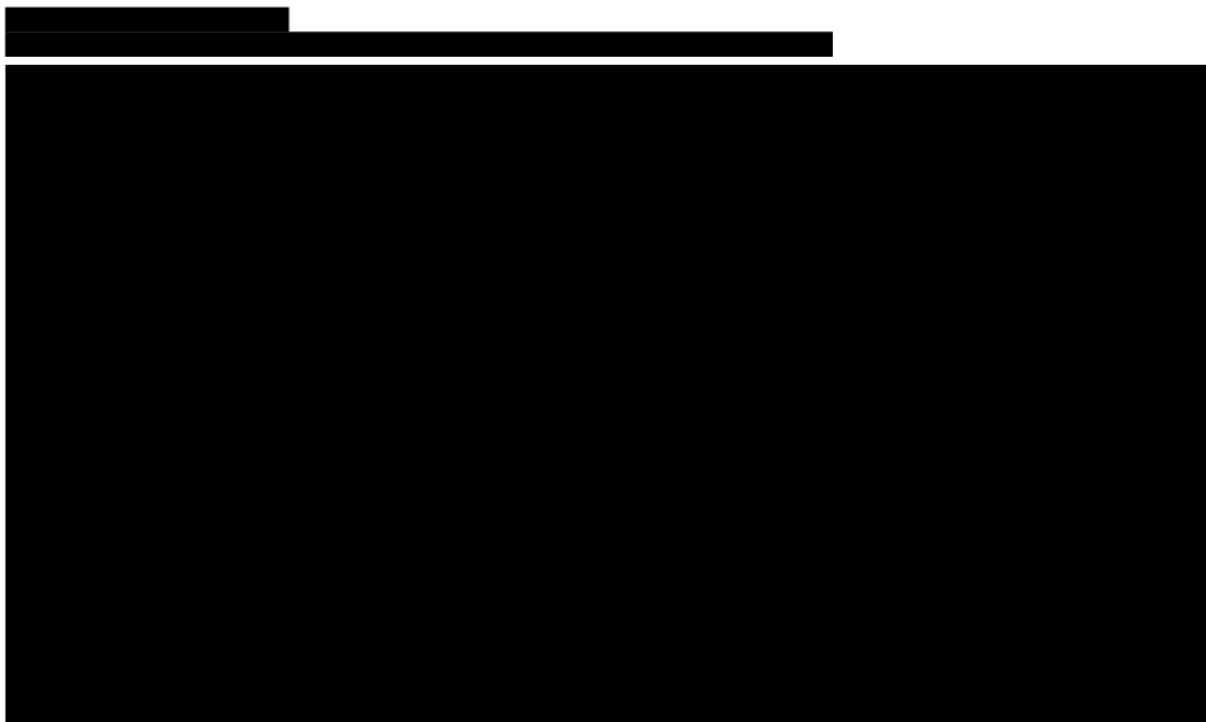
[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]



4.2. Porównanie MMB vs FED

4.2.1. Wyniki zdrowotne

W poniższych tabelach zestawiono efekty zdrowotne z badań odnalezionych w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej w populacji JAK-naive (Tabela 79) oraz JAK-exp (Tabela 80).

Tabela 79.
Zestawienie wyników zdrowotnych dla MMB i FED w populacji JAK-naive [2]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	SIMPLIFY-1, n/N (%)		JAKARTA, n/N (%)
		MMB		FED 400 mg
Redukcja objętości śledziona o $\geq 35\%$ od wartości początkowej	24	57/215 (26,5)		35/96 (36,5)
Zmniejszenie wartości TSS o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowych	24	60/211 (28,4)		33/91 (36,3)

Tabela 80.
Zestawienie wyników zdrowotnych dla MMB i FED w populacji JAK-exp [2]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MMB, n/N (%)		FED, n/N (%)	
		SIMPLIFY-2	MOMENTUM	JAKARTA-2	
				Populacja ITT	Kohorta o rygorystycznych kryteriach
Redukcja objętości śledziony o $\geq 35\%$ względem wartości wyjściowych	24	7/104 (6,7)	29/130 (22,3)	30/97 (30,9)	24/79 (30,4)
Zmniejszenie wartości TSS o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowych	24	27/103 (26,2)	32/130 (24,6)	24/90 (26,7)	20/74 (27,0)

Wyniki analizy klinicznej nie pozwalają na wnioskowanie o przewadze którejkolwiek z porównywanych interwencji. Wartość QALY oszacowana zgodnie z przyjętą metodyką w rocznym horyzoncie czasowym wynosi 0,72 QALY dla obu analizowanych leków.

Tabela 81.
Wyniki oceny klinicznej – MMB vs FED

Wynik	MMB	FED
QALY	0,72	0,72

4.2.2. Wyniki ekonomiczne

4.2.2.1. PERSPEKTYWA NFZ

[Redacted content]

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

[Redacted content]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

4.2.2.2. PERSPEKTYWA NFZ + PACJENT

[Redacted text]

[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 text]

The table is almost entirely redacted with black bars. It appears to have a header row with three main sections, followed by several rows of data. The redaction covers the vast majority of the content, leaving only the structure of the table visible through the grid lines.

4.3. Porównanie MMB vs BAT

The table is almost entirely redacted with black bars. It appears to have a header row with three main sections, followed by several rows of data. The redaction covers the vast majority of the content, leaving only the structure of the table visible through the grid lines.

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

5. Analiza wrażliwości

5.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Porównanie MMB vs RUX

Tabela 89.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości – MMB vs RUX

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie
R_1	Horyzont czasowy (30 lat)	4 lata	Rozdz. 2.6
R_2	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Rozdz. 2.9
R_3	Skuteczność i bezpieczeństwo ocenianych interwencji na podst. danych dla populacji z ryzykiem pośrednim-2 lub wysokim i stężeniem Hbg <10 g/dl	Skuteczność i bezpieczeństwo ocenianych interwencji na podst. danych dla populacji ITT z badania SIMPLIFY-1	Rozdz. 3.3.1
R_4a	Prawdopodobieństwa przejść między stanami w cyklu 7. i kolejnych (skumulowane dane dla MMB i RUX z cyklu 6.)	Skumulowane dane dla MMB i RUX z cyklu 6. przy założeniu braku możliwości poprawy stanu zdrowia	Rozdz. 3.3.1.1
R_4b		Skumulowane dane dla MMB i RUX z cyklu 4.-6.	
R_5a	Krzywe parametryczne dla OS (zróżnicowane między TI i non-TI, [redacted])	Zróżnicowane między TI i non-TI, [redacted]	Rozdz. 3.3.1.2
R_5b		Zróżnicowane między TI i non-TI, [redacted]	
R_5c		Bez zróżnicowania między TI i non-TI, [redacted]	
R_6a	Krzywe parametryczne dla TTD ([redacted])	[redacted]	Rozdz. 3.3.1.3
R_6b		[redacted]	
R_7a	Użyteczności stanów zdrowia (na podst. SIMPLIFY-1, brytyjskie normy użyteczności)	Na podst. SIMPLIFY-2, brytyjskie normy użyteczności	Rozdz. 3.5.1.1
R_7b		Na podst. SIMPLIFY-2, amerykańskie normy użyteczności	
R_8	Spadki użyteczności związane z zdarzeniami niepożądanymi (uwzględnione)	Nieuwzględnione	Rozdz. 3.5.1.2
R_9	Kolejne linie leczenia (na podst. opinii ekspertów)	Na podst. badania SIMPLIFY-1	Rozdz. 3.6
R_10a	Koszt RUX (98,9% stosuje dziennie 2 tabl. 10/15/20 mg; koszt tabl. na podst. danych sprzedażowych dla tych opakowań)	Średnia dawka dobową na podst. danych dla PrL B.81 (26,8 mg) oraz średni koszt jednostkowy RUX w PrL	Rozdz. 3.7.2
R_10b		Średnia dawka dobową na podst. publikacji Góra-Tybor 2023 (34,7 mg) oraz średni koszt jednostkowy RUX w PrL	
R_11a	Koszty związane z leczeniem anemii (brak, założenie, że w całości zawarte w koszcie RBCT)	Koszt hospitalizacji związanej z przetoczeniem krwinek	Rozdz. 3.9.6
R_11b		Średni koszt hospitalizacji z rozpoznaniem niedokrwistości w ramach JGP	

Porównanie MMB vs FED

Tabela 90.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości – MMB vs FED

Scenariusz	Zmieniający parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie
F_1	Użyteczność stanu zdrowia pacjentów z populacji docelowej (0,72)	1,00	Rozdz. 3.5.2
F_2a	Dawkowanie FED (dawka zalecana przez ChPL – 400 mg)	Na podst. publikacji Harrison 2020 – 289 mg	Rozdz. 3.7.2
F_2b		Na podst. danych dla PrL B.81 – 371 mg	
F_2c		Na podstawie dawki początkowej i zmiany dawki – 349 mg	
F_3a	Zużycie jednostek krwinek czerwonych w populacji z ryzykiem pośrednim-1 lub wysokim i stężeniem Hbg <10 g/l z badania SIMPLIFY-1	Zużycie jednostek krwinek czerwonych w populacji ITT z badania SIMPLIFY-1	Rozdz. 3.8.2
F_3b		Brak różnic w zakresie zużycia jednostek krwinek czerwonych oraz odsetka pacjentów wymagających chelatacji żelaza pomiędzy MMB a FED	

5.2. Wyniki

5.2.1. Porównanie MMB vs RUX

5.2.1.1. PERSPEKTYWA NFZ

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

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

5.2.1.2. PERSPEKTYWA NFZ + PACJENT

[REDACTED]

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

[Redacted text]

5.2.2. Porównanie MMB vs FED

5.2.2.1. PERSPEKTYWA NFZ

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

5.2.2.2. PERSPEKTYWA NFZ + PACJENT

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

5.2.3. Podsumowanie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. Walidacja

6.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

6.2. Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji polega na porównaniu wyników modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach dotyczących tego samego problemu i – w przypadku różnic – wyjaśnienia ich przyczyny.

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono systematyczne przeszukanie baz informacji medycznych oraz stronnych internetowych agencji HTA. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania (zastosowane strategie, wyniki przeszukania, opis procesu selekcji badań) znajdują się w aneksie (rozd. A.1.1). W ramach przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono analiz ekonomicznych, z którymi możliwe byłoby porównanie wyników niniejszej analizy.

W odpowiedzi na pismo nr OT.423.1.80.2024.2.BLu dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego, w niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej przedłożonej NICE [10], zestawione w tabelach poniżej. Biorąc pod uwagę istotne różnice w doborze komparatorów oraz technik analitycznych, w szczególności:

- brak porównania z FED,
- w populacji JAK-naive porównanie MMB vs RUX ograniczone do porównania kosztów,
- w populacji JAK-exp porównanie MMB vs BAT w formie analizy kosztów-użyteczności na podstawie wyników badania SIMPLIFY-2, w którym około 90% pacjentów w ramieniu BAT stosowało RUX,

porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami analizy przedłożonej NICE jest nieuzasadnione.

Tabela 95.
Wyniki porównania kosztów MMB oraz RUX w populacji JAK-naive na podst. analizy NICE [10]

Kategoria wyników	MMB	RUX
Koszty leku	NA	42 175 £
Koszty kolejnych linii leczenia	NA	219 056 £
Koszty terapii chelatującej żelazo	NA	5 157 £
Koszty RBCT	NA	57 507 £
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	NA	2 126 £
Koszty całkowite	NA	326 021 £
Koszty inkrementalne	NA	-

NA – dane niedostępne (ang. *not available*)

Tabela 96.
Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania MMB vs BAT w populacji JAK-exp na podst. analizy NICE [10]

Kategoria wyników	MMB	BAT
Koszty całkowite	NA	NA
LY całkowite	3,819	3,355
QALY całkowite	2,408	2,062
Koszty inkrementalne	NA	-
LY inkrementalne	0,464	-
QALY inkrementalne	0,346	-
ICER	Dominuje	-
ICUR	Dominuje	-

NA – dane niedostępne (ang. *not available*)

W piśmie nr OT.423.1.80.2024.2.BLu wskazano także dwie rekomendacje zagranicznych agencji HTA dla MMB opublikowane po dacie złożenia wniosku – rekomendację australijską [48] oraz kanadyjską [49]. W dokumentach *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) nie przedstawiono wyników analizy ekonomicznej. Z kolei w rekomendacji *Canada's Drug Agency* (CDA) przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania MMB vs RUX w populacji JAK-naive oraz MMB vs BAT w populacji JAK-exp. Populację docelową stanowili dorośli pacjenci z mielofibrozą pierwotną i wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej uprzednio nieleczeni / leczeni inhibitorem JAK (populacja JAK-naive / JAK-exp). Obliczenia przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (33-letnim) z wykorzystaniem modelu Markowa z perspektywy płatnika publicznego. Nie podano natomiast danych w zakresie długości cyklu oraz zastosowanej stopy dyskontowej. Skuteczność i bezpieczeństwo interwencji określono na podstawie badań SIMPLIFY-1 oraz SIMPLIFY-2 odpowiednio dla populacji JAKi-naive i JAKi-exp. Dodatkowo wykorzystano wyniki badania MOMENTUM w zakresie bezpieczeństwa dla obu populacji. Nie przedstawiono źródła danych w zakresie użyteczności wykorzystanych w obliczeniach.

Tabela 97.
Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania MMB vs RUX oraz MMB vs BAT na podst. rekomendacji CDA [49]

Kategoria wyników	Porównanie MMB vs RUX (populacja JAK-naive)	Porównanie MMB vs BAT (populacja JAK-exp)
Koszty inkrementalne	23 841 \$	30 087 \$
QALY inkrementalne	0,097	0,092
ICUR	245 628 \$	327 295 \$

NA – dane niedostępne (ang. *not available*)

Różnica QALY dla porównania MMB vs RUX w populacji JAK-naive w horyzoncie dożywotnym określona w przytoczonej analizie wynosi 0,097 QALY, natomiast różnica QALY dla tego samego porównania i horyzontu czasowego wyznaczona w ramach niniejszej analizy wynosi ██████████. Stopień szczegółowości opisu obliczeń przedstawiony w rekomendacji CDA jest niewystarczający do wskazania potencjalnych przyczyn zidentyfikowanej różnicy między wynikami porównywanych analiz.

6.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych.

W wyniku przeszukania bazy Pubmed oraz zasobów Internetu nie zidentyfikowano badań, które pozwoliłyby na ocenę zgodności wyników modelu dla MMB z danymi empirycznymi. Jest to związane z niedawną rejestracją leku, mającą miejsce we wrześniu 2023 w FDA oraz w styczniu 2024 w EMA [50, 51].

W przypadku RUX odnaleziono 3 publikacje raportujące długookresowe wyniki w zakresie OS:

- Koschmieder 2023 [52],
- Verstovsek 2022a [53] oraz
- Verstovsek 2017 [54].

Publikacja Koschmieder 2023 [52] raportuje wyniki prospektywnego badania IV fazy – JAKoMo. W latach 2012–2019 do badania włączono 928 pacjentów (uprzednio nieleczonych i leczonych inhibitorami JAK) ze 122 niemieckich ośrodków. Dane przedstawione w publikacji Koschmieder 2023 dotyczą wyłącznie populacji pacjentów JAK-naive. Dawkowanie RUX stosowane w badaniu było zgodnie z ChPL. Mediana wieku pacjentów wynosiła 73 lata, 16,5% miało ECOG \geq 2, 48,5% pacjentów było zależnych od transfuzji krwinek czerwonych. Do badania włączano również pacjentów z niskim ryzykiem IPSS (pacjenci z ryzykiem pośrednim - 2 i wysokim stanowili 63,9% pacjentów) lub bez wyczuwalnej w badaniu palpacyjnym splenomegalii. Oszacowane w badaniu przeżycie 2-letnie dla całej badanej kohorty wyniosło 81,2%. Ponadto określono, że przeżycie zależy od wyników IPSS – u pacjentów z niskim ryzykiem wyniosło 79,6%, a dla pacjentów z ryzykiem pośrednim - 1, pośrednim - 2 oraz wysokim wyniosło odpowiednio 91,1%, 80,7% i 73,5%. Na potrzeby walidacji wyników modelu

wykorzystano dane wszystkich pacjentów objętych badaniem sczytane z wykresu przy pomocy programu CurveSnap.

Celem badania Verstovsek 2022a [53] była ocena rzeczywistego wpływu RUX na przeżycie pacjentów z MF. W tym celu wykorzystano dane medyczne pacjentów, u których w bazie *Medicare Fee-for-Service* raportowano rozliczenie co najmniej 1 świadczenia szpitalnego lub co najmniej 2 świadczeń ambulatoryjnych z rozpoznaniem MF w latach 2010-2017. Pacjenci zakwalifikowani do badania to chorzy w wieku ≥ 65 lat z ryzyko pośrednim - 1 lub wyższym. Pacjentów stratyfikowano do 3 grup na podstawie statusu zatwierdzenia RUX w momencie diagnozy i ekspozycji na RUX:

- zdiagnozowani przed zatwierdzeniem RUX, nieleczeni RUX (grupa A),
- zdiagnozowani po zatwierdzeniu RUX, nieleczeni RUX (grupa B),
- zdiagnozowani po zatwierdzeniu RUX, leczeni RUX (grupa C).

Przeżycie roczne w grupie A oszacowano na 55,6%, zaś w grupach B oraz C odpowiednio 72,5% oraz 82,3%. Mediana OS nie została osiągnięta w grupie C, natomiast w grupach A i B wynosiła odpowiednio 13,2 i 44,4 miesiąca. Na potrzeby walidacji wyników modelu wykorzystano dane dla grupy C sczytane z wykresu dostępnego w omawianej publikacji przy pomocy programu CurveSnap.

W publikacji Verstovsek 2017 [54] przedstawiono wyniki analizy 5-letnich danych zebranych w ramach badań klinicznych III fazy – COMFORT-I oraz COMFORT-II. Pacjenci kwalifikujący się do badania to dorośli chorzy z ryzykiem pośrednim - 2 lub wysokim i MF pierwotną lub wtórną. Przeżycie całkowite (drugorzędowy punkt końcowy w obu badaniach) oceniano na podstawie danych dla pacjentów z populacji ITT przydzielonych losowo do ramienia RUX i do ramienia komparatora. OS oceniono także w podgrupach stratyfikowanych według występowania niedokrwistości w momencie rozpoczęcia leczenia i statusu transfuzji w 24. tygodniu (pacjentów niezależnych od transfuzji (TI) określono jako pacjentów niewymagających RBCT oraz ze stężeniem Hgb ≥ 8 g/dl w trakcie tygodni 13 do 24). Na potrzeby walidacji wyników modelu wykorzystano dane dla pacjentów z anemią z podziałem względem statusu transfuzji w 24 tygodniu leczenia sczytane z wykresu dostępnego w omawianej publikacji przy pomocy programu CurveSnap.

Tabela 98.
Zestawienie wyników dotyczących OS u pacjentów leczonych z zastosowaniem RUX z wynikami uzyskanymi w modelu wykorzystanym w niniejszej analizie

Parametr	Koschmieder 2023 [52]	Verstovsek 2022a [53]	Verstovsek 2017 [54]		Model	
Populacja	Mediana wieku: 73 lata, 48,5% pacjentów TD, ryzyko niskie do wysokiego	Mediana wieku: 75 lat, ryzyko pośrednie-1 do wysokiego	Dorośli, ryzyko pośrednie-2 lub wysokie oraz anemia*		Średnia wieku: 65 lat, ryzyko pośrednie-2 lub wysokie, Hgb <10 g/dl	
			TI w 24 tyg.	non-TI w 24 tyg.		
OS	1 rok	91,9%	82,3%	96,1%	93,3%	■
	2 lata	81,2%	76,1%	81,4%	82,6%	■
	3 lata	73,4%	73,9%	61,2%	70,2%	■
	4 lata	-	66,8%	61,2%	49,9%	■

Parametr	Koschmieder 2023 [52]	Verstovsek 2022a [53]	Verstovsek 2017 [54]		Model
5 lat	-	60,8%	45,9%	34,7%	■
6 lat	-	60,8%	-	-	■
Mediana OS	Nie osiągnięto	Nie osiągnięto	4,7 roku	3,8 roku	■

* Zdefiniowana jako konieczność przetoczeń krwinek czerwonych w ciągu 12 tyg. przed rozpoczęciem leczenia lub początkowe stężenie Hgb <10 g/dl

Na podstawie danych przedstawionych w powyższej tabeli można stwierdzić, że wyniki dotyczące przeżycia rocznego, 2-letniego oraz 3-letniego są względnie spójne między wszystkimi źródłami.

Biorąc pod uwagę wyniki zestawione powyżej przeprowadzone modelowanie wyników w zakresie OS uznano za poprawne.

7. Podsumowanie i wnioski

7.1. Porównanie MMB vs RUX

WYNIKI ZDROWOTNE

[Redacted text block]

WYNIKI EKONOMICZNE

Perspektywa NFZ

[Redacted text block]

Perspektywa NFZ + pacjent

[Redacted text block]

7.2. Porównanie MMB vs FED

WYNIKI ZDROWOTNE

[Redacted text]

WYNIKI EKONOMICZNE

Perspektywa NFZ

[Redacted text]

Perspektywa NFZ + pacjent

[Redacted text]

7.3. Porównanie MMB vs BAT

[Redacted text]

7.4. Wnioski końcowe

Porównanie momelotynibu z ruksolitynibem w populacji pacjentów JAK-naive wskazuje, iż momelotynib jest interwencją lepszą i droższą od ruksolitynibu. Wyznaczony inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności jest wyższy od przyjętego progu opłacalności. Jednocześnie wyznaczona cena progowa jest niższa od wnioskowanej ceny momelotynibu.

Wyznaczony współczynnik kosztów-użyteczności dla momelotynibu jest niższy od wartości współczynnika kosztów-użyteczności dla fedratynibu niezależnie od rozważanej populacji pacjentów.

Współczynnik kosztów-użyteczności dla momelotynibu jest wyższy od wartości współczynników kosztów-użyteczności dla leków stosowanych w ramach BAT. Interpretując wyniki analizy dla tego porównania należy mieć na uwadze, że leki możliwe do stosowania w ramach BAT należą do terapii o bardzo niskim koszcie stosowania przy jednocześnie nieudowodnionej i potencjalnie niezadowalającej skuteczności terapeutycznej.

Finansowanie MMB ze środków publicznych spowoduje zwiększenie liczby opcji terapeutycznych dostępnych dla pacjentów o różnych potrzebach terapeutycznych wynikających różnorodności fenotypów MF i będzie stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną pacjentów z MF manifestującą się występowaniem anemii, u których możliwości stosowania inhibitorów JAK aktualnie finansowanych ze środków publicznych są istotnie ograniczone. Lek ten zapewnia korzyści w zakresie objawów choroby, nie powoduje anemii dzięki odrębnemu mechanizmowi działania, a nawet zwiększa niezależność pacjentów od transfuzji krwinek czerwonych. Efekty te przekładają się zarówno na poprawę jakości życia pacjentów, jak i na zmniejszenie zużycia preparatów i świadczeń związanych z leczeniem anemii w populacji docelowej.

8. Ograniczenia

- Koszty komparatorów przyjęto na podstawie danych sprzedażowych NFZ oraz odnalezionych przetargów na zakup leków. Nie jest pewne, czy dane te pokazują w pełni realny koszt stosowania poszczególnych terapii. W rzeczywistości koszty te, po uwzględnieniu wszystkich ewentualnych rabatów i zasad umów podziału ryzyka, mogą być inne.

PORÓWNANIE MMB VS RUX

- Obliczenia analizy przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego. Wszelkie ograniczenia oryginalnego modelu wynikające np. z jego struktury czy też przyjmowanych upraszczających założeń, stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- Efektywność porównywanych interwencji w zakresie prawdopodobieństw przejść między stanami zdrowia w modelu, przeżycia całkowitego oraz czasu do przerwania leczenia określono na podstawie danych z badania klinicznego SIMPLIFY-1. W związku z tym przeprowadzenie modelowania w dożywotnim horyzoncie wymagało ekstrapolacji danych, której główne ograniczenia to:
 - W obliczeniach dotyczących OS przyjmuje się, zgodnie z założeniami oryginalnego modelu wspartymi konsultacjami z klinicystami, że po przekroczeniu 6 cykli (24 tygodni) śmiertelność pacjentów pozostających przy życiu jest zróżnicowana między pacjentami, którzy osiągnęli niezależność od transfuzji krwinek czerwonych a tymi którzy tej niezależności nie osiągnęli. W związku z tym, mimo że prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia nie są zróżnicowane między interwencjami powyżej 6. cyklu leczenia, zastosowana metodyka modelowania OS pośrednio zakłada utrzymywanie się efektów leczenia MMB w długim horyzoncie czasowym. Jednocześnie eksperci kliniczni, z którymi konsultowano się w tej sprawie podczas prac nad modelem globalnym, potwierdzili, że u pacjentów, którzy osiągnęli niezależność od przetoczeń, przewidywana długość życia jest większa porównaniu z pozostałymi pacjentami, a przyjęte założenia są uzasadnione klinicznie [5].
 - Ekstrapolacja krzywych TTD dla MMB opiera się na krzywych KM dla około 5 lat leczenia. Dopasowane krzywe parametryczne wskazują, że w przybliżeniu wszyscy pacjenci zaprzestali leczenia MMB po tym czasie. W przypadku TTD dla RUX ekstrapolacja opiera się na danych z 24 tygodni leczenia (po tym czasie pacjenci leczeni RUX zmieniali leczenie na MMB), zaś krzywe parametryczne otrzymane na podstawie danych z tego okresu wskazują, że pacjenci kontynuują leczenie RUX przez nawet 10 lat (po 5 latach leczenie RUX kontynuuje <5%). Tym samym istnieje ryzyko, że koszty terapii RUX wyznaczone w analizie mogą być przeszacowane. Jednocześnie, należy zauważyć, że w obliczeniach nie różnicuje się leków stosowanych w ramach kolejnych linii leczenia po przerwaniu MMB i RUX – zakłada się, że w ramach kolejnych

linii leczenia pacjenci przyjmują leki wymieniane w ramach najlepszej dostępnej terapii, która nie obejmuje leczenia z zastosowaniem FED. Tymczasem po przerwaniu leczenia RUX program lekowy B.81 dopuszcza kontynuowanie leczenia w programie z zastosowaniem FED. Mając na uwadze zbliżone koszty dzienne obu terapii (RUX: 328,59 zł vs FED: 327,82 zł), wydaje się że opisane ograniczenie ekstrapolacji krzywej TTD dla RUX nie wpływa istotnie na koszty całkowite oszacowane w ramieniu komparatora.

- Z uwagi na brak dostępu do danych pacjenckich, które umożliwiły wyznaczenie użyteczności na podstawie polskich norm użyteczności, użyteczności stanów zdrowia zaimplementowane w modelu globalnym i wykorzystane w analizie zostały wyznaczone w oparciu o brytyjskie normy użyteczności.
- Dawkowanie RUX zostało określone na 2 tabletki w dawce 10, 15 lub 20 mg, tj. z zakresu dawek nieodróżnicowanych cenowo. Tym samym w obliczeniach nie uwzględniono stosowania skrajnych dawek RUX – 10 mg dziennie (2 razy dziennie 1 tabletka po 5 mg) oraz 50 mg (2 razy dziennie zestaw 2 tabletek: 1 tabletka po 20 mg oraz 1 tabletka po 5 mg). Dzienny koszt stosowania tych dawek różni się od kosztu uwzględnionego w obliczeniach analizy podstawowej. W przypadku dawki 10 mg na dobę koszt dzienny stanowi połowę kosztu dawek z zakresu 20-40 mg, natomiast koszt dawki 50 mg na dobę jest 1,5 raza wyższy od kosztu uwzględnionego w obliczeniach. Oznacza to, że koszty leczenia dwóch pacjentów stosujących skrajne dawki RUX odpowiadają kosztom leczenia dwóch pacjentów stosujących dawki z zakresu 20-40 mg. Założenie to znajduje odzwierciedlenie wyłącznie w przypadku, gdy liczba pacjentów stosujących najniższą i najwyższą z zalecanych dawek jest taka sama. Jednocześnie należy zauważyć, że zgodnie z opiniami eksperckimi przedstawionymi w AE Inrebic 2021 [29] skrajne dawki RUX są w polskiej praktyce klinicznej stosowane rzadko, w związku z czym potencjalne różnice w kosztach terapii są pomijalne. Zgodnie z powyższym przyjęte w analizie upraszczające założenie, że chociaż dla poszczególnych chorych koszt RUX może się różnić, to w pełnej populacji będzie on względnie stały, należy uznać za zasadne. Niemniej jednak z uwagi na silnie zindywidualizowany przebieg leczenia u pacjentów z MF, rzeczywiste dawkowanie RUX wśród pacjentów z populacji docelowej może być inne od uwzględnionego w obliczeniach.

PORÓWNANIE MMB VS FED

- W analizie nie przeprowadzono długoterminowego modelowania kosztów i efektów zdrowotnych. W ramach oceny efektów zdrowotnych dla poszczególnych interwencji zestawiono tabelarycznie wyniki uzyskane w badaniach klinicznych oraz obliczono liczbę QALY w wybranym horyzoncie czasowym, przypisując dla każdej interwencji taką samą wartość użyteczności. W ramach analizy kosztów przeprowadzono uproszczone obliczenia w zakresie kosztów leków, terapii wspomagającej stosowanej podczas leczenia FED oraz terapii chelatującej żelazo i transfuzji krwinek czerwonych w rocznym horyzoncie czasowym. W obliczeniach nie uwzględniono możliwości przerywania lub zmiany terapii na inną, nie uwzględniono również śmiertelności.

- W badaniach dla FED nie raportowano danych dotyczących zużycia zasobów w zakresie chelatacji żelaza i RBCT. W związku z tym, biorąc pod uwagę że zarówno FED, jak i RUX są postrzegane jako leki, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia anemii [2], zużycie zasobów w tym zakresie u pacjentów leczonych FED określono na podstawie danych z badania SIMPLIFY-1 dla RUX.
- Z uwagi na uproszczony charakter obliczeń dla porównania MMB vs FED i brak danych umożliwiających określenie zużycia zasobów w zakresie RBCT w ramieniu FED, kalkulacje przeprowadzone z perspektywy płatnika publicznego nie są zróżnicowane względem populacji JAK-naive i JAK-exp., a różnice w kosztach oszacowanych z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów wynikają wyłącznie z różnic w charakterystyce pacjentów z tych populacji.
- Zidentyfikowane dane dotyczące dawkowania FED są istotnie ograniczone, w szczególności brak jest możliwości określenia dawki FED stosowanej wśród pacjentów z MF objawiającą się anemią. W związku z tym dawkowanie leków dla porównania MMB vs FED określono bezpośrednio na podstawie dawek zalecanych w odpowiednich ChPL. Biorąc pod uwagę, że przyjęcie takiego założenia jest obarczone niepewnością, dawkowanie FED zostało możliwie szeroko testowane w ramach analizy wrażliwości (rozdz. 3.7.2).

9. Dyskusja

Celem niniejszej analizy jest ocena opłacalności terapii MMB w leczeniu dorosłych z MF i umiarkowaną do ciężkiej anemią w ramach PrL B.81. Zgodnie z zapisami proponowanego PrL do leczenia z zastosowaniem MMB kwalifikować będą się pacjenci z anemią (zdefiniowaną poprzez stężenie Hbg < 10g/dl) oraz pośrednim-1, pośrednim-2 lub wysokim ryzykiem progresji choroby.

Aktualnie PrL B.81 obejmuje leczenie pacjentów z ryzykiem pośrednim-2 lub wysokim i umożliwia zastosowanie RUX w terapii pacjentów JAK-naive oraz FED zarówno u pacjentów JAK-naive, jak i JAK-exp. Pacjenci z ryzykiem pośrednim-1 obecnie nie mają dostępu do leczenia z zastosowaniem inhibitorów JAK refundowanych w ramach PrL B.81. Biorąc pod uwagę, że stan pacjentów przerywających leczenie RUX będzie najpewniej kwalifikował ich do grupy ryzyka pośredniego-2 lub wysokiego, pacjenci z ryzykiem pośrednim-1 kwalifikowani będą do leczenia MMB wyłącznie w ramach 1. linii w PrL (populacja JAK-naive). Możliwości leczenia mielofibrozy w tej podgrupie pacjentów ograniczają się do leków cytoredukcyjnych stosowanych w ramach tzw. BAT. W ramach przeprowadzonej analizy klinicznej [2] nie odnaleziono badań randomizowanych potwierdzających skuteczność leków cytoredukcyjnych stosowanych w ramach BAT w leczeniu mielofibrozy. Brak jest także badań dla nowych cząsteczek w populacji pacjentów JAK-naive z ryzykiem pośrednim-1, w których w grupie kontrolnej stosowano by BAT. W związku z tym, nie ma możliwości przeprowadzenia porównania MMB vs BAT w tej podgrupie pacjentów, a analizę w tym zakresie ograniczono wyłącznie do zestawienia miesięcznych kosztów terapii poszczególnymi interwencjami.

W celu oceny opłacalności MMB w porównaniu z RUX wykorzystano model uzyskany od Zamawiającego. Każdy model stanowi uproszczenie rzeczywistości, a jego rzetelność zależy w głównej mierze od danych, na podstawie których został zbudowany. Analiza dla tego porównania została przeprowadzona w oparciu o wyniki wielośrodkowego badania klinicznego SIMPLIFY-1 bezpośrednio porównującego MMB względem RUX, a zatem w oparciu o dowody najwyższej jakości. W obliczeniach wykorzystano szczegółowe dane w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa określone dla podgrupy pacjentów ze stężeniem Hbg < 10g/dl oraz ryzykiem pośrednim-2 lub wysokim, tj. w populacji maksymalnie zbliżonej do populacji aktualnie leczonej RUX w PrL B.81. W celu określenia długoterminowych efektów konieczne było oszacowanie prawdopodobieństw przejść między stanami zdrowia w modelu poza horyzontem czasowym badania oraz ekstrapolacja oraz krzywych OS i TTD przeprowadzona z zastosowaniem standardowych metod statystycznych i oceny wizualnej.

Komentarza wymagać może także sam wybór techniki analitycznej dla porównania MMB vs RUX. We wniosku refundacyjnym dla MMB w leczeniu pacjentów z mielofibrozą z umiarkowaną do ciężkiej anemią przedłożonym w NICE, analizę ekonomiczną dla porównania MMB vs RUX w populacji JAK-naive przeprowadzono w formie porównania kosztów [55]. W uzasadnieniu podano, że badanie

SIMPLIFY-1 zostało zaprojektowane na testowanie hipotezy *non-inferiority* w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych, a jego wyniki potwierdzają porównywalny do RUX wpływ MMB na redukcję objętości śledziony, wskazując jednocześnie na brak spełnienia hipotezy *non-inferiority* w zmniejszeniu nasilenia objawów choroby. Należy jednak zauważyć, że jednym z kluczowych efektów leczenia w populacji pacjentów z MF objawiającą się występowaniem anemii jest uzyskanie niezależności od transfuzji krwinek czerwonych. W szczególności istnieją przesłanki do stwierdzenia, że utrzymanie lub osiągnięcie niezależności od transfuzji krwinek czerwonych jest powiązane z poprawą OS [2]. Należy zauważyć, że również eksperci kliniczni biorący udział w pracach dotyczących oceny opłacalności MMB toczących się w NICE podkreślali korzystne wyniki MMB względem RUX, biorąc pod uwagę wszystkie kluczowe punkty końcowe w badaniu SIMPLIFY-1 i poddając w wątpliwość zasadność przeprowadzenia analizy w formie porównania kosztów [55]. W związku z powyższym wybór techniki analitycznej dla porównania MMB vs RUX w niniejszej analizie należy uznać za właściwy. Jednocześnie należy podkreślić, że analiza minimalizacji kosztów jest szczególnym przypadkiem analizy kosztów-użyteczności, w którym zakładany jest brak różnic w efektywnościach terapii, w związku z czym przeprowadzenie analizy CUA w każdym przypadku można uznać za uzasadnione.

Głównym ograniczeniem oceny opłacalności MMB w porównaniu z FED jest brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego, a nawet pośredniego porównywanych interwencji. W związku z czym w ramach oceny konsekwencji zdrowotnych zestawiono w sposób tabelaryczny efekty zdrowotne dotyczące zmniejszenia objętości śledziony i nasilenia objawów choroby oraz oszacowano oczekiwaną wartość QALY dla porównywanych interwencji. Oszacowanie kosztów przeprowadzono w ograniczonym zakresie, bez szczegółowego modelowania i w stosunkowo krótkim, rocznym horyzoncie czasowym. Należy jednak zauważyć, że przyjęta metodyka obliczeń stanowi kompromis między uchwyceniem istotnych różnic między porównywanymi interwencjami, przy jednoczesnej minimalizacji niepewności związanych z koniecznością przyjmowania kolejnych założeń wynikających z ograniczeń dostępnych danych. W związku z tym w obliczeniach, poza kosztami leków i leczenia wspomagającego stosowanego podczas leczenia z zastosowaniem FED, uwzględniono wyłącznie koszty związane z występowaniem anemii, tj. koszty przetoczeń krwinek czerwonych oraz koszty terapii chelatującej żelazo. Zgodnie z wynikami analizy klinicznej [2] istotnie ograniczone dane dotyczące zależności od transfuzji krwinek czerwonych raportowane w badaniach dla FED nie pozwalają na porównanie analizowanych interwencji w tym zakresie. W szczególności w badaniach dla FED nie raportowano danych w zakresie zużycia jednostek krwinek czerwonych, które umożliwiłyby na zasilenie obliczeń w ramieniu FED. Jednocześnie wyniki porównania pośredniego wskazują, że w obu rozważanych populacjach stosowanie MMB w porównaniu z FED wiązało się z istotną redukcją ryzyka wystąpienia anemii, w tym anemii ≥ 3 stopnia [2]. Biorąc pod uwagę, że konieczność przetoczeń krwinek czerwonych w MF związana jest właśnie z występowaniem anemii, w obliczeniach zdecydowano się na uwzględnianie wpływu MMB w tym zakresie na oszacowania kosztów leczenia pacjentów z populacji docelowej dla tego porównania.

Szerokie omówienie ograniczeń przeprowadzonej analizy nie powinno przesłonić jednak podstawowych wniosków z niej płynących. W analizie klinicznej wykazano istotną statystycznie przewagę MMB nad RUX w zakresie uzyskania niezależności od transfuzji krwinek czerwonych, przy braku istotnych różnic pomiędzy interwencjami w redukcji objętości śledziony oraz w zmniejszeniu nasilenia pozostałych objawów choroby. Ponadto mimo braku możliwości wnioskowania o przewadze MMB nad FED w zakresie skuteczności leczenia, wyniki porównania pośredniego w zakresie profilu bezpieczeństwa wskazują na korzyści stosowania MMB związane ze istotnym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia anemii.

Finansowanie MMB ze środków publicznych spowoduje zwiększenie liczby opcji terapeutycznych dostępnych dla pacjentów o różnych potrzebach terapeutycznych wynikających różnorodności fenotypów MF i będzie stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną pacjentów z MF manifestującą się występowaniem anemii, u których możliwości stosowania inhibitorów JAK aktualnie finansowanych ze środków publicznych są istotnie ograniczone. Lek ten zapewnia korzyści w zakresie objawów choroby, nie powoduje anemii dzięki odrębnemu mechanizmowi działania, a nawet zwiększa niezależność pacjentów od transfuzji krwinek czerwonych. Efekty te przekładają się zarówno na poprawę jakości życia pacjentów, jak i na zmniejszenie zużycia preparatów i świadczeń związanych z leczeniem anemii w populacji docelowej.

10. Bibliografia

1. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Mometolynib (Omjjara®) we wskazaniu związanym z leczeniem mielofibrozy pierwotnej i wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej. HTAC 2024.
2. ██████████ Analiza kliniczna. Mometolynib (Omjjara®) w leczeniu pacjentów z mielofibrozą pierwotną lub wtórną. HTAC 2024.
3. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych. Wersja 3.0. Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf.
4. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230002345/O/D20232345.pdf>.
5. (2023) Technical report. Cost-effectiveness model for momelotinib for the treatment of myelofibrosis. Version 3.0.
6. (2022) Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4231.56.2021. Wniosek o objęcie refundacją leku Inrebic (fedratynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD 10: D47.1)”. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/162/AWA/AWAInrebic%20BIP.pdf.
7. Golicki D. (2021) General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Pol Arch Intern Med* 131(5):484–486.
8. GUS. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2023 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019–2021. Dostęp: <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2019-2021-na-pozymie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,10.html>.
9. Mesa RA, Kiladjan J-J, Catalano JV, Devos T, Egyed M, Hellmann A, McLornan D, Shimoda K, Winton EF, Deng W, Dubowy RL, Maltzman JD, Cervantes F, Gotlib J. (2017) SIMPLIFY-1: A Phase III Randomized Trial of Momelotinib Versus Ruxolitinib in Janus Kinase Inhibitor-Naïve Patients With Myelofibrosis. *J Clin Oncol* 35(34):3844–3850.
10. Momelotinib for treating myelofibrosis-related splenomegaly or symptoms. Committee Papers. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11064/documents/committee-papers>.
11. Cost-Effectiveness Model for Momelotinib in the treatment of myelofibrosis in JAKi naïve or JAKi experienced patients (v5.0). FIECON 2023.
12. GUS. Trwanie życia w 2023 roku. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2023-roku,2,18.html>.
13. Hernández Alava M, Pudney S, Wailoo A. (2022) Estimating EQ-5D by age and sex for the UK: Report by the Decision Support Unit. Dostęp: <https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/methods-development/estimating-eq-5d>.
14. Liu T, Purser M, Gong CL, Elsea D, Niehoff N, Dlotko E, Migliaccio-Walle K, Samyshkin Y. Cost Effectiveness of Momelotinib Vs Other Treatments for Myelofibrosis from a US Payer Perspective. *ISPOR 2024*; 5 maj 2024; Atlanta, GA, USA. .
15. Asciminib for treating chronic myeloid leukaemia after 2 or more tyrosine kinase inhibitors [ID3813]. Committee Papers. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta813/evidence/committee-papers-pdf-11186296957>.
16. Fedratinib for disease-related splenomegaly and symptoms in myelofibrosis [ID1501]. Committee Papers. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta756/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-10895907421>.
17. Mesa RA, Schaap N, Vannucchi AM, Kiladjan J-J, Passamonti F, Zweegman S, Talpaz M, Verstovsek S, Rose S, Abraham P, Lord-Bessen J, Tang D, Guo S, Ye X, Harrison CN. (2021) Patient-reported Effects of Fedratinib, an Oral, Selective Inhibitor of Janus Kinase 2, on Myelofibrosis-related Symptoms and Health-related Quality of Life in the Randomized, Placebo-controlled, Phase III JAKARTA Trial. *Hemasphere* 5(5):e553.
18. Analiza ekonomiczna. Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/135/AW/135_AW_3_OT-4351-22_Jakavi_mielofibroza_2016.07.21.pdf.
19. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Omjjara, momelotynib. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/omjjara-epar-product-information_pl.pdf.

20. Mesa R, Harrison C, Oh ST, Gerds AT, Gupta V, Catalano J, Cervantes F, Devos T, Hus M, Kiladjian J-J, Lech-Maranda E, McLornan D, Vannucchi AM, Platzbecker U, Huang M, i in. (2022) Overall survival in the SIMPLIFY-1 and SIMPLIFY-2 phase 3 trials of momelotinib in patients with myelofibrosis. *Leukemia* 36(9):2261–2268.
21. Statystyki NFZ. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/>.
22. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/>.
23. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Jakavi, ruksolitynib. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/jakavi-epar-product-information_pl.pdf.
24. Harrison CN, Mesa R, Talpaz M, Al-Ali HK, Xicoy B, Passamonti F, Palandri F, Benevolo G, Vannucchi AM, Mediavilla C, Iurlo A, Kim I, Rose S, Brown P, Hernandez C, i in. (2024) Efficacy and safety of fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (FREEDOM2): results from a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol* S2352-3026(24)00212–6.
25. Passamonti F, Heidel FH, Parikh RC, Ajmera M, Tang D, Nadal JA, Davis KL, Abraham P. (2022) Real-world clinical outcomes of patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib: a medical record review. *Future Oncol* 18(18):2217–2231.
26. Verstovsek S, Yu J, Bland E, Schuler T, Cordaro T, Braunstein E. (2022) Real-World Use of Ruxolitinib in Patients with Myelofibrosis Who Had Anemia or Thrombocytopenia at US Community Practices. *Blood* 140(Supplement 1):8131–8132.
27. Mascarenhas J, Harrison C, Schuler TA, Liassou D, Garretson M, Miller TA, Mahadevan S, McBride A, Tang D, DeGutis IS, Abraham P, Kish J, Feinberg BA, Gerds AT. (2024) Real-World Use of Fedratinib for Myelofibrosis Following Prior Ruxolitinib Failure: Patient Characteristics, Treatment Patterns, and Clinical Outcomes. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 24(2):122–132.
28. Góra-Tybor J, Golos A, Mikulski D, Helbig G, Sacha T, Lewandowski K, Niesiołowska-Krężel J, Bieniaszewska M, Wysogład H, Grzybowska-Izydorzyc O, Seferyńska I, Sobas M, Czyżewska M, Michalska A, Sawicki W, i in. (2023) Analysis of Predictive Factors for Early Response to Ruxolitinib in 320 Patients with Myelofibrosis From the Polish Adult Leukemia Group (PALG) Registry. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 23(1):e19–e26.
29. (2021) Analiza ekonomiczna. Inrebic® (fedratynib) w leczeniu dorosłych chorych z mielofibrozą pierwotną oraz mielofibrozą wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/162/AW/162_AW_4231_56_2021_Inrebic%20AE.pdf.
30. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Inrebic, fedratynib. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/inrebic-epar-product-information_pl.pdf.
31. Passamonti F, Lou Y, Chevli M, Abraham P. (2023) Real-world outcomes with fedratinib therapy in patients who discontinued ruxolitinib for primary myelofibrosis. *Future Oncol* 20(17):1165–1174.
32. (2021) Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Inrebic® (fedratynib) w leczeniu dorosłych chorych z mielofibrozą pierwotną oraz mielofibrozą wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/162/AW/162_AW_4231_56_2021_Inrebic%20BIA.pdf.
33. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, Kiladjian J-J, Jourdan E, Silver RT, Schouten HC, Passamonti F, Zweegman S, Talpaz M, Verstovsek S, Rose S, Shen J, Berry T, Brownstein C, i in. (2020) Fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib: An updated analysis of the JAKARTA2 study using stringent criteria for ruxolitinib failure. *Am J Hematol* 95(6):594–603.
34. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Myleran, busulfan. Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/>.
35. Ianotto J-C, Boyer-Perrard F, Gyan E, Laribi K, Cony-Makhoul P, Demory J-L, De Renzis B, Dosquet C, Rey J, Roy L, Dupriez B, Knoop L, Legros L, Malou M, Hutin P, i in. (2013) Efficacy and safety of pegylated-interferon α -2a in myelofibrosis: a study by the FIM and GEM French cooperative groups. *Br J Haematol* 162(6):783–791.
36. Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2024 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8666.html>.
37. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-wrzesnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2024-r>.
38. Zarządzenie Nr 78/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 6 sierpnia 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43344/Zarządzenie-78_2024_DGL.
39. Gdzie po lek. Dostęp: <https://www.gdziepolek.pl/>.
40. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Atossa, ondasetron. Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>.
41. Zarządzenie Nr 76/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 sierpnia 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43336/Zarządzenie-76_2024_DGL.

42. Informator o umowach NFZ. Dostęp: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search>.
43. Zarządzenie Nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 marca 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1753/Zarządzenie-57_2023_DSOZ.
44. Dwilewicz-Trojaczek J, Waszczuk-Gajda A. (2016) Znaczenie terapii chelatującej u pacjentów z przeładowaniem żelaza w wyniku częstych transfuzji krwi. *Hematologia* 7(1):1–13.
45. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Exferana, deferazyroks. Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>.
46. Zarządzenie Nr 68/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 lipca 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43305/Zarządzenie-68_2024_DSOZ.
47. Zarządzenie Nr 54/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 maja 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43256/Zarządzenie-54_2024_DSOZ.
48. (2024) Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). MEETING OUTCOMES NOVEMBER 2024 PBAC MEETING. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2024-11/pbac-web-outcomes-11-2024.pdf>.
49. Reimbursement Recommendation (Draft): Momelotinib (OJJAARA). Dostęp: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0355-momelotinib_DRAFT_REC.pdf.
50. Komunikat prasowy - Ojjaara (momelotinib) zatwierdzony w USA jako pierwszy i jedyny lek wskazany dla pacjentów z mielofibrozą i anemią. GSK Dostęp: https://www.gsk.com/media/10546/mmb-fda-approval-press-release_sep-15.pdf.
51. Komunikat prasowy - Komisja Europejska zatwierdza lek Omjara (momelotinib). GSK Dostęp: https://www.gsk.com/media/10882/mmb-ec-authorisation-sea_final1-1.pdf.
52. Koschmieder S, Isfort S, Schulte C, Jacobasch L, Geer T, Reiser M, Koenigsmann M, Heinrich B, Wehmeyer J, Heyde E von der, Tesch H, Gröschl B, Bachhuber P, Großer S, Pahl HL. (2023) Real-world analysis of ruxolitinib in myelofibrosis: interim results focusing on patients who were naïve to JAK inhibitor therapy treated within the JAKoMo non-interventional, phase IV trial. *Ann Hematol* 102(12):3383–3399.
53. Verstovsek S, Parasuraman S, Yu J, Shah A, Kumar S, Xi A, Harrison C. (2022) Real-world survival of US patients with intermediate- to high-risk myelofibrosis: impact of ruxolitinib approval. *Ann Hematol* 101(1):131–137.
54. Verstovsek S, Gottlib J, Mesa RA, Vannucchi AM, Kiladjian J-J, Cervantes F, Harrison CN, Paquette R, Sun W, Naim A, Langmuir P, Dong T, Gopalakrishna P, Gupta V. (2017) Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses. *J Hematol Oncol* 10(1):156.
55. Momelotinib for treating myelofibrosis-related splenomegaly or symptoms. Final draft guidance. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11064/documents/674>.
56. Masarova L, Verstovsek S, Liu T, Rao S, Sajeev G, Fillbrunn M, Simpson R, Li W, Yang J, Lorier YL, Gorsh B, Signorovitch J. (2024) Transfusion-related cost offsets and time burden in patients with myelofibrosis on momelotinib vs. danazol from MOMENTUM. *Future Oncol* 1–12.
57. SMC. Momelotinib film coated tablet (Omjara®). Advice document SMC2636. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/8384/momelotinib-omjara-abb-final-may-2024-for-website.pdf>.
58. CADTH. Momelotinib. Reimbursement Review. Dostęp: <https://www.cadth.ca/momelotinib>.

11. Spis tabel, wykresów i rysunków

SPIS TABEL

Tabela 1.	Charakterystyka pacjentów uwzględniona w analizie	32
Tabela 2.	Średnia masa ciała pacjentów uwzględniona w analizie	33
Tabela 3.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (2023)	33
Tabela 4.	Macierze przejść między stanami zdrowia w modelu	37
Tabela 5.	Statystyki zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych OS – populacja TI (na podst. danych dla MMB).....	41
Tabela 6.	Statystyki zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych OS – populacja non-TI (na podst. danych dla MMB).....	42
Tabela 7.	Statystyki zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych OS – populacja JAK-naive ogółem (na podst. danych dla MMB).....	43
Tabela 8.	Podsumowanie założeń dotyczących modelowania OS.....	45
Tabela 9.	Statystyki zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych TTD – MMB	46
Tabela 10.	Statystyki zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych TTD – RUX.....	48
Tabela 11.	Podsumowanie założeń dotyczących modelowania TTD.....	50
Tabela 12.	Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych w populacji pacjentów z ryzykiem pośrednim - 2 / i wysokim stężeniem Hgb <10 g/dl w badaniu SIMPLIFY-1	51
Tabela 13.	Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych w populacji ITT w badaniu SIMPLIFY-1.....	51
Tabela 14.	Użyteczności stanów zdrowia na podstawie danych z badania SIMPLIFY-1 – analiza podstawowa	52
Tabela 15.	Użyteczności stanów zdrowia na podstawie danych z badania SIMPLIFY-2 – analiza wrażliwości.....	53
Tabela 16.	Spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych	53
Tabela 17.	Zestaw polskich norm użyteczności w populacji ogólnej oraz mnożnik dot. zmiany użyteczności związanej z wiekiem	54
Tabela 18.	Użyteczności stanu zdrowia pacjentów z MF – dane z badania JAKARTA.....	54
Tabela 19.	Użyteczność stanu zdrowia populacji docelowej dla porównania MMB vs FED.....	55
Tabela 20.	Udziały leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia na podst. badań SIMPLIFY	56
Tabela 21.	Udziały leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia na podst. opinii ekspertów dostępnych AWA Inrebic 2021	57
Tabela 22.	Udziały leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia - podsumowanie	57
Tabela 23.	Dawkowanie MMB na podst. badań SIMPLIFY [20].....	59
Tabela 24.	Średnia dawka MMB na podst. badań SIMPLIFY	60
Tabela 25.	Dawkowanie RUX na podst. badania SIMPLIFY-1 [20].....	61
Tabela 26.	Dawkowanie RUX w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej na podst. Passamonti 2022 [25].....	62
Tabela 27.	Dawkowanie RUX w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej na podst. Verstovsek 2022 [26].....	63
Tabela 28.	Dawkowanie RUX w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej na podst. Mascarenhas 2024 [27].....	64
Tabela 29.	Dawkowanie RUX w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej na podst. Góra-Tybor 2023 [28].....	65
Tabela 30.	Dawkowanie RUX w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – podsumowanie.....	65
Tabela 31.	Podsumowanie danych dotyczących średnich dawek dobowych FED w zidentyfikowanych źródłach danych	68
Tabela 32.	Dawkowanie leków uwzględnione w analizie	70
Tabela 33.	Dawkowanie leków stosowanych w ramach BAT.....	70

Tabela 34.	Zużycie zasobów w ramach monitorowania leczenia oraz terapii chelatującej na cykl	71
Tabela 35.	Średnia liczba jednostek krwinek czerwonych na cykl u pacjentów z ryzykiem pośrednim-2 / wysokim i stężeniem Hgb <10 g/dl w badaniu SIMPLIFY-1 w zależności od stanu zdrowia.....	72
Tabela 36.	Średnia liczba jednostek krwinek czerwonych na cykl w populacji ITT w badaniu SIMPLIFY-1 w zależności od stanu zdrowia – analiza wrażliwości, scenariusz R_3	72
Tabela 37.	Odsetek pacjentów wymagających terapii w zależności od stosowanej interwencji.....	73
Tabela 38.	Liczba jednostek krwinek czerwonych na cykl u pacjentów z ryzykiem pośrednim-2 / wysokim i stężeniem Hgb <10 g/dl w badaniu SIMPLIFY-1 w zależności od stosowanej interwencji	73
Tabela 39.	Liczba jednostek krwinek czerwonych na cykl w populacji ITT w badaniu SIMPLIFY-1 w zależności od stosowanej interwencji – analiza wrażliwości, scenariusz F_3a.....	73
Tabela 40.	Odsetek pacjentów wymagających terapii oraz liczba jednostek krwinek czerwonych na cykl w zależności od stosowanej interwencji – analiza wrażliwości, scenariusz F_3b	73
Tabela 41.	Koszt preparatu Omjara.....	74
Tabela 42.	Koszty FED i RUX na podstawie dostępnych źródeł danych.....	75
Tabela 43.	Koszt jednostkowy RUX i FED na podstawie sprawozdań z realizacji programów lekowych	75
Tabela 44.	Koszt jednostkowy kwasu acetylosalicylowego	77
Tabela 45.	Koszty jednostkowe leków wchodzących w skład BAT	77
Tabela 46.	Ceny preparatów zawierających witaminę B1 oraz koszt suplementacji tiaminy u pacjentów leczonych FED.....	78
Tabela 47.	Koszt leczenia przeciwwymiotnego u pacjentów leczonych FED	79
Tabela 48.	Wycena punktu dla produktu <i>Program lekowy - Leczenie chorych na nowotwory mieloproliferacyjne Ph (-)</i> w 2. połowie roku 2024.....	80
Tabela 49.	Koszty świadczeń dostępnych w PrL B.81	80
Tabela 50.	Koszty podania leków z PrL B.81	80
Tabela 51.	Wycena punktu dla produktu <i>Chemioterapia w warunkach ambulatoryjnych z zakresem skojarzonym</i> w 2. połowie roku 2024	81
Tabela 52.	Koszty świadczeń dotyczących chemioterapii	81
Tabela 53.	Koszty podania leków wchodzących w skład BAT	81
Tabela 54.	Ryczałty roczne za diagnostykę w PrL B.81	82
Tabela 55.	Koszty monitorowania bezpieczeństwa i skuteczności leczenia w PrL B.81	83
Tabela 56.	Wycena punktu dla zakresu <i>Świadczenia w zakresie hematologii</i> w 2. połowie roku 2024.....	84
Tabela 57.	Koszt badań krwi (świadczenie W12) oraz koszt wizyt.....	84
Tabela 58.	Koszt jednostkowy deferyzyroksu	85
Tabela 59.	Wycena punktu dla produktu <i>Hematologia – hospitalizacja</i> w 2 połowie roku 2024	86
Tabela 60.	Koszt jednostkowy RBCT	86
Tabela 61.	Koszty świadczeń w stanach zdrowia na cykl	86
Tabela 62.	Liczba hospitalizacji rozliczona z danym kodem listy kierunkowej w roku 2023	87
Tabela 63.	Średni koszt hospitalizacji związanej z leczeniem zdarzeń niepożądanych	88
Tabela 64.	Koszt hospitalizacji związanej z RBCT	89
Tabela 65.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych – podsumowanie.....	89
Tabela 66.	Koszty kolejnych linii leczenia na cykl	90
Tabela 67.	Średni koszt kolejnych linii leczenia na cykl uwzględniony w analizie	90
Tabela 68.	Wycena punktu dla świadczeń w opiece paliatywnej i hospicyjnej w roku 20204.....	91
Tabela 69.	Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie	92
Tabela 70.	Wyniki oceny klinicznej – MMB vs RUX	93
Tabela 71.	Wyniki analizy kosztów – MMB vs RUX, perspektywa NFZ, z RSS	93
Tabela 72.	Współczynnik ICUR – MMB vs RUX, perspektywa NFZ, z RSS	94
Tabela 73.	Ceny progowe (ceny zbytu netto) na podst. ICUR – MMB vs RUX, perspektywa NFZ, z RSS.....	94
Tabela 74.	Wyniki analizy kosztów – MMB vs RUX, perspektywa NFZ + pacjent, z RSS.....	94
Tabela 75.	Współczynnik ICUR – MMB vs RUX, perspektywa NFZ + pacjent, z RSS.....	95

Tabela 76.	Ceny progowe (ceny zbytu netto) na podst. ICUR – MMB vs RUX, perspektywa NFZ + pacjent, z RSS	95
Tabela 77.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – perspektywa NFZ, z RSS	96
Tabela 78.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – perspektywa NFZ + pacjent, z RSS	97
Tabela 79.	Zestawienie wyników zdrowotnych dla MMB i FED w populacji JAK-naive [2].....	98
Tabela 80.	Zestawienie wyników zdrowotnych dla MMB i FED w populacji JAK-exp [2].....	99
Tabela 81.	Wyniki oceny klinicznej – MMB vs FED.....	99
Tabela 82.	Wyniki analizy kosztów – MMB vs FED, perspektywa NFZ, z RSS.....	99
Tabela 83.	Współczynnik CUR– MMB vs FED, perspektywa NFZ, z RSS.....	100
Tabela 84.	Ceny progowe (ceny zbytu netto) – MMB vs FED, perspektywa NFZ, z RSS.....	100
Tabela 85.	Wyniki analizy kosztów – MMB vs FED, perspektywa NFZ + pacjent, z RSS	100
Tabela 86.	Współczynnik CUR– MMB vs FED, perspektywa NFZ + pacjent, z RSS	101
Tabela 87.	Ceny progowe (ceny zbytu netto) – MMB vs FED, perspektywa NFZ + pacjent, z RSS	101
Tabela 88.	Wyniki dla porównania MMB vs BAT (z uwzględnieniem RSS).....	102
Tabela 89.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości – MMB vs RUX.....	103
Tabela 90.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości – MMB vs FED	104
Tabela 91.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – MMB vs RUX, perspektywa NFZ, z RSS	105
Tabela 92.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – MMB vs RUX, perspektywa NFZ + pacjent, z RSS	106
Tabela 93.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – MMB vs FED, perspektywa NFZ, z RSS.....	108
Tabela 94.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – MMB vs FED, perspektywa NFZ + pacjent, z RSS	108
Tabela 95.	Wyniki porównania kosztów MMB oraz RUX w populacji JAK-naive na podst. analizy NICE [10].....	112
Tabela 96.	Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania MMB vs BAT w populacji JAK-exp na podst. analizy NICE [10].....	112
Tabela 97.	Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania MMB vs RUX oraz MMB vs BAT na podst. rekomendacji CDA [49].....	113
Tabela 98.	Zestawienie wyników dotyczących OS u pacjentów leczonych z zastosowaniem RUX z wynikami uzyskanymi w modelu wykorzystanym w niniejszej analizie.....	114
Tabela 97.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku	132
Tabela 98.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE	135
Tabela 99.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane.....	135
Tabela 100.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie ISPOR oraz na stronach zagranicznych agencji HTA.....	136
Tabela 101.	Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline	138
Tabela 102.	Dane refundacyjne RUX i FED w latach 2017-2023 ze sprawozdań z działalności NFZ	139
Tabela 103.	Dane refundacyjne RUX i FED w latach 2017-2022 ze <i>Statystyk NFZ</i>	140
Tabela 104.	Przeływ pacjentów leczonych RUX w programie B.81 w latach 2017-2022	141
Tabela 105.	Przeływ pacjentów leczonych FED w programie B.81 w roku 2022	143
Tabela 106.	Liczba dni terapii RUX / FED w latach 2017-2022.....	144
Tabela 109.	Oszacowanie dziennej dawki RUX / FED w PrL B.81 w latach 2017-2022	144
Tabela 108.	Wyniki analizy kosztów – MMB vs RUX, perspektywa NFZ, bez RSS	145
Tabela 109.	Współczynnik ICUR – MMB vs RUX, perspektywa NFZ, bez RSS	145
Tabela 110.	Ceny progowe (ceny zbytu netto) na podst. ICUR – MMB vs RUX, perspektywa NFZ, bez RSS.....	146
Tabela 111.	Wyniki analizy kosztów – MMB vs RUX, perspektywa NFZ + pacjent, bez RSS.....	146
Tabela 112.	Współczynnik ICUR – MMB vs RUX, perspektywa NFZ + pacjent, bez RSS.....	146
Tabela 113.	Ceny progowe (ceny zbytu netto) na podst. ICUR – MMB vs RUX, perspektywa NFZ + pacjent, bez RSS	146
Tabela 114.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – perspektywa NFZ, bez RSS.....	147

Tabela 115. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – perspektywa NFZ + pacjent, bez RSS	149
Tabela 116. Wyniki analizy kosztów – MMB vs FED, perspektywa NFZ, bez RSS.....	150
Tabela 117. Współczynnik CUR i CER – MMB vs RUX, perspektywa NFZ, bez RSS.....	150
Tabela 118. Ceny progowe (ceny zbytu netto) – MMB vs RUX, perspektywa NFZ, bez RSS	151
Tabela 119. Wyniki analizy kosztów – MMB vs FED, perspektywa NFZ + pacjent, bez RSS	151
Tabela 120. Współczynnik CUR i CER – MMB vs RUX, perspektywa NFZ + pacjent, bez RSS	151
Tabela 121. Ceny progowe (ceny zbytu netto) – MMB vs RUX, perspektywa NFZ + pacjent, bez RSS.....	152
Tabela 122. Wyniki dla porównania MMB vs BAT (bez uwzględnienia RSS).....	152
Tabela 123. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – MMB vs RUX, perspektywa NFZ, bez RSS.....	153
Tabela 124. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – MMB vs RUX, perspektywa NFZ + pacjent, bez RSS	154
Tabela 125. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – MMB vs FED, perspektywa NFZ, bez RSS.....	155
Tabela 126. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – MMB vs FED, perspektywa NFZ + pacjent, bez RSS	156

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Parametryczne krzywe OS – populacja TI (na podst. danych dla MMB).....	42
Wykres 2. Parametryczne krzywe OS – populacja non-TI (na podst. danych dla MMB).....	43
Wykres 3. Parametryczne krzywe OS – populacja JAK-naive ogółem, (na podst. danych dla MMB)	44
Wykres 4. Parametryczne krzywe TTD – MMB	47
Wykres 5. Parametryczne krzywe TTD – RUX.....	49
Wykres 6. Płaszczyzna opłacalności dla QALY – MMB vs RUX, perspektywa NFZ, z RSS.....	95
Wykres 7. Krzywa opłacalności dla QALY – MMB vs RUX, perspektywa NFZ, z RSS	96
Wykres 8. Płaszczyzna opłacalności dla QALY – MMB vs RUX, perspektywa NFZ + pacjent, z RSS	97
Wykres 9. Krzywa opłacalności dla QALY – MMB vs RUX, perspektywa NFZ + pacjent, z RSS.....	98
Wykres 10. Płaszczyzna opłacalności dla QALY – MMB vs RUX, perspektywa NFZ, bez RSS	147
Wykres 11. Krzywa opłacalności dla QALY – MMB vs RUX, perspektywa NFZ, bez RSS	148
Wykres 12. Płaszczyzna opłacalności dla QALY – MMB vs RUX, perspektywa NFZ + pacjent, bez RSS.....	149
Wykres 13. Krzywa opłacalności dla QALY – MMB vs RUX, perspektywa NFZ + pacjent, bez RSS.....	150

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat modelu	20
Rysunek 2. Krzywe KM dla OS – MMB, populacja JAK-naive ogółem.....	40
Rysunek 3. Krzywe KM dla OS – MMB, populacja TI oraz non-TI	41
Rysunek 4. Krzywe KM dla TTD – MMB	46
Rysunek 5. Krzywe KM dla TTD – RUX.....	48
Rysunek 6. Zmiany dawkowania MMB w badaniu SIMPLIFY-1 [20].....	58
Rysunek 7. Zmiany dawkowania MMB w badaniu SIMPLIFY-2 [20].....	59
Rysunek 8. Zmiany dawkowania RUX w badaniu SIMPLIFY-1 [20].....	61
Rysunek 9. Schemat selekcji analiz ekonomicznych dla momelotynibu.....	137
Rysunek 10. Schemat selekcji publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia.....	138

12. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 99.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 3.	
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.	Dane w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku.
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 4
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 4.1.3 oraz 5
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.1.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 4
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
3. 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;	Rozdz. 4.1
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2 oraz 3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Załączniki do analizy
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy
§ 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.	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela	
§ 5.5		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 4 oraz 5
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. B.1 oraz B.2
§ 5.6		
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	Nie dotyczy
	2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)	
	3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	
§ 5.7		
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. 2.9	
§ 5.8		
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. A.1.2	
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:		
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Rozdz. 5.1	
2. uzasadnienie zakresów zmienności	Rozdz. 5.1	
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Rozdz. 5.2	
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:		
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz. 2.5	
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		
§ 5.11		
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.6	
§ 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.	Rozdz. A.1	

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 10
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

Aneks A.

A.1. Strategie wyszukiwania

A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego przeszukano w sposób systematyczny bazy Medline (przez PubMed) oraz w bazy Cochrane Library. Przeszukanie baz danych medycznych przeprowadzono w sposób systematyczny dnia 28 sierpnia 2024 roku za pomocą odpowiednich strategii. Zaimplementowane strategie zawierały słowa kluczowe określające typ publikacji oraz rozważaną interwencję. Odnalezione doniesienia naukowe zostały poddane dwuetapowemu procesowi weryfikacji. W pierwszym etapie dokonano wyboru doniesień naukowych na podstawie analizy tytułów i abstraktów, a w kolejnym etapie weryfikowano publikacje na podstawie pełnych tekstów. Szczegółowy opis strategii oraz wyniki przeprowadzonego przeszukania przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 100.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#3	#1 and #2	36
#2	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR "cost minimization" OR cost-minimization OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "cost analysis" OR cost OR costs OR model	6 566 435
#1	mometolotynib OR CYT-387 OR CYT-11387 OR GS-0387 OR Omijara	192
Data przeszukania: 29.08.2024		

Tabela 101.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#3	#1 and #2	17
#2	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR "cost minimization" OR cost-minimization OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "cost analysis" OR cost OR costs OR model	222 685
#1	mometolotynib OR CYT-387 OR CYT-11387 OR GS-0387 OR Omijara	106
Data przeszukania: 29.08.2024		

Oprócz przeszukania w powyższych bazach informacji medycznej przeprowadzono dodatkowe przeszukanie w bazach danych:

- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*),
- DARE, NHS EED oraz HTA (wyszukanie przez stronę CRD, *Centre for Reviews and Dissemination*),

oraz na stronach internetowych wybranych zagranicznych agencji HTA:

- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*).

Strategie wyszukiwania przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 102.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie ISPOR oraz na stronach zagranicznych agencji HTA

Źródło	Zapytanie / słowo klucz	Wynik / pozycje włączone do analizy pełnych tekstów
ISPOR		2 / 1
DARE, NHS EED oraz HTA		0 / 0
NICE	mometotinib / Omjjara	3 / 1
SMC		2 / 1
CADTH		1 / 1
PBAC		0 / 0
Data przeszukania: 29.08.2024		

W wyniku przeprowadzonego przeszukania zidentyfikowano łącznie 61 pozycji. Po przeanalizowaniu odnalezionych rekordów na poziomie tytułów i abstraktów, do analizy na poziomie pełnych tekstów zakwalifikowano:

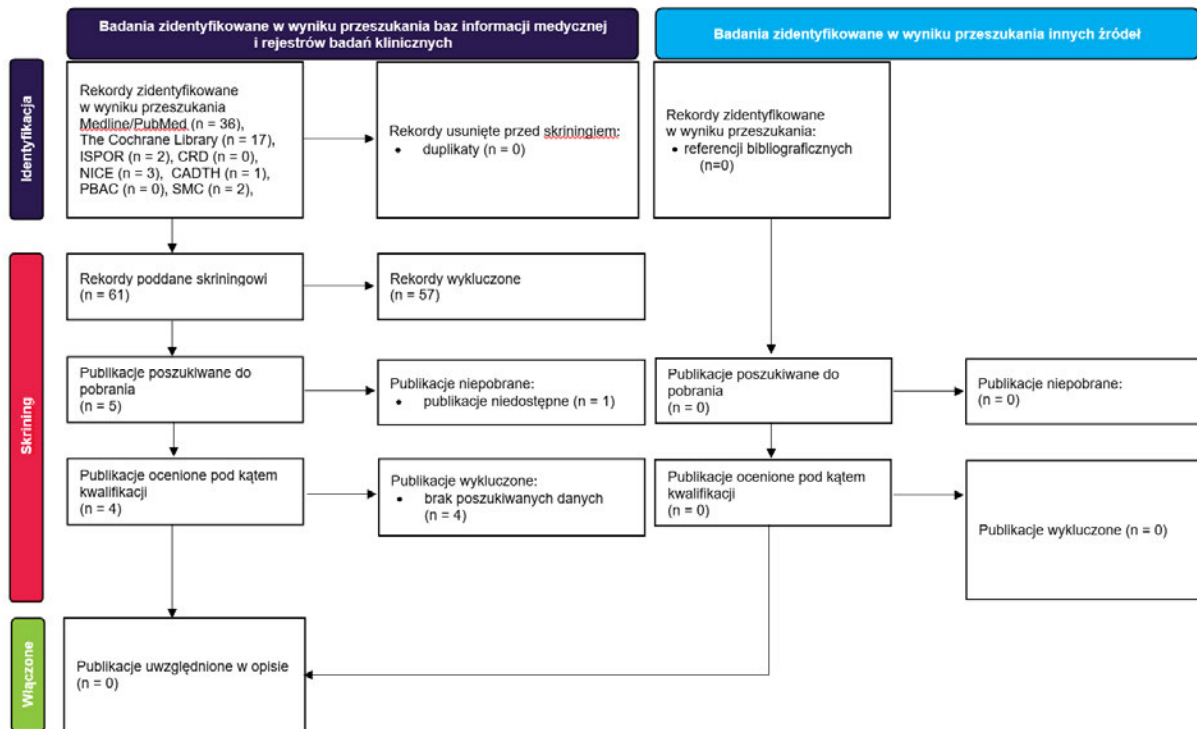
- publikację Masarova 2024 [56],
- abstrakt konferencyjny zidentyfikowany w bazie ISPOR [14],
- analizę ekonomiczną przedłożoną w NICE [10],
- dokument SMC [57] oraz
- raport CADTH [58].

W publikacji Masarova 2024 [56] przedstawiono wyłącznie analizę kosztów, w związku z czym została ona wykluczona z powodu braku wyników w postaci QALY lub LY, które mogłyby posłużyć do walidacji wyników niniejszej analizy. W analizie Liu 2024 [14] przedstawiono wyniki w zakresie LY i QALY w horyzoncie 30-letnim dla porównania MMB, BAT oraz pakrytynibu w populacji pacjentów z mielofibrozą oraz anemią leczonych uprzednio inhibitorami JAK. Biorąc pod uwagę, że niniejszej analizie modelowanie przeżycia dotyczyło wyłącznie populacji JAK-naive, porównanie wyników z

wynikami analizy Liu 2024 jest niemożliwe – tym samym analiza Liu 2024 finalnie nie została uwzględniona w przeszukaniu. Analogicznie przyczyną wykluczenia analizy opublikowanej na stronie internetowej NICE była odmienna metodyka obliczeń i brak możliwości porównania wyników modelowania w zakresie efektów zdrowotnych z wynikami niniejszej analizy [10]. Dokument SMC obejmował ocenę efektywności MMB i wpływu na budżet – nie przedstawiono w nim analizy ekonomicznej [57]. Raport CADTH nie został opublikowany na stronie internetowej do dnia zakończenia pracy nad niniejszą analizą. W związku z tym po analizie pełnych tekstów wyłączono wszystkie zidentyfikowane publikacje.

Dokładny sposób przeprowadzenia selekcji odnalezionych analiz ekonomicznych przedstawiono na poniższym diagramie.

Rysunek 9. Schemat selekcji analiz ekonomicznych dla momelotyńbu



A.1.2. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia chorych z MF przeprowadzono systematyczne przeszukanie w bazie Medline (przez PubMed). Przeszukanie przeprowadzono w dniu 29 sierpnia 2024 roku. Zastosowana strategia wyszukiwania oraz wyniki dla poszczególnych zapytań przedstawiono w poniższej tabeli.

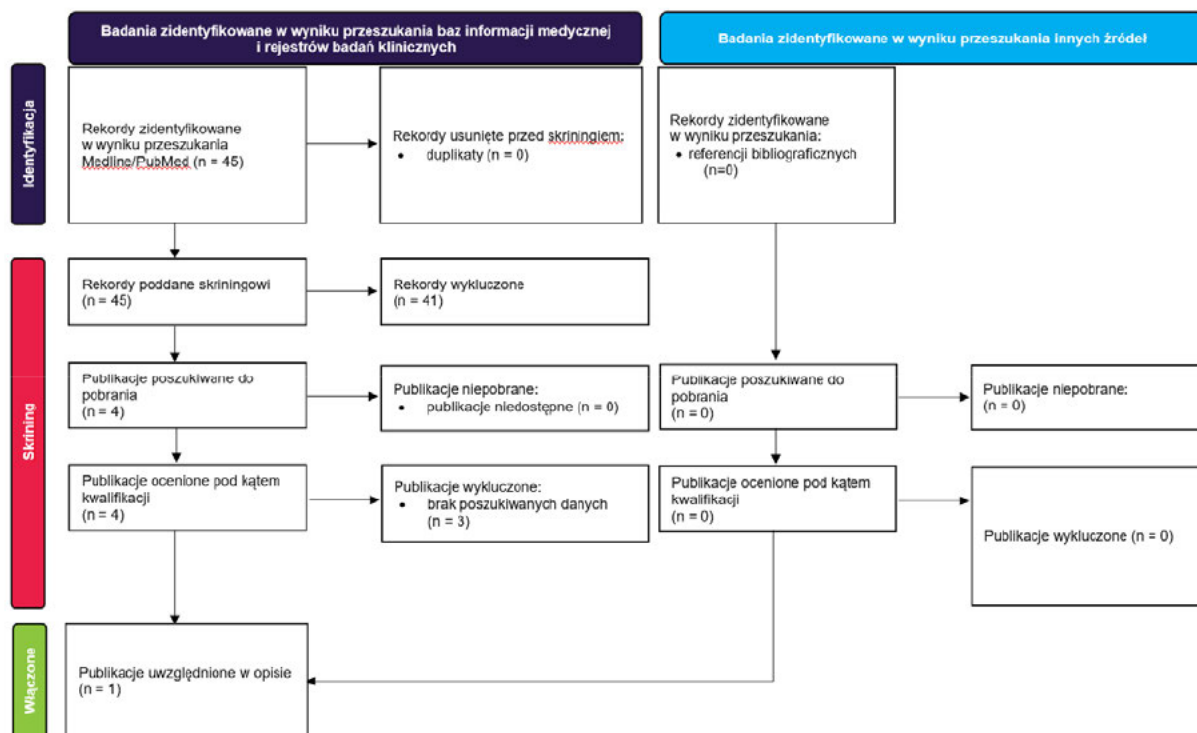
Tabela 103.
Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#3	#1 and #2	45
#2	eq-5d OR "eq 5d" OR euroqol OR "sf 6D" OR sf-6D OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR "health utility index" OR HUI	51 276
#1	"myelofibroses" OR "myelofibrosis" OR "marrow fibrosis" OR "marrow fibroses" OR "post-PV" OR "post-ET" OR "metaplasia" OR "osteomyelofibrosis" OR "myelosclerosis" OR osteomyelofibros* OR myelofibros* OR myeloscleros* OR myelos*	46 658
Data przeszukania: 29.08.2024		

W wyniku systematycznego przeszukania bazy informacji medycznych odnaleziono 45 publikacje. Po ich wstępnej selekcji na podstawie tytułów i abstraktów wykluczono 41 publikacji, a 4 włączono do analizy pełnotekstowej. Na etapie analizy pełnych tekstów odrzucono 3 publikacje. Ostatecznie w analizie uwzględniono 1 ze zidentyfikowanych publikacji.

Na poniższym rysunku przedstawiono sposób selekcji odnalezionych publikacji dotyczących użyteczności.

Rysunek 10.
Schemat selekcji publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia



A.2. Dawkowanie RUX i FED w PrL B.81

Refundacja RUX w PrL B.81 rozpoczęła się w czerwcu 2017 r., natomiast FED – w lipcu 2022 r. Do listopada 2023 r. w programie finansowane było wyłącznie leczenie MF (pierwotnej i wtórnej), natomiast od tej daty leczenie RUX dostępne jest także dla chorych na czerwienicę prawdziwą.

W poniższej tabeli zestawiono zużycie RUX i FED (liczbę zrefundowanych miligramów) w latach 2017-2023 na podstawie uchwał Rady NFZ dotyczących okresowych sprawozdań z działalności NFZ (dostępnych za pośrednictwem IKAR Pro [22]).

Tabela 104.
Dane refundacyjne RUX i FED w latach 2017-2023 ze sprawozdań z działalności NFZ

Rok	RUX				FED			
	Liczba zrefundowanych mg	Liczba osób	Średnia dawka roczna [mg]	Średnia dawka dobową* [mg]	Liczba zrefundowanych mg	Liczba osób	Średnia dawka roczna [mg]	Średnia dawka dobową* [mg]
2017	867 451	384	2 258,99	10,60**	-	-	-	-
2018	3 123 093	562	5 557,10	15,21	-	-	-	-
2019	4 388 236	648	6 771,97	18,54	-	-	-	-
2020	4 961 331	670	7 404,97	20,27	-	-	-	-
2021	5 184 250	707	7 332,74	20,08	-	-	-	-
2022	5 169 250	757	6 828,60	18,70	2 822 000	93	30 344,09	166,16***
2023	5 727 130	945	6 060,46	16,59	13 270 030	211	62 891,14	172,19

* Wyznaczone przy założeniu, że rok ma 365,25 dni

** Wyznaczone przy założeniu 213,06 dni (365,25 * 7/12) – refundacja RUX rozpoczęła się w czerwcu 2017 roku

*** Wyznaczone przy założeniu 182,63 dni (365,25 * 6/12) – refundacja FED rozpoczęła się w lipcu 2022 roku

Analizując dane dotyczące średniej dobowej dawki RUX przedstawione w powyższej tabeli można stwierdzić względną stabilizację średniego dziennego zużycia leku na pacjenta w programie w latach 2019-2022. Z kolei zarówno w pierwszych dwóch latach refundacji we wskazaniu dotyczącym mielofibrozy, jak i w roku 2023, kiedy zakres wskazań refundowanych dla RUX został rozszerzony o czerwienicę prawdziwą, średnie dawki dobowe RUX na podstawie powyższych danych są niższe. Wynika to najpewniej ze zwiększonego włączania nowych pacjentów w ciągu roku, którzy w powyższych oszacowaniach traktowani są jako leczeni przez 12 miesięcy (6 miesięcy w przypadku roku 2017), podczas gdy w rzeczywistości ich leczenie może trwać krócej.

Analogiczne wnioski można wyciągnąć na podstawie danych dla FED – średnia dawka dobową jest zaniżona z powodu krótkiego okresu refundacji i stopniowego włączania nowych pacjentów leczonych przez część roku. Należy także zauważyć, że zgodnie z ChPL leczenie produktem leczniczym Inrebic (FED) należy zakończyć, jeśli pacjent nie toleruje dawki 200 mg na dobę [30], podczas gdy średnie dobowe wyznaczone na podstawie powyższych danych są zdecydowanie niższe.

Biorąc pod uwagę wnioski płynące z powyższej analizy dawkowanie RUX oraz FED określone na podstawie danych dostępnych w sprawozdaniach z działalności NFZ nie zostały wykorzystane w obliczeniach. Jednocześnie podjęto próbę określenia średniej dawki dobowej wyznaczonej na podstawie danych ze *Statystyk NFZ* [21], w których możliwa jest bardziej szczegółowa analiza danych miesiąc po miesiącu, dzięki czemu istnieje możliwość określenia miesiąca, w którym pacjenci rozpoczęli / przerywali leczenie. Szczegółowy opis analizy danych ze *Statystyk NFZ* przedstawiono poniżej.

Dane dotyczące kwoty refundacji na poszczególne leki w PrL B.81 w latach 2017-2022 (dane za rok 2023 niedostępne) zebrano na podstawie danych raportowanych w *Statystykach NFZ* [21]. Następnie wykorzystując średni koszt za mg w danym roku (Tabela 43) wyznaczono liczby jednostek (mg) zrefundowanych w kolejnych latach na podstawie tego źródła danych.

Tabela 105.
Dane refundacyjne RUX i FED w latach 2017-2022 ze *Statystyk NFZ*

Rok	RUX			FED		
	Kwota refundacji	Średni koszt za mg	Liczba zrefundowanych mg	Kwota refundacji	Średni koszt za mg	Liczba zrefundowanych mg
2017	8 997 081,12 zł	10,36 zł	868 159	-	-	-
2018	35 204 754,63 zł	11,27 zł	3 123 093	-	-	-
2019	48 857 968,55 zł	11,08 zł	4 409 598	-	-	-
2020	55 954 933,67 zł	11,27 zł	4 963 791	-	-	-
2021	56 459 973,66 zł	10,89 zł	5 185 108	-	-	-
2022	57 445 560,66 zł	11,09 zł	5 181 349	3 609 013,48 zł	1,27 zł	2 839 740
Razem	-	-	23 731 098	-	-	2 839 740

Następnie na podstawie danych ze *Statystyk NFZ* [21] oszacowano liczbę pacjentów leczonych RUX oraz FED w PrL w kolejnych miesiącach w okresie od czerwca 2017 / lipca 2022 roku do grudnia 2022 roku, a więc uwzględniając najbardziej aktualne dostępne dane. Należy mieć przy tym na uwadze, że liczby raportowane w ramach *Statystyk NFZ* w poszczególnych miesiącach dotyczą jedynie pacjentów, u których rozliczono świadczenie w ramach PrL w danym miesiącu. W konsekwencji, nie obejmują one wszystkich pacjentów w PrL, ponieważ w ramach wizyty pacjenci mogą dostawać receptę na okres dłuższy niż miesiąc, a monitorowanie w PrL odbywa się:

- w przypadku RUX co 2-4 tygodnie do czasu ustabilizowania dawki, po 3 miesiącach leczenia, po 6 miesiącach leczenia, a następnie nie rzadziej niż po każdym kolejnych 6 miesiącach leczenia;
- w przypadku FED co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące, po 6 miesiącach leczenia, a następnie nie rzadziej niż po każdym kolejnych 6 miesiącach leczenia.

Biorąc pod uwagę powyższe konieczne było w pierwszej kolejności określenie skumulowanej liczby pacjentów w programie od czerwca 2017 / lipca 2022 roku do określonego miesiąca oraz skumulowanej liczby pacjentów wykluczonych z leczenia. Na tej podstawie określono liczby pacjentów leczonych RUX i FED w kolejnych miesiącach. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 106.
Przepływ pacjentów leczonych RUX w programie B.81 w latach 2017-2022

Miesiąc	Skumulowana liczba pacjentów leczonych w PrL ^a	Skumulowana liczba pacjentów wstecz od 12.2022 ^b	Liczba pacjentów przerywających leczenie	Liczba pacjentów wykluczonych z leczenia (skumulowana)	Liczba pacjentów leczonych w PrL	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie ^c
	A[n]	B[n]	C[n]= B[n-1]-B[n]	D[n]= C[1]+...+ C[n]	E[n]= A[n]-D[n]	F[n]= A[n]-A[n-1]
06.2017	15	1605	0	0	15	15
07.2017	92	1605	0	0	92	77
08.2017	212	1601	4	4	208	120
09.2017	261	1592	9	13	248	49
10.2017	316	1574	18	31	285	55
11.2017	363	1554	20	51	312	47
12.2017	387	1536	18	69	318	24
01.2018	428	1522	14	83	345	41
02.2018	446	1504	18	101	345	18
03.2018	471	1481	23	124	347	25
04.2018	492	1462	19	143	349	21
05.2018	508	1441	21	164	344	16
06.2018	526	1430	11	175	351	18
07.2018	549	1416	14	189	360	23
08.2018	561	1404	12	201	360	12
09.2018	585	1393	11	212	373	24
10.2018	612	1383	10	222	390	27
11.2018	636	1369	14	236	400	24
12.2018	651	1346	23	259	392	15
01.2019	676	1328	18	277	399	25
02.2019	693	1306	22	299	394	17
03.2019	715	1293	13	312	403	22
04.2019	740	1282	11	323	417	25
05.2019	768	1267	15	338	430	28
06.2019	787	1256	11	349	438	19
07.2019	809	1238	18	367	442	22

Miesiąc	Skumulowana liczba pacjentów leczonych w PrL ^a	Skumulowana liczba pacjentów wstecz od 12.2022 ^b	Liczba pacjentów przerywających leczenie	Liczba pacjentów wykluczonych z leczenia (skumulowana)	Liczba pacjentów leczonych w PrL	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie ^c
	A[n]	B[n]	C[n]= B[n-1]-B[n]	D[n]= C[1]+...+ C[n]	E[n]= A[n]-D[n]	F[n]= A[n]-A[n-1]
08.2019	835	1222	16	383	452	26
09.2019	859	1215	7	390	469	24
10.2019	897	1207	8	398	499	38
11.2019	918	1196	11	409	509	21
12.2019	936	1183	13	422	514	18
01.2020	952	1169	14	436	516	16
02.2020	971	1155	14	450	521	19
03.2020	990	1144	11	461	529	19
04.2020	998	1130	14	475	523	8
05.2020	1007	1121	9	484	523	9
06.2020	1022	1110	11	495	527	15
07.2020	1037	1095	15	510	527	15
08.2020	1049	1084	11	521	528	12
09.2020	1063	1064	20	541	522	14
10.2020	1081	1045	19	560	521	18
11.2020	1100	1017	28	588	512	19
12.2020	1118	1000	17	605	513	18
01.2021	1132	979	21	626	506	14
02.2021	1152	966	13	639	513	20
03.2021	1172	948	18	657	515	20
04.2021	1195	924	24	681	514	23
05.2021	1212	906	18	699	513	17
06.2021	1229	896	10	709	520	17
07.2021	1254	879	17	726	528	25
08.2021	1277	864	15	741	536	23
09.2021	1297	846	18	759	538	20
10.2021	1313	824	22	781	532	16
11.2021	1323	807	17	798	525	10
12.2021	1342	781	26	824	518	19
01.2022	1361	757	24	848	513	19
02.2022	1380	740	17	865	515	19
03.2022	1401	714	26	891	510	21
04.2022	1418	702	12	903	515	17

Miesiąc	Skumulowana liczba pacjentów leczonych w PrL ^a	Skumulowana liczba pacjentów wstecz od 12.2022 ^b	Liczba pacjentów przerywających leczenie	Liczba pacjentów wykluczonych z leczenia (skumulowana)	Liczba pacjentów leczonych w PrL	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie ^c
	A[n]	B[n]	C[n]= B[n-1]-B[n]	D[n]= C[1]+...+ C[n]	E[n]= A[n]-D[n]	F[n]= A[n]-A[n-1]
05.2022	1438	687	15	918	520	20
06.2022	1464	668	19	937	527	26
07.2022	1493	647	21	958	535	29
08.2022	1517	631	16	974	543	24
09.2022	1539	618	13	987	552	22
10.2022	1560	586	32	1019	541	21
11.2022	1584	537	49	1068	516	24
12.2022	1605	404	133	1201	404	21

a) liczba pacjentów w programie lekowym w okresie od czerwca 2017 r. do danego miesiąca

b) liczba pacjentów w programie lekowym w okresie od danego miesiąca do grudnia 2022 r.

c) wśród pacjentów leczonych w PrL (E[n])

Tabela 107.
Przeływ pacjentów leczonych FED w programie B.81 w roku 2022

Miesiąc	Skumulowana liczba pacjentów leczonych w PrL ^a	Skumulowana liczba pacjentów wstecz od 12.2022 ^b	Liczba pacjentów przerywających leczenie	Liczba pacjentów wykluczonych z leczenia (skumulowana)	Liczba pacjentów leczonych w PrL	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie ^c
	A[n]	B[n]	C[n]= B[n-1]-B[n]	D[n]= C[1]+...+ C[n]	E[n]= A[n]-D[n]	F[n]= A[n]-A[n-1]
07.2022	18	93	0	0	18	18
08.2022	35	92	1	1	34	17
09.2022	53	91	1	2	51	18
10.2022	66	87	4	6	60	13
11.2022	83	83	4	10	73	17
12.2022	93	61	22	32	61	10

a) liczba pacjentów w programie lekowym w okresie od lipca 2022 r. do danego miesiąca

b) liczba pacjentów w programie lekowym w okresie od danego miesiąca do grudnia 2022 r.

c) wśród pacjentów leczonych w PrL (E[n])

Następnie oszacowano liczbę dni terapii zakładając, że:

- pacjenci rozpoczynający terapię RUX / FED w danym miesiącu (F[n]) są równomiernie włączani do leczenia w PrL, a więc liczba dni terapii w ich przypadku jest równa połowie dni w danym miesiącu;
- pozostali leczeni w danym miesiącu w PrL (E[n]-F[n]) leczeni są przez pełny miesiąc, czyli odpowiednio 28 / 29 / 30 / 31 dni.

Otrzymane wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 108.
Liczba dni terapii RUX / FED w latach 2017-2022

Rok	RUX	FED
2017	39 300	-
2018	128 507	-
2019	158 984	-
2020	188 222	-
2021	186 955	-
2022	184 263	7 659
Razem	886 230	7 659

Na podstawie powyższego oszacowania liczby dni terapii obliczono dzienną dawkę RUX / FED stosowaną przez pacjentów w PrL B.81 w latach 2017-2022.

Tabela 109.
Oszacowanie dziennej dawki RUX / FED w PrL B.81 w latach 2017-2022

Rok	RUX			FED		
	Liczba zrefundowanych mg	Liczba dni terapii	Liczba mg na dobę	Liczba zrefundowanych mg	Liczba dni terapii	Liczba mg na dobę
2017	868 159	39 300	22	-	-	-
2018	3 123 093	128 507	24	-	-	-
2019	4 409 598	158 984	28	-	-	-
2020	4 963 791	188 222	26	-	-	-
2021	5 185 108	186 955	28	-	-	-
2022	5 181 349	184 263	28	2 839 740	7 659	371
Razem	23 731 098	886 230	27	2 839 740	7 659	371
Źródło danych	<i>Tabela 105</i>	<i>Tabela 108</i>	<i>Iloraz powyższych wierszy</i>	<i>Tabela 105</i>	<i>Tabela 108</i>	<i>Iloraz powyższych wierszy</i>

Aneks B.

B.1. Wyniki bez uwzględnienia RSS

B.1.1. Porównanie MMB vs RUX

B.1.1.1 WYNIKI EKONOMICZNE

Perspektywa NFZ

[Redacted content]

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

ICUR w przypadku zastosowania MMB zamiast RUX wynosi 5 914 445 zł.

Tabela 111.
Współczynnik ICUR – MMB vs RUX, perspektywa NFZ, bez RSS

Kategoria	MMB vs RUX
ICUR	5 914 445 zł

[Redacted content]

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

Perspektywa NFZ + pacjent

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

ICUR w przypadku zastosowania MMB zamiast RUX wynosi 5 874 615 zł.

Tabela 114.
Współczynnik ICUR – MMB vs RUX, perspektywa NFZ + pacjent, bez RSS

Kategoria	MMB vs RUX
ICUR	5 874 615 zł

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

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

B.1.1.2. PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Perspektywa NFZ

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted content]

Perspektywa NFZ + pacjent

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]



B.1.2. Porównanie MMB vs FED

Perspektywa NFZ

[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]

Współczynniki CUR dla MMB oraz FED wynoszą odpowiednio 458 868 zł oraz 201 845 zł.

Tabela 119.
Współczynnik CUR i CER – MMB vs RUX, perspektywa NFZ, bez RSS

Kategoria	MMB	FED
CUR	458 868 zł	201 845 zł

[Redacted content]

Perspektywa NFZ + pacjent

[Redacted content]

Współczynniki CUR dla MMB oraz FED wynoszą odpowiednio 459 951 zł oraz 204 584 zł w populacji JAK-naïve oraz 460 006 zł oraz 204 723 zł w populacji JAK-exp.

Tabela 122.
Współczynnik CUR i CER – MMB vs RUX, perspektywa NFZ + pacjent, bez RSS

Kategoria	Populacja JAK-naïve		Populacja JAK-exp.	
	MMB	FED	MMB	FED
CUR	459 951 zł	204 584 zł	460 006 zł	204 723 zł

Wyniki zróżnicowane względem populacji JAK-naïve i JAK-exp. z uwagi na różnice w średniej masie ciała pacjentów z tych subpopulacji

[Redacted content]

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

[Redacted content]

B.1.3. Porównanie MMB vs BAT

[Redacted content]

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

Współczynniki CUR dla MMB, hydroksymocznika, anagrelidu, melfalanu, busulfanu oraz peginterferonu alfa wynoszą odpowiednio 449 228 zł, 6 329 zł, 10 524 zł, 6 740 zł, 8 645 zł oraz 66 424 zł.

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
CUR	449 228 zł	9 796 zł	6 329 zł	10 524 zł	6 740 zł	8 645 zł	66 424 zł
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

B.2. Analiza wrażliwości bez uwzględnienia RSS

B.2.1. Porównanie MMB vs RUX

B.2.1.1 PERSPEKTYWA NFZ

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

B.2.1.2 PERSPEKTYWA NFZ + PACJENT

[Redacted text]

	B.2.2.1 PERSPEKTYWA NFZ				B.2.2.2 PERSPEKTYWA PŁACENIA					
Wariant	Opłaty	Wydatki	Przychody	Neto	Opłaty	Wydatki	Przychody	Neto	Wzrost	Spadek

B.2.2. Porównanie MMB vs FED

B.2.2.1 PERSPEKTYWA NFZ

[Redacted]											
	B.2.2.1 PERSPEKTYWA NFZ				B.2.2.2 PERSPEKTYWA PŁACENIA						
Wariant	Opłaty	Wydatki	Przychody	Neto	Opłaty	Wydatki	Przychody	Neto	Wzrost	Spadek	

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

B.2.2.2 PERSPEKTYWA NFZ + PACJENT

[REDACTED]

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

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

B.2.3. Podsumowanie

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

