

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET



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:

██████████

Autorzy:

██████████

analiza danych, metodyka analizy

██████████

analiza danych, metodyka analizy, opracowanie pliku obliczeniowego i tekstu analizy

██████████

analiza danych

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

Kontrola obliczeń:

████████████████████

Korekta językowa:

██████████

Kontrola merytoryczna:

██████████

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:

████████████████████

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE.....	7
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	10
1.1. Cel analizy.....	10
1.2. Stan aktualny.....	10
1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej.....	16
1.4. Założenia analizy.....	17
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	21
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy.....	21
2.2. Forma analizy.....	22
2.3. Perspektywa analizy.....	22
2.4. Horyzont czasowy	23
2.5. Populacja docelowa.....	23
2.6. Udziały opcji terapeutycznych w populacji docelowej.....	34
2.7. Dawkowanie	38
2.8. Koszty.....	40
2.9. Obliczenia.....	46
2.10. Analiza wrażliwości.....	51
3. WYNIKI ANALIZY	52
3.1. Populacja docelowa.....	52
3.2. Scenariusz istniejący	53
3.3. Scenariusz nowy	55
3.4. Wydatki inkrementalne	56
3.5. Podsumowanie.....	57
4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	59
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	59
4.2. Aspekty etyczne i społeczne.....	59
5. PODSUMOWANIE I WNIOSKI.....	61
6. OGRANICZENIA	63
7. DYSKUSJA	65
8. BIBLIOGRAFIA	68

9. SPIS TABEL.....	71
10. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	74
ANEKS A.	76
A.1. Wyniki bez uwzględnienia RSS	76
A.2. Analiza wrażliwości.....	79
ANEKS B.	90
B.1. Pacjenci w programie lekowym B.81	90
B.2. Dane literaturowe	95

Indeks skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
allo-HSCT	Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Allogenic Hematopoetic Stem-Cell Transplantation</i>)
AML	Ostra białaczka szpikowa (<i>Acute Myeloid Leukemia</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AW	Analiza wrażliwości
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
BAT	Najlepsza dostępna terapia (<i>Best Available Therapy</i>)
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
FED	Fedratynib (<i>Fedratinib</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
Hgb	Hemoglobina (<i>Hemoglobin</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
MF	Mielofibroza (<i>Myelofibrosis</i>)
MMB	Momelotynib (<i>Momelotinib</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

PrL	Program lekowy
RBCT	Przetoczenie krwinek czerwonych (<i>Red Blood Cell Transfusion</i>)
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
RUX	Ruksolitynib (<i>Ruxolitinib</i>)
TD	Zależny od przetoczeń (<i>Transfusion Dependent</i>)
TI	Niezależny od przetoczeń (<i>Transfusion Independent</i>)
TR	Wymagający przetoczeń (<i>Transfusion Requiring</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Omijara (momelotynib, MMB) w leczeniu dorosłych z mielofibrozą pierwotną i wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej z umiarkowaną do ciężkiej anemią.

Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów. Uwzględniono 2 letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2026 roku. W analizie założono, że momelotynib będzie finansowany w ramach programu lekowego B.81 „Leczenie chorych na nowotwory mieloproliferacyjne Ph (-) (ICD-10: D45, D47.1)”.

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z mielofibrozą pierwotną i wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej z umiarkowaną do ciężkiej anemią, spełniający proponowane kryteria kwalifikacji do leczenia momelotynibem w PrL B.81. Kryteria te dotyczą w szczególności wymaganego przy kwalifikacji do leczenia momelotynibem ryzyka progresji choroby (pośrednie-1 i wyższe) oraz precyzyjnie definiują umiarkowaną i ciężką anemię jako stężenie hemoglobiny <10 g/dl. Wnioskowane wskazanie obejmuje leczenie zarówno pacjentów nieleczonych inhibitorami JAK (populacja JAK-naive, 1. linia leczenia w programie), jak i pacjentów uprzednio leczonych z zastosowaniem ruksolitynibu (populacja JAK exp, 2. linia leczenia). Proponowane kryteria kwalifikacji do leczenia momelotynibem rozszerzają populację pacjentów aktualnie kwalifikujących się do programu lekowego B.81 o pacjentów z ryzykiem pośrednim-1, jednocześnie zawężając ją do pacjentów z umiarkowaną lub ciężką anemią.

Liczebność populacji docelowej wyznaczono kompilując dane NFZ dotyczące liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.81 za okres 2017-2022 (w szczególności rozpoczynających leczenie w programie oraz przerywających leczenie ruksolitynibem), dane literaturowe w zakresie odsetka pacjentów z ryzykiem pośrednim-1 leczonych inhibitorami JAK, powodów dyskontynuacji i odsetka pacjentów podejmujących dalsze leczenie po przerwaniu leczenia ruksolitynibem, częstości występowania anemii w podgrupach JAK-naive i JAK-exp. W obliczeniach uwzględniono wzrost liczby pacjentów rozpoczynających 1. i 2. linię leczenia w programie po zmianach jego zapisów w listopadzie 2023 roku.

Dawkowanie oraz koszty leków uwzględnionych w niniejszej analizie określono zgodnie z metodyką przyjętą w analizie ekonomicznej. Za analizą ekonomiczną w obliczeniach uwzględniono także koszty podania leków, koszty monitorowania w programie, koszty stanów zdrowia (w tym monitorowanie poza programem, przetoczenia krwinek czerwonych i terapia chelatująca żelazo), koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych, koszty kolejnych linii leczenia oraz koszty opieki paliatywnej.

W analizie uwzględniono proponowane przez Podmiot Odpowiedzialny zasady umowy podziału ryzyka. ■

W scenariuszu istniejącym założono, że mometynib nie będzie finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu nowym założono, że mometynib będzie finansowany ze środków publicznych w ramach zmodyfikowanego programu lekowego B.81 począwszy od 1 stycznia 2026 roku. W scenariuszu istniejącym rozpowszechnienie terapii finansowanych w programie w populacji JAK-naive określono na podstawie opinii eksperckiej przedstawionej w analizie weryfikacyjnej do wniosku do zlecenia nr 162/2021, a w populacji w populacji JAK-exp przyjęto zgodnie z zapisami programu lekowego 100% rozpowszechnienie fedratynibu. Ponadto założono, że 100% pacjentów z anemią i ryzykiem pośrednim-1 w scenariuszu istniejącym stosuje tzw. BAT, czyli najlepszą dostępną terapię refundowaną dla tej grupy. Prognozowane udziały mometynibu w scenariuszu nowym oraz przejmowanie udziałów leków w poszczególnych liniach leczenia określono arbitralnie. W przypadku populacji pacjentów z anemią i ryzykiem pośrednim-1 w scenariuszu nowym założono 100% rozpowszechnienie mometynibu w tej podgrupie.

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym. Wydatki w scenariuszu nowym oraz wydatki inkrementalne obliczono przy uwzględnieniu proponowanych zasad umowy podziału ryzyka oraz bez ich 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 wariantcie zostały przedstawione w aneksie (rozdz. A.1).

Wyniki

Populacja

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej wynosi 339 osoby w roku 2026 oraz 340 osoby w roku 2027. Liczebność populacji docelowej jest taka sama w scenariuszu istniejącym oraz w scenariuszu nowym.

W scenariuszu istniejącym żaden pacjent z populacji docelowej nie otrzymuje leczenia z zastosowaniem MMB. ■

Scenariusz istniejący

Scenariusz nowy

[Redacted text block]

Wydatki inkrementalne

[Redacted text block]

Wnioski końcowe

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania momelotynibu ze środków publicznych spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego i pacjentów na leczenie pacjentów w populacji docelowej. W celu zmniejszenia dodatkowych wydatków płatnika publicznego oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia, Zamawiający proponuje zawarcie umowy podziału ryzyka [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted] Należy przy tym zauważyć, że znaczna część dodatkowych wydatków generowana jest w populacji z anemią i ryzykiem pośrednim-1, tj. w populacji, która aktualnie ma dostęp wyłącznie do leków stosowanych w ramach BAT – koszty tych leków są stosunkowo niskie, jednak ich skuteczność w leczeniu MF nie została potwierdzona w badaniach randomizowanych. Podkreślenia wymaga fakt, że rozpoczęcie finansowania momelotynibu przyczyni się do spadku wydatków związanych z koniecznością stosowania przetoczeń krwinek czerwonych oraz że wraz z poszerzeniem perspektywy analizy wzrost całkowitych wydatków zmniejsza się.

Należy także zauważyć, że pacjenci z ML objawiająca 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. Biorąc pod uwagę szeroki zakres fenotypów MF oraz różne potrzeby terapeutyczne poszczególnych pacjentów, wprowadzenie nowego produktu do refundacji spowoduje zwiększenie liczby opcji terapeutycznych dostępnych dla pacjentów.

1. Wprowadzenie do analizy

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Omjjara (mometotyrib) w leczeniu dorosłych z mielofibrozą pierwotną i wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej z umiarkowaną do ciężkiej anemią.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, interwencji ocenianej i technologii opcjonalnych przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) [1].

1.2. Stan aktualny

1.2.1. Aktualna praktyka kliniczna

Chorzy na mielofibrozę (MF, ang. *myelofibrosis*), u których nie występuje anemia, powiększona śledziona lub inne objawy kliniczne choroby, nie wymagają leczenia. Postępowanie u pacjentów z tej grupy polega na ścisłej obserwacji lekarskiej, zgodnie z metodą „*watch and wait*”. U nielicznych pacjentów ze szczególnie niekorzystnym rokowaniem, opcję terapeutyczną może stanowić allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, ang. *allogenic hematopoietic stem-cell transplantation*).

W przypadku pozostałych pacjentów, tj. pacjentów objawowych, nie kwalifikujących się do allo-HSCT, stosuje się objawowe leczenie cytoredukcyjne. Leczenie to obejmuje zastosowanie leków cytostatycznych, immunomodulujących i innych wchodzących w skład tzw. BAT (ang. *best available treatment*) oraz inhibitorów JAK. Dostęp pacjentów do leków stosowanych w ramach BAT gwarantowany jest w ramach katalogu chemioterapii lub wykazu otwartego.

Finansowanie inhibitorów JAK odbywa się w ramach programu lekowego B.81 „Leczenie chorych na nowotwory mieloproliferacyjne Ph (-) (ICD-10: D45, D47.1)”, w ramach którego refundowane są ruksolitynib (RUX) oraz fedratynib (FED). Do programu B.81 włączani są pacjenci z objawową MF z grup ryzyka pośredniego-2 lub wysokiego spełniający szczegółowe kryteria kwalifikacji, a leczenie obejmuje dwie linie terapii – w ramach 1. linii leczenia stosowany może być RUX lub FED, zaś 2. linia daje możliwość zastosowania FED u pacjentów po niepowodzeniu leczenia RUX.

W przypadku rozpoczęcia refundacji ze środków publicznych momelotylibu (MMB), zgodnie z wnioskiem refundacyjnym będzie on finansowany w ramach programu lekowego B.81 i będzie mógł być stosowany w miejsce leków aktualnie finansowanych w tym programie.

1.2.2. Aktualna liczebność populacji docelowej

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w 2024 roku przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do prognozy liczebności populacji docelowej na lata 2026–2027.

Szczegółowe obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej zaprezentowano w rozdz. 2.5 oraz w aneksie (rozdz. B.1.2 oraz B.2). Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń aktualna liczba pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających leczenie wynosi 335 osób.

Tabela 1.
Liczebność populacji docelowej w 2024 roku (pacjenci rozpoczynający leczenie)

Parametr	Wartość
Populacja JAK-naive, ryzyko pośrednie-1	31
Populacja JAK-naive, ryzyko pośrednie-2 lub wysokie	219
Populacja JAK-exp	85
Populacja docelowa	335

Dodatkowo w tabeli poniżej przedstawiono najnowsze dostępne dane dotyczące liczby pacjentów leczonych w PrL B.81, które określono na podstawie danych ze sprawozdań z działalności NFZ za pośrednictwem serwisu IKAR Pro [2].

Tabela 2.
Liczba pacjentów leczonych w PrL B.81 w latach 2022-2023 – dane NFZ

Interwencja	1. poł. 2022	2022 (cały rok)	1. poł. 2023	2023 (cały rok)
RUX	609	757	685	945
FED	-	93	148	211
Razem	609	800*	bd	bd

* Unikalne numery PESEL na podst. danych dostępnych w serwisie Statystyki NFZ [3]

1.2.3. Aktualne roczne wydatki w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej zostały wyznaczone dla liczebności tej populacji w 2024 roku (Tabela 3). Pozostałe dane populacyjne i kosztowe uwzględnione w obliczeniach oraz metodyka przeprowadzonych oszacowań jest

analogiczna, jak w przypadku szacowania wydatków w scenariuszu aktualnym analizy BIA (szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 2).

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie MF wśród pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających leczenie w 2024 roku wynoszą 17,92 mln zł rocznie, w tym 15,80 mln to wydatki ponoszone w ramach PrL B.81.

Tabela 3.
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2024 roku (wśród pacjentów rozpoczynających leczenie)

Parametr	Wartość	
Aktualne wydatki płatnika w populacji docelowej, w tym:	17,92 mln zł	
Wydatki w populacji pacjentów leczonych poza PrL B.81*	0,21 mln zł	
Wydatki w populacji pacjentów leczonych w PrL B.81**	Wydatki w PrL	16,51 mln zł
	Wydatki spoza PrL	1,20 mln zł
	Łącznie	17,71 mln zł

* JAK-naive z ryzykiem pośrednim-1

** JAK-naive z ryzykiem pośrednim-2 lub wysokim oraz JAK-exp

Dodatkowo przedstawiono najnowsze dostępne dane dotyczące wydatków płatnika publicznego w PrL B.81, które określono na podstawie danych ze sprawozdań z działalności NFZ za pośrednictwem serwisu IKAR Pro [2].

Tabela 4.
Wydatki płatnika publicznego w PrL B.81 w latach 2022-2023 – dane NFZ

Parametr	1. poł. 2022	2022 (cały rok)	1. poł. 2023	2023 (cały rok)
Wydatki płatnika na realizację PrL B.81, w tym:	26,53 mln zł	61,91 mln zł	32,99 mln zł	73,71 mln zł
Leki	26,17 mln zł	60,90 mln zł	32,33 mln zł	72,02 mln zł
Podanie	0,28 mln zł	0,78 mln zł	0,51 mln zł	1,26 mln zł
Monitorowanie	0,08 mln zł	0,23 mln zł	0,15 mln zł	0,43 mln zł

1.2.4. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Aktualnie MMB nie jest finansowany ze środków publicznych. Tym samym przyjmuje się, że liczba pacjentów stosujących ten lek wynosi 0.

Tabela 5.
Aktualna liczba pacjentów stosujących obecnie wnioskowaną technologię

Parametr	Wartość
Aktualna liczba pacjentów otrzymująca leczenie MMB	0

1.2.5. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z ChPL Omijara [4], MMB jest wskazany w leczeniu powiększenia śledziony związanego z chorobą lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niedokrwistością, z pierwotnym włóknieniem szpiku, włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami kinazy janusowej (JAK) lub byli leczeni ruksolitynibem.

W ramach obliczeń dotyczących populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, podjęto próbę oszacowania liczebności tej populacji na podstawie danych epidemiologicznych. W APD [1] zestawiono współczynniki zapadalności na MF określone na podstawie zagranicznych baz danych (tj. RARECARE, Orphanet, UK THIN) oraz danych literaturowych. Łącząc te dane z liczbą mieszkańców Polski, która zgodnie z najnowszymi dostępnymi danymi (z 31 grudnia 2023 roku) wynosi 37 636 508 osoby [5], określono, że prawdopodobna liczba nowych przypadków MF rocznie wynosi od 489 do 1054 osób, a zgodnie z niektórymi źródłami zakres ten jest znacznie szerszy i wynosi od 38 do 3387 osób rocznie.

Tabela 6.
Oszacowanie liczby nowych przypadków MF rocznie na podstawie współczynników epidemiologicznych przedstawionych w APD [1]

Jednostka chorobowa	Zapadalność / 100 000 osób		Liczba nowych przypadków rocznie	
	Świat	Europa	Świat	Europa
Mielofibroza	0,1–1,0	0,5-9,0	38-376	188-3387
Mielofibroza, w tym:	-	-	489-1054	-
mielofibroza pierwotna	0,5–1,0	bd	188-376	-
mielofibroza wtórna w przebiegu czerwienicy właściwej	0,3-0,7	bd	133-263	-
mielofibroza wtórna w przebiegu nadpłytkowości samoistnej	0,5-1,1	bd	188-414	-

Przedstawione powyżej oszacowania wskazują na znaczne rozbieżności w raportowanych danych i związaną z tym niepewność kalkulacji opartych na danych epidemiologicznych. MF jest chorobą rzadką o bardzo zróżnicowanym przebiegu – czas przeżycia może różnić się istotnie między indywidualnymi pacjentami, osiągając ponad 10 lat w przypadku osób z grupy niskiego ryzyka i tylko kilkanaście miesięcy u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka [6], przez co wiarygodne określenie współczynników epidemiologicznych może być istotnie utrudnione.

Dodatkową trudnością może być brak kodów przypisanych MF w niektórych klasyfikacjach chorób. Przykładowo w obowiązującej aktualnie w Polsce klasyfikacji chorób (ICD-10) brak jest kodu przyporządkowanego jednoznacznie tej chorobie. Zazwyczaj specjaliści przypisują mielofibrozie kod

D47 „Inne nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych” lub szczegółowo D47.1 „Przewlekła choroba mieloproliferacyjna”. Zdaniem polskich hematologów optymalnym kodem dedykowanym mielofibrozie powinien być D.47.4 „Włóknienie szpiku”, jednak nie występuje on w większości polskich tłumaczeń słownika ICD-10 [1]. W PrL B.81 mielofibrozie przypisany jest kod ICD-10: D47.1.

W sierpniu 2024 opublikowano badanie Slowley 2024 [7] mające na celu określenie zapadalności oraz chorobowości MF w Niemczech oraz częstości występowania anemii w populacji chorych na MF. Współczynniki epidemiologiczne oszacowano na podstawie retrospektywnej analizy danych dotyczących świadczeń rozliczonych we wskazaniu MF (kod ICD-10-GM D.47.4) uzyskanych z AOK PLUS – szóstego co do wielkości, regionalnego funduszu ubezpieczeń zdrowotnych w środkowo-wschodnich Niemczech. Określone w ramach badania współczynniki zapadalności oraz chorobowości MF standaryzowane względem populacji niemieckiej wynoszą odpowiednio 1,49/100 tys. oraz 11,79/100 tys. osób. Odnosząc te wartości do liczebności polskiej populacji liczbę chorych na MF można oszacować na 4 437 osób, zaś liczbą nowo diagnozowanych przypadków na 561 osób. Zgodnie z wynikami przytaczanego badania około 50% pacjentów otrzymujących leczenie splenomegalii wymagało transfuzji krwinek czerwonych/pełnej krwi. Ponadto wyniki badania wskazują, że potrzeba leczenia anemii wzrasta wraz z zaawansowaniem choroby – 33% oraz 58% pacjentów leczonych odpowiednio w 1. oraz 2. linii terapii MF wymagało leczenia anemii.

Nie odnaleziono wskaźników epidemiologicznych dotyczących MF w Polsce. W ramach analizy weryfikacyjnej AWA Jakavi 2016 [8] przedstawiono dane NFZ dotyczące liczby pacjentów, u których postawiono rozpoznanie wg ICD-10 D47.1 (główne lub współlistniejące) w latach 2012-2015 – dane te prezentuje tabela poniżej. Należy jednak pamiętać, że kod ICD-10 D47.1 odpowiada przewlekłej chorobie mieloproliferacyjnej, potencjalnie jest więc istotnie szerszy od analizowanej jednostki chorobowej.

Tabela 7.
Liczba pacjentów, u których postawiono rozpoznanie ICD-10 D47.1 (główne lub współlistniejące)

Parametr	2012	2013	2014	2015
Liczba pacjentów	3 948	4 165	5 207	5 489

Zgodnie z oszacowaniem przeprowadzonym na podstawie współczynników epidemiologicznych (patrz Tabela 6) liczba nowych przypadków MF rocznie wynosi maksymalnie 3 387 osób. Przyjmując zgodnie z informacjami przedstawionymi w APD, że mediana przeżycia całkowitego wynosi około 5-6 lat (średnio 5,5 roku), wyznaczono, że populacja pacjentów z MF w Polsce może wynosić 18 630 chorych. Zgodnie z danymi prezentowanymi w APD u 54% z mielofibrozą pierwotną występuje anemia (stężenie Hbg <10 g/dl). Łącząc liczbę pacjentów z MF oraz odsetek pacjentów z anemią wskazywany w APD, określono, że populacja pacjentów z MF, u których wnioskowana technologia może być zastosowana obejmuje 10 060 chorych.

Tabela 8.
Populacja pacjentów nieleczonych inhibitorami JAK, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba nowych przypadków MF	3 387	Tabela 6
Mediana przeżycia całkowitego	5,5 roku	APD [1]
Liczba chorych z MF w Polsce	18 630	-
Odsetek pacjentów z anemią	54%	APD [1]
Liczba pacjentów MF i anemią	10 060	-

Zgodnie z danymi raportowanymi w Statystykach NFZ [3], w czasie realizacji PrL B.81 (tj. w latach 2017-2022) leczenie z zastosowaniem inhibitorów RUX otrzymało 1605 pacjentów. Jednocześnie jak wskazano w BIA Inrebic 2021 [9], czas przeżycia chorych po dyskontynuacji terapii RUX wynosi ok. 6 miesięcy do maksymalnie 13-14 miesięcy. W związku z tym do populacji pacjentów leczonych uprzednio RUX, u których wnioskowana technologia może być zastosowana zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym najpewniej zaliczyć można tylko chorych z roku poprzedniego. Zgodnie z danymi NFZ (Tabela 2) w roku 2023 w PrL B.81 leczonych z zastosowaniem RUX było 945 osób – potencjalnie są to więc pacjenci, u których możliwe jest zastosowanie MMB. Należy zauważyć, że od 1 listopada 2023 roku leczenie RUX w PrL B.81 obejmuje także czerwienicę prawdziwą, w związku z czym rzeczywista liczba pacjentów z MF jest mniejsza. Wydaje się jednak, że przyjęte uproszczenie nie przeszacowuje populacji znacznie, biorąc pod uwagę krótki czas refundacji RUX w leczeniu czerwienicy prawdziwej. Zawężając populację do pacjentów z anemią, zgodnie z danymi literaturowymi przedstawionymi w aneksie (Tabela 87), określono, że populacja pacjentów leczonych RUX, u których wnioskowana technologia może być zastosowana obejmuje 662 chorych.

Tabela 9.
Populacja pacjentów leczonych RUX, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba pacjentów leczonych RUX w roku 2023	945	Tabela 2
Odsetek pacjentów z anemią wśród przerywających leczenie RUX	70%*	Tabela 87
Liczba pacjentów z anemią, którzy byli leczeni RUX	662	-

* Średnia z odsetków raportowanych w literaturze

Podsumowanie oszacowania populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana przedstawia poniższa tabela. Wyznaczona liczebność populacji pacjentów, u których można stosować leczenie MMB, wynosi 10 060 chorych rocznie.

Tabela 10.
Roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Parametr	Wartość	Źródło
Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których MMB może być zastosowany, w tym:	10 060	Tabela 8

Parametr	Wartość	Źródło
pacjenci leczeni RUX	662	Tabela 9

Należy podkreślić, że obliczona w ten sposób liczebność populacji, w której MMB może być zastosowany ma charakter maksymalny, a rzeczywista liczba pacjentów, u których zastosowanie MMB jest zgodne z praktyką kliniczną i aktualnymi wytycznymi, jest ograniczona do objawowych pacjentów niekwalifikujących się do allo-HSCT lub nieskutecznie leczonych RUX.

1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej

W analizie założono, że MMB będzie finansowany ze środków publicznych w populacji docelowej w ramach programu lekowego B.81 „Leczenie chorych na nowotwory mieloproliferacyjne Ph (-) (ICD-10: D45, D47.1)” oraz przyjęto, że w przypadku rozpoczęcia jego refundacji zostanie utworzona nowa, osobna grupa limitowa.

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [10], do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- tych samych lub zbliżonych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane,
- podobnej skuteczności.

Aktualnie w PrL B.81 finansowane są 2 substancje czynne – RUX oraz FED. Obie substancje należą do inhibitorów JAK (ATC: L01EJ). Zgodnie z aktualnym stanem refundacyjnym, w PrL dla każdej substancji czynnej utworzona jest osobna grupa limitowa.

Inhibitory JAK refundowane dotychczas w PrL to leki o udowodnionej skuteczności w redukcji objętości śledziony oraz zmniejszeniu nasilenia innych objawów MF, jednak ich stosowanie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia anemii. Obecne leczenie MF jest więc istotnie ograniczone przez działanie mielosupresyjne RUX i FED. Momelotynib charakteryzuje się działaniem łagodzącym anemię w przebiegu MF, zapewniając jednocześnie korzyści w zakresie objętości śledziony i innych objawów. Istnieją zatem różnice w mechanizmie działania MMB względem innych leków finansowanych w PrL B.81.

Biorąc powyższe pod uwagę, utworzenie nowej grupy limitowej dla MMB, w przypadku rozpoczęcia jego refundacji w ramach programu lekowego nie jest sprzeczne z zapisami ustawy refundacyjnej oraz wpisze się w dotychczasową praktykę Ministerstwa Zdrowia w tym zakresie.

1.4. Założenia analizy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym, zakładając finansowanie preparatu Omjjara ze środków publicznych w ramach proponowanego PrL począwszy od 1 stycznia 2026 roku. Długość horyzontu czasowego analizy jest zgodna z wytycznymi AOTMiT.

Populację docelową w niniejszej analizie zdefiniowano jako dorosłych pacjentów z mielofibrozą pierwotną lub wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej spełniających proponowane kryteria kwalifikacji do leczenia MMB w PrL B.81. Kryteria te określają między innymi wymagane przy kwalifikacji do leczenia MMB ryzyko progresji choroby (pośrednie-1 i wyższe) oraz ciężkość anemii (definiowaną przez stężenie Hbg <10 g/dl). Wnioskowane wskazanie obejmuje leczenie zarówno pacjentów nieleczonych inhibitorami JAK (populacja JAK-naive), jak i pacjentów uprzednio leczonych z zastosowaniem RUX (populacja JAK-exp).

Z uwagi na bardzo zróżnicowany przebieg MF i fakt, że u niektórych chorych trzeba wielu lat, aby osiągnąć stopień zaawansowania kwalifikujący do leczenia, a u innych następuje to szybko, ani zachorowalność, ani chorobowość nie umożliwiają określenia dokładnej i wiarygodnej liczby chorych kwalifikujących się do leczenia w programie. W związku z tym oszacowania populacji docelowej dokonano w oparciu o najlepsze dostępne źródła: historyczne dane NZF dotyczące realizacji PrL B.81 oraz zagraniczne dane literaturowe.

W ramach analizy wpływu na budżet wskazano przewidywaną liczbę nowych chorych włączanych do PrL w kolejnych latach oraz chorych przerywających leczenie RUX w ramach PrL w kolejnych latach. Ze względu na praktykę kliniczną oraz zgodnie z zapisami PrL, w danym roku spośród pacjentów kwalifikujących się do PrL B.81 tylko pacjenci z wymienionych wyżej podgrup będą mogli rozpocząć terapię MMB w sytuacji jej dostępności. Pozostali pacjenci leczeni w programie w danym roku, tj. kontynuujący wcześniej rozpoczęte leczenie RUX, nie będą kwalifikować się do terapii MMB.

Porównując aktualne zapisy dotyczące populacji objętej PrL B.81 i wnioskowane wskazanie, populację docelową podzielono na trzy podgrupy, a dalsze oszacowania przeprowadzono z uwzględnieniem tego podziału:

- pacjentów JAK-naive z anemią i ryzykiem pośrednim-2 lub wysokim – podgrupa aktualnie leczona w PrL w ramach 1. linii leczenia z zastosowaniem RUX lub FED,
- pacjentów JAK-naive z anemią i ryzykiem pośrednim-1 – podgrupa aktualnie nieujęta w PrL,
- pacjentów JAK-exp z anemią i ryzykiem pośrednim-2 lub wysokim – podgrupa aktualnie leczona w PrL w ramach 2. linii leczenia z zastosowaniem FED.

W przypadku populacji pacjentów JAK-naive określono kolejno liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w PrL B.81 w horyzoncie czasowym analizy, liczbę dodatkowych pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do leczenia MMB w PrL, tj. z ryzykiem pośrednim-1 oraz odsetki pacjentów z anemią wśród pacjentów aktualnie rozpoczynających leczenie w programie zgodnie z aktualnymi kryteriami (ryzyko pośrednie-2 lub wysokie) oraz wśród pacjentów z ryzykiem pośrednim-1. W ramach

oszacowania populacji pacjentów JAK-exp określono liczbę pacjentów przerywających leczenie RUX w PrL w horyzoncie czasowym analizy wraz z powodami przerwania terapii, odsetek pacjentów podejmujących dalsze leczenie oraz odsetek pacjentów z anemią wśród pacjentów podejmujących leczenie po przerwaniu terapii RUX.

W listopadzie 2023 roku w PrL B.81 wprowadzono szereg zmian porządkujących, zwiększających efektywność programu i dostosowujących go do najnowszych osiągnięć w leczeniu mielofibrozy. W związku z tym, obliczenia opierające się na historycznych danych NFZ wymagały korekty uwzględniającej wpływ zmian zapisów programu na oszacowania populacji docelowej. Nie odnaleziono danych, które pozwoliłyby określić wpływ wprowadzonych zmian na liczebność populacji leczonej w programie, w szczególności trudność stanowi rozdzielenie wpływu zmian dotyczących rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla RUX o czerwienicę prawdziwą od pozostałych dotyczących mielofibrozy. Arbitralnie przyjęto, że liczba pacjentów kwalifikujących się do 1. i 2. linii leczenia w programie wzrośnie o 20% - wpływ tego założenia zbadano w ramach analizy wrażliwości.

W scenariuszu istniejącym założono utrzymanie obecnego statusu refundacyjnego, co oznacza brak finansowania MMB w leczeniu MF. Zgodnie z zapisami PrL B.81 w populacji JAK-exp 100% pacjentów stosuje FED. Określenie udziałów RUX i FED w populacji JAK-naive z na podstawie danych dostępnych NFZ jest niemożliwe z uwagi sposób raportowania danych NFZ w dostępnych źródłach (dane dla FED raportowane łącznie dla 1. i 2. linii leczenia). W związku z tym, udziały leków stosowanych w populacji JAK-naive z ryzykiem pośrednim-2 i wysokim określono na podstawie opinii eksperckiej przedstawionej w AWA Inrebec 2022 [11]. Chorzy z podgrupy JAK-naive z ryzykiem pośrednim-1 aktualnie nie kwalifikują się do leczenia w PrL – zgodnie z ustaleniami APD w populacji tej stosuje się BAT. Prognozowane rozpowszechnienie MMB w scenariuszu nowym oraz szacowane udziały leków aktualnie stosowanych w rozważanych subpopulacjach określono na podstawie arbitralnie przyjętych założeń.

W obliczeniach przyjęto, że pacjenci z populacji docelowej są włączani do obliczeń równomiernie w kolejnych 4-tygodniowych cyklach. Tym samym założono, że co cykl do obliczeń włączonych jest 1/13 pacjentów z populacji docelowej w danym roku. Tak wyznaczoną liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych cyklach modelu podzielono zgodnie z prognozowanymi udziałami opcji terapeutycznych na pacjentów leczonych z zastosowaniem MMB oraz pacjentów leczonych RUX, FED lub BAT.

Plik obliczeniowy opracowany na potrzeby niniejszej analizy opiera się na symulacji przebiegu choroby i jej leczenia przeprowadzonej w modelu wykorzystywanym w analizie ekonomicznej dla porównania MMB vs RUX [12, 13]. Zużycie zasobów oraz koszty jednostkowe związane ze stosowaniem interwencji uwzględnionych w analizie, a także koszty podania leków, koszty monitorowania terapii w PrL, koszty stanów zdrowia (w tym monitorowanie poza PrL, przetoczenia krwinek czerwonych i terapia chelatująca żelazo), koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych, koszty kolejnych linii leczenia oraz koszty opieki paliatywnej przyjęto zgodnie z oszacowaniami przeprowadzonymi w ramach analizy ekonomicznej [14]. W ramach niniejszej analizy

parametry zaczerpnięte z analizy ekonomicznej zostały odpowiednio zaaplikowane do liczebności populacji docelowej w celu wyznaczenia wydatków związanych z leczeniem pacjentów z MF w okresie objętym analizą.

W analizie uwzględniono skuteczność rozważanych interwencji, która wyraża się poprzez zwiększenie odsetka pacjentów niezależnych od przetoczeń krwinek czerwonych (RBCT, ang. *red blood cell transfusion*). Zależność od przetoczeń krwinek czerwonych definiują stany zdrowia pacjentów z populacji docelowej, zgodnie z definicjami określonymi w protokole badania klinicznego dla MMB:

- niezależny od przetoczeń (TI, ang. *transfusion independent*);
- zależny od przetoczeń (TD, ang. *transfusion dependent*);
- wymagający przetoczeń (TR, ang. *transfusion requiring*).

Wykorzystując rozkład pacjentów na stany zdrowia w kolejnych cyklach określony w modelu wykorzystanym w analizie ekonomicznej, wyznaczono średnie koszty ponoszone w kolejnych cyklach leczenia w ramach poszczególnych kategorii kosztowych, co umożliwiło uwzględnienie w obliczeniach przerywania leczenia i śmiertelności wśród pacjentów z populacji docelowej. Łącząc tak wyznaczone średnie koszty z danymi dotyczącymi liczb pacjentów rozpoczynających leczenie MMB, RUX, FED i BAT w kolejnych cyklach, wyznaczono wydatki ponoszone w populacji docelowej dla kolejnych lat horyzontu czasowego analizy. W tym celu pacjentom rozpoczynającym leczenie w 1. cyklu naliczono koszty 1. cyklu leczenia odpowiednio z zastosowaniem MMB / RUX / FED / BAT. Kolejno w 2. cyklu pacjentom włączonym do leczenia w cyklu poprzednim naliczono koszty 2. cyklu leczenia zgodnie ze stosowanym u nich rodzajem terapii, zaś pacjentom, którzy rozpoczęli leczenie w 2. cyklu analizy przypisano koszty 1. cyklu leczenia itd.

Oszacowane w ten sposób wydatki zakładają w scenariuszu istniejącym, tj. w przypadku utrzymania obecnej sytuacji refundacyjnej, brak finansowania preparatu Omjjara ze środków publicznych w populacji docelowej i stosowanie aktualnie dostępnych metod leczenia MF oraz w scenariuszu nowym – finansowanie MMB w populacji docelowej. Wyniki niniejszej analizy obejmują również wydatki inkrementalne, to jest różnicę między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym.

W poniższej tabeli znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 11.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło	Ref.
	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w PrL B.81	Prognoza danych NFZ	[3]
	Liczba pacjentów z ryzykiem pośrednim-1 potencjalnie kwalifikujących się do leczenia MMB w PrL	Dane literaturowe	[15, 16]
Dane populacyjne	Odsetki pacjentów z anemią wśród pacjentów z ryzykiem \geq pośrednie-2 oraz pacjentów z ryzykiem pośrednim-1 rozpoczynających leczenie w programie	Dane literaturowe	[16, 17]
	Wzrost liczby pacjentów rozpoczynających 1. linię leczenia*	Założenie	-
	Liczba pacjentów przerywających leczenie RUX w PrL B.81	Prognoza danych NFZ	[3]

	Parametr	Źródło	Ref.
	Odsetek pacjentów przerywających leczenie RUX z powodów innych niż progresja do AML i zgon	Dane literaturowe	[18–24]
	Odsetek pacjentów podejmujących dalsze leczenie	Dane literaturowe	[21, 23]
	Wzrost liczby pacjentów rozpoczynających 2. linię leczenia*	Założenie	-
	Odsetek pacjentów z anemią wśród pacjentów podejmujących leczenie po przerwaniu terapii RUX	Dane literaturowe	[21]
	JAK-naive z ryzykiem pośrednim-1	Założenie	-
Rozpowszechnienie MMB w scenariuszu nowym	JAK-naive z ryzykiem \geq pośrednie - 2	Założenie na podstawie opinii eksperckiej dla FED przedstawionej w AWA Inrebic 2022	[11]
	JAK-exp.	Założenie	-
Udziały pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie	Scenariusz istniejący	Opinia ekspercka przedstawiona w AWA Inrebic 2022	[11]
	Scenariusz nowy	Założenie	-
	Zużycie zasobów	Model ekonomiczny	[12, 13]
	Koszty	Analiza ekonomiczna	[14]

* Wynikający ze zmiany zapisów PrL B.81 z listopada 2023 roku

2. Metodyka i dane źródłowe

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla MMB w leczeniu dorosłych pacjentów z mielofibrozą z umiarkowaną do ciężkiej anemią spełniających proponowane kryteria kwalifikacji do leczenia MMB w PrL B.81. Porównując aktualne zapisy dotyczące populacji objętej PrL B.81 i wnioskowane wskazanie populację docelową podzielono na 3 podgrupy:
 - pacjentów JAK-naive (uprzednio nieleczonych inhibitorami JAK) z anemią i ryzykiem pośrednim-2 lub wysokim,
 - pacjentów JAK-naive z anemią i ryzykiem pośrednim-1,
 - pacjentów JAK-exp (uprzednio leczonych RUX) z anemią i ryzykiem pośrednim-2 lub wysokim.
2. Na podstawie dostępnych źródeł danych przeprowadzono prognozę liczebności populacji w ww. podgrupach w kolejnych 2 latach, począwszy od 1 stycznia 2026 roku. W dalszych obliczeniach każdy rok analizy podzielono na 4-tygodniowe cykle przy założeniu, że rok obejmuje 52 tygodnie (13 cykli).
3. Na podstawie dostępnych danych oraz przyjętych założeń określono rozpowszechnienie MMB oraz pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie w poszczególnych podgrupach populacji docelowej.
4. W oparciu o schematy dawkowania oraz koszty jednostkowe MMB, RUX, FED i leków stosowanych w ramach BAT określone zgodnie z metodyką analizy ekonomicznej, oszacowano koszty związane z leczeniem pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu istniejącym i nowym.
5. Wykorzystując koszty podania leków w ramach PrL i poza programem, koszty monitorowania skuteczności leczenia w PrL, koszty świadczeń związanych ze stanem zdrowia pacjenta i leczeniem zdarzeń niepożądanych, koszty kolejnych linii leczenia oraz koszty opieki paliatywnej oszacowane w ramach analizy ekonomicznej, określono pozostałe wydatki płatnika publicznego oraz pacjentów w całym horyzoncie czasowym w obydwu scenariuszach.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2025–2026:
 - dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, tj. w przypadku braku finansowania MMB ze środków publicznych.
 - dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Omjjara ze środków publicznych.
7. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem istniejącym a scenariuszem nowym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza

to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.

- Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (A, B, ...). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie Microsoft Office 365, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [25], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów.

Ze względu na zakładany sposób finansowania MMB oraz obowiązujący sposób finansowania pozostałych interwencji (RUX i FED w PrL B.81 oraz leki spoza PrL B.81 stosowane u pacjentów z MF finansowane w ramach katalogu chemioterapii lub wykazu otwartego z zerową odpłatnością pacjenta) uwzględnionych w analizie nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za rozważane technologie medyczne.

Koszty leków chelatujących żelazo stosowanych u pacjentów wymagających RBCT, suplementacji witaminy B1 oraz kwasu acetylosalicylowego są pokrywane w całości przez pacjentów, w związku z czym wyniki analizy przedstawiono z rozróżnieniem perspektywy płatnika oraz łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

2.4. Horyzont czasowy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że MMB będzie finansowany ze środków publicznych dla pacjentów z populacji docelowej w ramach PrL B.81 począwszy od 1 stycznia 2026 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [26] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [10], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.

2.5. Populacja docelowa

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

1. rozpoznanie
 - a. pierwotnej mielofibrozy (PMF) albo
 - b. mielofibrozy w przebiegu czerwienicy prawdziwej (Post-PV MF) albo
 - c. 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. ryzyko
 - a. pośrednie – 1 albo
 - b. pośrednie – 2 albo
 - c. wysokie
 - 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 w większości zgodne z kryteriami dla pozostałych leków dostępnych w analizowanym PrL, ale rozszerzają populację pacjentów aktualnie kwalifikujących się do PrL o pacjentów z ryzykiem pośrednim-1, jednocześnie zawężając ją do pacjentów z umiarkowaną lub ciężką anemią.

Wnioskowane wskazanie, analogicznie jak w przypadku wskazania dla FED w analizowanym PrL, obejmuje pacjentów leczonych w ramach:

- 1. linii terapii, tj. pacjentów uprzednio nieleczonych inhibitorami JAK (populacja JAK-naive) i
- 2. linii, tj. pacjentów leczonych uprzednio RUX (populacja JAK-exp.).

Wydaje się, że stan pacjentów przerywających leczenie RUX będzie kwalifikował ich do grupy ryzyka pośredniego-2 lub wysokiego, w związku z czym zapisy programu rozszerzające populację docelową o pacjentów z ryzykiem pośrednim-1 nie mają znaczenia dla szacunków dotyczących tej subpopulacji i dotyczą wyłącznie populacji JAK-naive.

Biorąc pod uwagę powyższe rozważania, obliczenia populacyjne w niniejszej analizie oparto na danych NFZ dotyczących liczby pacjentów leczonych w PrL B.81, na podstawie których wyznaczono liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w PrL (populacja JAK-naive) oraz pacjentów leczonych RUX i przerywających to leczenie (populacja JAK-exp). Następnie na podstawie danych literaturowych określono przewidywane zwiększenie populacji JAK-naive związane z włączaniem pacjentów z ryzykiem pośrednim-1 oraz odsetek pacjentów podejmujących dalsze leczenie po przerwaniu terapii RUX w przypadku oszacowań dotyczących populacji JAK-exp. W ostatnim kroku obliczeń obie subpopulacje zawężono do pacjentów z anemią na podstawie odnalezionych danych literaturowych.

Należy zauważyć, że historyczne dane NFZ, na których oparto przeprowadzone oszacowanie populacji docelowej, odpowiadają zapisom PrL B.81 sprzed listopada 2023 roku. W listopadzie 2023 roku program zmienił swoją nazwę na „Leczenie chorych na nowotwory mieloproliferacyjne Ph (-) (ICD-10: D45, D47.1)” a wskazania kwalifikujące do leczenia RUX w ramach tegoż programu zostały rozszerzone na czerwieńcę prawdziwą. Ponadto przeprowadzono szereg zmian porządkujących zwiększających efektywność programu i dostosowujących go do najnowszych osiągnięć w leczeniu mielofibrozy. Zmiany te dotyczyły m.in.:

- usunięcia warunku wcześniejszej splenektomii podczas kwalifikacji do programu,
- uogólnienie zapisu dla kryterium dotyczącego powiększenia śledziony – zastąpienie zapisu mówiącego o „powiększeniu śledziony ≥ 5 cm poniżej lewego łuku żebrowego w badaniu palpacyjnym oraz w badaniu ultrasonograficznym” zapisem o „powiększeniu śledziony w badaniu ultrasonograficznym”,

- obligatoryjne spełnienie przynajmniej jednego z dwóch kryteriów: kryterium powiększenia śledziona oraz kryterium w zakresie identyfikacji objawów ocenianych w skali MPN-SAF TSS – do listopada 2023 roku obligatoryjne było spełnienie obu tych kryteriów,
- dodanie zapisów i wskaźników dotyczących oceny skuteczności terapii.

O ile zmiana dotycząca nowego wskazania dla RUX pozostaje bez wpływu na oszacowanie populacji docelowej dla MMB w oparciu o historyczne dane NFZ, pozostałe zmiany takowy wpływ mają. Jednocześnie w trakcie prac nad analizą nie odnaleziono opublikowanych opracowań, raportów, czy też oszacowań eksperckich pozwalających na uchwycenie wpływu ww. zmian w obliczeniach. W obliczeniach przyjęto, że opisane powyższej zmiany zapisów PrL spowodują wzrost liczby pacjentów JAK-naive oraz JAK-exp rozpoczynających leczenie w ramach odpowiednio 1. i 2. linii leczenia o 20% (względem prognoz na podstawie historycznych danych NFZ).

Z uwagi na arbitralność przyjętego założenia i związaną z tym niepewność, w analizie wrażliwości zbadano jego wpływ uwzględniając:

- wzrost liczby pacjentów rozpoczynających 1. i 2. linię leczenia o 10% (wariant A1),
- wzrost liczby pacjentów rozpoczynających 1. i 2. linię leczenia o 30% (wariant A2).

2.5.1. Populacja JAK-naive

Oszacowanie liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w PrL

W celu oszacowania populacji pacjentów JAK-naive kwalifikujących się do leczenia MMB w ramach 1. linii leczenia w PrL, na podstawie dostępnych danych NFZ wyznaczono liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w aktualnym programie oraz przeprowadzono jej prognozę na lata 2026-2027. Przeprowadzone obliczenia wskazują, że liczba pacjentów rozpoczynających leczenie jest względnie stała w kolejnych latach realizacji programu i wynosi średnio 278 osób rocznie. Szczegółowy opis danych i obliczeń w tym zakresie przedstawiono w rozdz. B.1.2.1.

Liczbę pacjentów rozpoczynających 1. linię leczenia w PrL oszacowaną w poprzednim kroku obliczeń przeskalowano o 20%, uwzględniając przyjęte założenia dotyczące wzrostu tej populacji w wyniku zmian zapisów PrL w listopadzie 2023 roku.

W ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusze zakładające, że liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w PrL będzie:

- o 10% niższa od liczby pacjentów w analizie podstawowej (wariant B1) oraz
- o 10% wyższa od liczby pacjentów w analizie podstawowej (wariant B2).

Podsumowanie oszacowania liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w PrL B.81 w horyzoncie czasowym analizy przedstawia poniższa tabela.

Tabela 12.
Prognoza liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w PrL w latach 2026-2027 – dane uwzględnione w analizie

Wariant obliczeń	2026	2027	Źródło
Analiza podstawowa	334 (=278 x 1,2)	334 (=278 x 1,2)	Tabela 73
AW, wariant B1	306 (=334 x 0,9)	306 (=334 x 0,9)	-
AW, wariant B2	362 (=334 x 1,1)	362 (=334 x 1,1)	-

Oszacowanie liczby pacjentów z ryzykiem pośrednim-1

Jako że wykonana prognoza danych NFZ dotyczy wyłącznie pacjentów z ryzykiem pośrednim-2 lub wysokim (zgodnie z aktualnymi kryteriami włączenia do PrL), w kolejnym kroku oszacowano zwiększenie liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w PrL w sytuacji, gdy do leczenia kwalifikowaliby się także pacjenci z ryzykiem pośrednim-1.

Tym samym liczebność populacji JAK-naive wyznaczono, porównując populację pacjentów z MF leczonych inhibitorami JAK w Polsce, gdzie leczenie ograniczone jest aktualnie do pacjentów z ryzykiem pośrednim-2 i wysokim, i na świecie, tj. w sytuacji braku ograniczeń w zakresie ryzyka podczas kwalifikowania pacjentów do leczenia. W tym celu określono odsetki pacjentów z ryzykiem pośrednim-1 oraz pośrednim-2 i wysokim wśród chorych leczonych inhibitorami JAK z ryzykiem pośrednim-1 do wysokiego raportowane w zagranicznej literaturze.

Zidentyfikowano 5 publikacji opisujących wyniki badań rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczące leczenia RUX raportujące dane w zakresie odsetków pacjentów z poszczególnych grup ryzyka. Nie odnaleziono żadnej publikacji dotyczącej leczenia FED, która prezentowałaby poszukiwane dane. Ponadto dane dotyczące częstości występowania poszczególnych stopni ryzyka w populacji JAK-naive leczonej z zastosowaniem inhibitorów JAK dostępne są w badaniu rejestracyjnym dla MMB (SIMPLIFY-1). Szczegółowy opis danych źródłowych i ich analizę przedstawiono w aneksie (rozd. B.2.1).

Na podstawie odnalezionych danych wyznaczono, że średnio 35% pacjentów z MF i ryzykiem od pośredniego-1 do wysokiego stanowią pacjenci z ryzykiem pośrednim-1, a pacjenci z ryzykiem pośrednim-2 i wysokim stanowią pozostałe 65% leczonych pacjentów.

Tabela 13.
Odsetki pacjentów z poszczególnych grup ryzyka wśród pacjentów z MF i ryzykiem od pośredniego-1 do wysokiego

Ryzyko	Odsetek
Pośrednie-1	35%
Pośrednie-2 lub wysokie	65%
Razem	100%

Łącząc ze sobą dane dotyczące liczby pacjentów z ryzykiem pośrednim-2 lub wysokim rozpoczynających leczenie w Polsce oraz odsetków pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-1 i grupy z ryzykiem pośrednim-2 i wyższym oszacowano, że prognozowany wzrost liczebności pacjentów rozpoczynających leczenie we wnioskowanym programie wynosi 184 osób.

Tabela 14.
Oszacowanie liczby pacjentów z ryzykiem pośrednim-1 – analiza podstawowa

Parametr	Ryzyko pośrednie-1	Ryzyko pośrednie-2 lub wysokie	Źródło danych
Pacjenci rozpoczynający leczenie w PrL B.81 w sytuacji, gdy leczenie jest ograniczone do chorych <u>z ryzykiem pośrednim-2 lub wyższym</u>	-	334	Tabela 12
Odsetki pacjentów z ryzykiem pośrednim-1 oraz ryzykiem pośrednim-2 i wyższym wśród pacjentów z ryzykiem pośrednim-1 lub wyższym leczonych RUX	35%	65%	Tabela 13
Pacjenci rozpoczynający leczenie w PrL B.81 w sytuacji, gdy leczenie jest ograniczone do chorych <u>z ryzykiem pośrednim-1 lub wyższym</u>	184	334	-

W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusze, w których założono, że liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w programie B.81 w sytuacji rozszerzenia kryteriów o pacjentów z ryzykiem pośrednim-1 będzie 10% wyższa / niższa od wartości uwzględnionej w analizie podstawowej. Podsumowanie oszacowań dotyczących liczby pacjentów z ryzykiem pośrednim-1 uwzględnionych w analizie przedstawia poniższa tabela.

Tabela 15.
Oszacowanie liczby pacjentów z ryzykiem pośrednim-1 – podsumowanie

Parametr	Analiza podst.	AW, wariant C1	AW, wariant C2
Pacjenci z ryzykiem pośrednim-1	184	165	202

Oszacowanie liczby pacjentów z anemią

Finalnie pacjentów kwalifikowanych do PrL z ryzykiem pośrednim-2 lub wysokim oraz z ryzykiem pośrednim-1 zawężono do pacjentów z rozpoznaniem umiarkowanej do ciężkiej anemii na podstawie dostępnych danych literaturowych.

Częstość występowania anemii w populacji JAK-naive wyznaczono na podstawie 3 publikacji:

- Passamonti 2021 [16], w której ryzyko progresji było oceniane w skali DIPSS i która była jedyną publikacją raportującą występowanie anemii w poszczególnych grupach ryzyka;
- Mead 2022 [15], w ramach której ryzyko progresji było oceniane w skali IPSS, a odsetek pacjentów anemią był najniższy z odsetków raportowanych w badaniach RWD;
- Verstovsek 2020 [17], w ramach której ryzyko progresji było oceniane w skali IPSS, a odsetek pacjentów anemią był najwyższy z odsetków raportowanych w badaniach RWD.

Można przypuszczać, że zależność pomiędzy występowaniem anemii a ryzykiem ocenionym w skali DIPSS (wykorzystywanej w trakcie trwania choroby) i ryzykiem ocenionym w skali IPSS (stosowanej w momencie rozpoznania choroby) może się różnić. Jednocześnie nie zidentyfikowano danych, które pozwoliłyby na określenie częstości występowania anemii w poszczególnych grupach ryzyka w skali IPSS. W związku z tym średnie odsetki występowania anemii wyznaczono następująco

- w przypadku podgrupy z ryzykiem pośrednim-1: na podstawie danych z publikacji Passamonti 2021 dla ryzyka pośredniego-1 oraz danych z publikacji Mead 2022 ogółem;
- w przypadku podgrupy z ryzykiem pośrednim-2 lub wysokim: na podstawie danych z publikacji Passamonti 2021 dla ryzyka pośredniego-2/wysokiego oraz danych z publikacji Verstovsek 2020 ogółem.

Szczegóły w zakresie dostępnych źródeł i zakresu raportowanych w nich danych oraz analizy tychże przedstawiono w aneksie rozdz. B.2.3.

Finalnie uśredniając dane raportowane w ww. publikacjach zgodnie z metodyką przedstawioną powyżej określono, że częstość występowania anemii wśród pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-1 wynosi 17%, zaś w przypadku pacjentów z ryzykiem pośrednim-2 lub wysokim jest to 65%.

Tabela 16.
Częstość występowania anemii dla poszczególnych grup ryzyka na podst. danych literaturowych

Ryzyko	Odsetek
Pośrednie-1	17%
Pośrednie-2 lub wysokie	65%

Podsumowanie oszacowania populacji pacjentów JAK-naive kwalifikujących się do leczenia MMB zgodnie z wnioskowanym wskazaniem przedstawia poniższa tabela.

Tabela 17.
Liczebność populacji pacjentów JAK-naive w latach 2026-2027 – analiza podstawowa

Parametr	2026		2027		Źródło
	Ryzyko pośrednie-1	Ryzyko pośrednie-2 lub wysokie	Ryzyko pośrednie-1	Ryzyko pośrednie-2 lub wysokie	
Pacjenci rozpoczynający leczenie w PrL B.81 w sytuacji, gdy leczenie jest ograniczone do chorych z ryzykiem-1 lub wyższym	184	334	184	334	Tabela 14
Odsetek pacjentów z anemią	17%	65%	17%	65%	Tabela 16
Pacjenci rozpoczynający leczenie w PrL B.81 w sytuacji, gdy leczenie jest ograniczone do chorych z ryzykiem-1 lub wyższym z umiarkowaną lub ciężką anemią	31	219	31	219	-
Populacja pacjentów JAK-naive kwalifikujących się do leczenia MMB	250		250		-

Biorąc pod uwagę niepewność oszacowań dotyczących odsetków pacjentów z anemią wynikającą z ograniczonych danych w tym zakresie, w ramach analizy wrażliwości (wariant D1) obliczenia przeprowadzono przy uwzględnieniu alternatywnych wartości określonych na podstawie danych raportowanych w publikacji Passamonti 2021 [16], tj. jedynej publikacji raportującej występowanie anemii w poszczególnych grupach ryzyka. Zgodnie z danymi przedstawionymi w tej publikacji w grupie ryzyka pośredniego-1 w skali DIPPS anemia występuje zaledwie u 3% pacjentów, zaś w przypadku ryzyka pośredniego-2 i wyższego częstość występowania anemii sięga 72% (Tabela 85).

Podsumowanie oszacowań liczby pacjentów JAK-naive kwalifikujących się do leczenia MMB w horyzoncie czasowym analizy przedstawia poniższa tabela.

Tabela 18.
Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia MMB w latach 2026-2027 – dane uwzględnione w analizie

Wariant obliczeń	Częstość występowania anemii wśród pacjentów z ryzykiem pośrednim-1 / pośrednim-2 lub wyższym	Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia MMB z ryzykiem pośrednim-1 / pośrednim-2 lub wyższym / razem	
		2026	2027
Analiza podstawowa	17% / 65%	31 / 219 / 250	31 / 219 / 250
AW, wariant D1	3% / 72%	5 / 239 / 244	5 / 239 / 244

2.5.2. Populacja JAK-exp

Oszacowanie liczby pacjentów leczonych RUX

Biorąc pod uwagę, że w latach 2020-2021 trendy populacyjne są potencjalnie zaburzone przez pandemię COVID-19, liczbę pacjentów leczonych RUX w horyzoncie czasowym analizy oszacowano na podstawie średniej liczby pacjentów rozpoczynających leczenie RUX w latach 2018-2019 i 2022 (Tabela 71) oraz odsetka pacjentów średniorocznie przerywających to leczenie (Tabela 76) – szczegółowe obliczenia w tym zakresie dostępne są w aneksie (rozdz. B.1.2.2). Oszacowana w ten sposób liczba chorych leczonych w PrL B.81 z zastosowaniem RUX wynosi 869 oraz 879 osób odpowiednio w latach 2026-2027 (Tabela 75) i została wykorzystana w analizie podstawowej.

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne sposoby prognozy danych, zakładające

- stałą liczbę pacjentów leczonych RUX w analizowanym PrL na poziomie roku 2022, tj. 757 osób rocznie (wariant E1) oraz
- liczbę pacjentów leczonych RUX oszacowaną na podstawie regresji logarytmicznej danych z lat 2018-2022, dającej najlepsze dopasowanie ($R^2 = 0,9607$) z pośród rozważanych rozkładów (liniowego, logarytmicznego oraz wykładniczego), zgodnie z którą w latach horyzontu czasowego analizy leczonych z zastosowaniem RUX będzie odpowiednio 935 oraz 980 osób (wariant E2).

Podsumowanie oszacowania liczby pacjentów leczonych RUX w PrL B.81 w horyzoncie czasowym analizy przedstawia poniższa tabela.

Tabela 19.
Liczba pacjentów leczonych RUX w latach 2026-2027 – dane uwzględnione w analizie

Wariant obliczeń	2026	2027	Źródło
Analiza podstawowa	869	879	Tabela 75
AW, wariant E1	757	757	Tabela 68
AW, wariant E2	935	980	Tabela 74

Oszacowanie liczby pacjentów przerywających leczenie RUX

W kolejnym kroku na podstawie danych NFZ dostępnych za pośrednictwem Statystyk NFZ z lat 2018-2021 określono, że średniorocznie 30% pacjentów przerywa leczenie RUX – szczegółowy opis danych i metodyki obliczeń tego parametru jest dostępny w aneksie (rozd. B.1.2.3).

Łącząc powyższe dane z danymi dotyczącymi prognozowanej liczby pacjentów leczonych RUX w PrL B.81 otrzymano, że w latach 2026-2027 odpowiednio 263 oraz 266 osób przerwie leczenie RUX.

Tabela 20.
Oszacowanie liczby pacjentów przerywających leczenie RUX – analiza podstawowa

Parametr	2026	2027	Źródło
Liczba pacjentów leczonych RUX	869	879	Tabela 75
Odsetek pacjentów przerywających leczenie		30%	Tabela 76
Liczba pacjentów przerywających leczenie RUX	263	266	-

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości odsetka pacjentów przerywających leczenie RUX w PrL B.81 oszacowane na podstawie najniższego i najwyższego odsetka wyznaczonego na podstawie danych z lat 2018-2022, tj.:

- 25% na podstawie danych z roku 2019 (wariant F1) oraz
- 36% na podstawie danych z roku 2018 (wariant F2).

Podsumowanie oszacowań liczby pacjentów przerywających leczenie RUX w PrL B.81 w horyzoncie czasowym analizy przedstawia poniższa tabela.

Tabela 21.
Liczba pacjentów przerywających leczenie RUX w latach 2026-2027 – dane uwzględnione w analizie

Wariant obliczeń	Odsetek pacjentów przerywających leczenie	Liczba pacjentów przerywających leczenie	
		2026	2027
Analiza podstawowa	30%	263	266
AW, wariant F1	25%	220	223

Wariant obliczeń	Odsetek pacjentów przerywających leczenie	Liczba pacjentów przerywających leczenie	
		2026	2027
AW, wariant F2	36%	312	316

Oszacowanie liczby pacjentów podejmujących dalsze leczenie

Niektóre powody przerywania terapii RUX, takie jak zgon pacjenta lub transformacja w ostrą białaczkę szpikową (AML, ang. *acute myeloid leukemia*), mogą wykluczać pacjentów z dalszego leczenia dedykowanego MF. W związku z tym, w kolejnym kroku określono odsetek pacjentów, którzy zmarli w trakcie leczenia RUX lub u których powodem przerywania leczenia była transformacja białaczkowa. Zgodnie z odnalezionymi danymi literaturowymi średnio u 27% procent pacjentów powodem przerywania terapii RUX był zgon, zaś u 15% była to transformacja w AML (rozdz. B.2.2, Tabela 82). Na podstawie tych danych oszacowano, że 59% pacjentów przerywających leczenie RUX potencjalnie może kwalifikować się do leczenia w ramach 2. linii w PrL B.81.

Jednocześnie w literaturze raportowano, że spośród pacjentów, którzy przegrali leczenie RUX z powodów innych niż zgon i transformacja w AML, dalsze leczenie podejmowało 69% chorych. Wśród przyczyn braku dalszego leczenia u pozostałych 31% wskazywano zły stan zdrowia (np. występowanie cytopenii i/lub nawracających infekcji oraz współwystępowanie istotnych zdarzeń niepożądanych, takich jak niewydolność serca czy zakrzepica), rozpoznanie drugiego nowotworu złośliwego, czy też brak potencjalnie skutecznego leczenia w opinii lekarza prowadzącego.

Odnosząc powyższe odsetki do oszacowanej poprzednio liczby pacjentów przerywających leczenie RUX w PrL B.81 otrzymano, że w latach 2026-2027 odpowiednio 106 oraz 107 podejmie dalsze leczenie po przerywaniu terapii RUX. Finalnie liczbę pacjentów podejmujących 2. linię leczenia w PrL oszacowaną w poprzednim kroku obliczeń przeskalowano o 20%, uwzględniając zakładany wzrost tej populacji wynikający ze zmian zapisów PrL w listopadzie 2023 roku.

Tabela 22.
Oszacowanie liczby pacjentów podejmujących dalsze leczenie po przerywaniu terapii RUX – analiza podstawowa

Parametr	2026	2027	Źródło
Liczba pacjentów przerywających leczenie RUX	263	266	Tabela 20
Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodów innych niż zgon lub transformacja w AML	59%		Tabela 82
Liczba pacjentów przerywających leczenie z powodów innych niż zgon lub transformacja w AML	154	156	-
Odsetek pacjentów podejmujących dalsze leczenie	69%		Tabela 83
Liczba pacjentów podejmujących dalsze leczenie po przerywaniu terapii RUX	106	107	-
Wzrost liczby pacjentów rozpoczynających 2L leczenia w PrL wynikający ze zmiany zapisów PrL w listopadzie 2023	+20%		Założenie

Parametr	2026	2027	Źródło
Liczba pacjentów podejmujących dalsze leczenie po przerwaniu terapii RUX z uwzględnieniem zmian PrL	127	129	-

W analizie wrażliwości testowano niepewność oszacowań przedstawionych w tabeli powyżej przyjmując minimalne i maksymalne wartości odsetków pacjentów przerywających terapię z powodu zgonu i transformacji w AML raportowane w odnalezionych źródłach oraz zakładając, że wszyscy pacjenci, którzy przegrali leczenie RUX z powodu innego niż zgon lub transformacja do AML podejmują leczenie:

- 89% pacjentów przerywających leczenie z powodów innych niż zgon lub transformacja w AML – odpowiednio 3% oraz 7% pacjentów przerywających leczenie RUX z tych powodów na podstawie najniższych odsetków raportowanych w danych literaturowych (wariant G1),
- 39% pacjentów przerywających leczenie z powodów innych niż zgon lub transformacja w AML – odpowiednio 43% oraz 22% pacjentów przerywających leczenie RUX z tych powodów na podstawie najwyższych odsetków raportowanych w danych literaturowych (wariant G2)
- 100% pacjentów, którzy przegrali leczenie RUX z powodu innego niż zgon lub transformacja do AML podejmują leczenie (wariant H1).

Podsumowanie oszacowań liczby pacjentów podejmujących dalsze leczenie po przerwaniu terapii RUX (z uwzględnieniem wzrostu liczby pacjentów związanych ze zmianami PrL) w horyzoncie czasowym analizy przedstawia poniższa tabela.

Tabela 23.
Liczba pacjentów podejmujących dalsze leczenie po przerwaniu terapii RUX w latach 2026-2027 – dane uwzględnione w analizie

Wariant obliczeń	Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodów innych niż zgon i transformacja w AML	Odsetek pacjentów podejmujących dalsze leczenie	Liczba pacjentów podejmujących dalsze leczenie po przerwaniu terapii RUX*	
			2026	2027
Analiza podstawowa	59%	69%	127	129
AW, wariant G1	89%	69%	194	196
AW, wariant G2	34%	69%	75	75
AW, wariant H1	59%	100%	154	154

* Z uwzględnieniem wzrostu liczby pacjentów związanych ze zmianami PrL

Oszacowanie liczby pacjentów z anemią

W ostatnim kroku oszacowaną powyżej populację pacjentów potencjalnie rozpoczynających 2. linię leczenia w PrL ograniczono do pacjentów z anemią zgodnie z proponowanymi kryteriami kwalifikacji do leczenia MMB.

Zgodnie z odnalezionymi danymi literaturowymi przedstawionymi w publikacjach Palandri 2020 [21], Passamonti 2023 [27] oraz Mascarenhas 2024 [28] średnio u 70% pacjentów podejmujących dalsze

leczenie po przerwaniu terapii RUX występowała anemia w stopniu umiarkowanym do ciężkiego (Tabela 87).

Odnosząc ten odsetek do oszacowanej w poprzednim kroku liczby pacjentów podejmujących dalsze leczenie po przerwaniu terapii RUX, wyznaczono liczebność populacji pacjentów JAK-exp kwalifikujących się do leczenia MMB, która w latach 2026-2027 wynosi odpowiednio 89 oraz 90 chorych.

Tabela 24.
Liczebność populacji pacjentów JAK-exp w latach 2026-2027 – analiza podstawowa

Parametr	2026	2027	Źródło
Liczba pacjentów podejmujących dalsze leczenie po przerwaniu leczenia RUX	127	129	Tabela 22
Odsetek pacjentów z anemią wśród pacjentów podejmujących dalsze leczenie po przerwaniu terapii RUX		70%	Tabela 87
Liczba pacjentów JAK-exp kwalifikujących się do leczenia MMB	89	90	-

W ramach analizy wrażliwości zbadano wpływ przyjętej wartości odsetka pacjentów z anemią na oszacowanie populacji JAK-exp zakładając:

- wartość o 10 p.p. niższą od wartości tego odsetka w analizie podstawowej (wariant I1) oraz
- wartość o 10 p.p. wyższą od wartości tego odsetka w analizie podstawowej (wariant I2).

Podsumowanie oszacowań liczby pacjentów JAK-exp kwalifikujących się do leczenia MMB w horyzoncie czasowym analizy przedstawia poniższa tabela.

Tabela 25.
Liczba pacjentów JAK-exp kwalifikujących się do leczenia MMB w latach 2026-2027 – dane uwzględnione w analizie

Wariant obliczeń	Odsetek pacjentów z anemią	Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia MMB	
		2026	2027
Analiza podstawowa	70%	89	90
AW, wariant I1	60%	76	77
AW, wariant I2	80%	101	103

2.5.3. Podsumowanie

Łącząc powyższe kalkulacje oszacowano, że prognozowana populacja docelowa dla MMB we wnioskowanym wskazaniu wynosi 339 oraz 340 osób odpowiednio w latach 2026-2027, w tym 250 chorych w obu latach analizy to pacjenci z populacji JAK-naive, zaś 89 oraz 90 chorych odpowiednio w 1. i 2. roku analizy stanowią pacjenci z populacji JAK-exp.

Tabela 26.
Populacja docelowa w latach 2026-2027 – analiza podstawowa

Podgrupa pacjentów / linia leczenia	Ryzyko progresji choroby	2026	2027
JAK-naive / 1. linia leczenia	Pośrednie-1	31	31
	Pośrednie-2 lub wysokie	219	219
	Razem	250	250
JAK-exp / 2. linia leczenia	Pośrednie-2 lub wysokie	89	90
Łącznie		339	340

2.6. Udziały opcji terapeutycznych w populacji docelowej

2.6.1. Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym założono utrzymanie obecnego statusu refundacyjnego i brak finansowania MMB ze środków publicznych, co oznacza, że żaden pacjent z populacji docelowej nie stosuje MMB.

Udziały pozostałych opcji terapeutycznych w populacji docelowej określono następująco:

- w populacji JAK-naive:
 - z ryzykiem pośrednim-1 założono, że 100% pacjentów stosuje BAT,
 - z ryzykiem pośrednim-2 lub wysokim przyjęto, że 90% pacjentów stosuje RUX, a pozostałe 10% - FED;
- w populacji JAK-exp aktualnie w PrL B.81 dostępny jest wyłącznie FED, w związku z czym przyjęto jego 100% rozpowszechnienie w tej podgrupie pacjentów.

Pacjenci z ryzykiem pośrednim-1 nie zostali aktualnie uwzględnieni w istniejącym PrL, w związku z czym, zgodnie z ustaleniami APD, w populacji tej w scenariuszu istniejącym założono stosowanie BAT. Interwencje wchodzące w skład BAT określono, zgodnie z metodyką analizy ekonomicznej, na podstawie opinii eksperckich przedstawionych w AWA Inrebit 2022 [11] i przedstawiono w rozdz. 3.6.

Zgodnie z aktualnym kształtem PrL B.81 obejmuje on 2 linie leczenia MF, tj. w stosowanie RUX i FED w 1. linii oraz stosowanie FED w 2. linii u pacjentów JAK-exp, (u pacjentów uprzednio leczonych RUX). Tym samym można przyjąć, że 100% populacji JAK-exp w PrL B.81 jest obecnie leczonych z zastosowaniem FED.

Jednocześnie, biorąc pod uwagę stosunkowo krótki okres refundacji FED w PrL B.81 (od lipca 2022 roku) oraz sposób raportowania danych NFZ w dostępnych źródłach (dane dla FED raportowane łącznie dla 1. i 2. linii leczenia), określenie udziałów FED w populacji JAK-naive na podstawie danych NFZ jest niemożliwe. W związku z czym określono je na podstawie opinii prof. Mirosława Markiewicza,

Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii, dotyczącej liczebności populacji docelowej oraz ówczesnych i przyszłych udziałów dostępnych opcji terapeutycznych przedstawionych w AWA Inrebic 2022 [11] (*vide* rozdz. B.1.1.2.). Z opinii tej wynika, że dla aktualnych zapisów PrL B.81, zgodnie z którymi RUX nie można stosować po FED, docelowe udziały FED w 1. linii leczenia wynoszą 10%. Pozostałe 90% pacjentów leczonych w ramach 1. linii stosuje RUX.

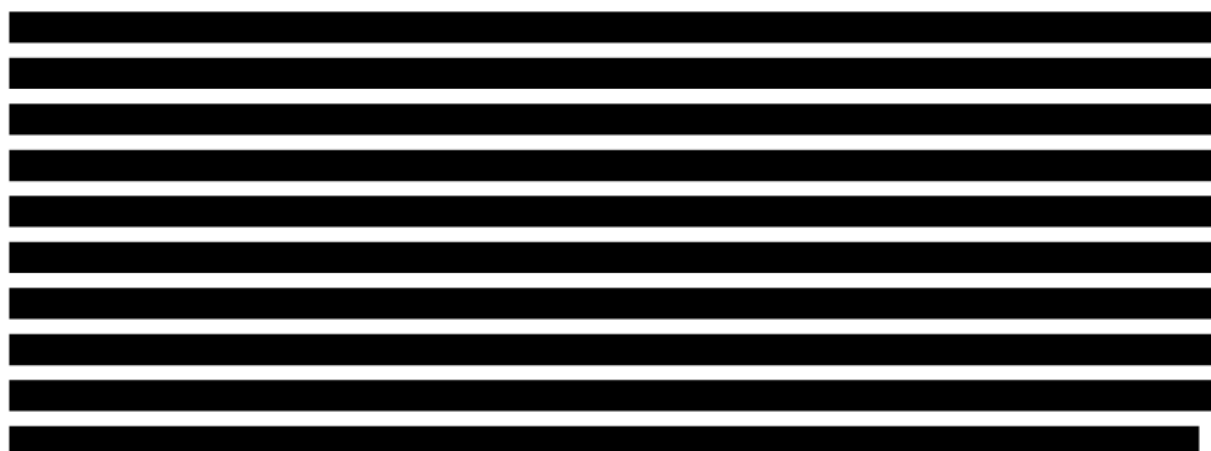
Podsumowanie założeń dotyczących udziałów opcji terapeutycznych w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym przedstawia poniższa tabela.

Tabela 27.
Udziały opcji terapeutycznych w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym

Interwencja	2026			2027		
	JAK-naive, ryzyko pośrednie-1	JAK-naive, ryzyko pośrednie-2 lub wysokie	JAK-exp	JAK-naive, ryzyko pośrednie-1	JAK-naive, ryzyko pośrednie-2 lub wysokie	JAK-exp
MMB	0%	0%	0%	0%	0%	0%
RUX	0%	90%	0%	0%	90%	0%
FED	0%	10%	100%	0%	10%	100%
BAT	100%	0%	0%	100%	0%	0%

2.6.2. Scenariusz nowy

Momelotynib został dopuszczony do obrotu w Stanach Zjednoczonych we wrześniu 2023 [29], zaś w styczniu 2024 zakończyła się procedura centralna rejestracji MMB w krajach EU – EMA podjęła pozytywną decyzję rejestracyjną [30]. Nie odnaleziono danych o stosowaniu MMB, które umożliwiłyby oszacowanie rozpowszechnienia MMB w populacji docelowej. Ewentualne informacje z tego zakresu musiałyby być ponadto w sposób oczywisty bardzo ograniczone z powodu krótkiej dostępności leku na rynku.



[Redacted text block]

Podsumowanie przeprowadzonych oszacowań przedstawia poniższa tabela.

Tabela 28.
 Udziały opcji terapeutycznych w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym

Parametr	2026	2027	Źródło
Udział MMB w populacji JAK-naive z ryzykiem pośrednim-2 lub wyższym niezależnie od występowania anemii	■	■	■
Liczba pacjentów JAK-naive rozpoczynających leczenie w PrL	■	■	■
Prognozowana liczba pacjentów leczonych MMB	■	■	I
Liczba pacjentów JAK-naive z ryzykiem pośrednim-2 lub wyższym oraz anemią	■	■	■
Udział MMB w populacji JAK-naive z ryzykiem pośrednim-2 lub wyższym oraz anemią	■	■	I

[Redacted text block]

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w analizie klinicznej [31], MMB jest interwencją skuteczną w redukcji objętości śledziony oraz zmniejszenia nasilenia objawów choroby ocenianej na podstawie całkowitego wskaźnika objawów (TSS, ang. *Total Symptom Score*). Ponadto stosowanie MMB wiąże się ze zwiększeniem liczby pacjentów niezależnych od transfuzji krwinek czerwonych oraz z istotną redukcją liczby pacjentów zależnych od tych transfuzji. Tym samym MMB stanowi opcję terapeutyczną, która prowadzi do poprawy w zakresie efektów zdrowotnych szczególnie istotnych dla pacjentów z populacji docelowej niniejszej analizy, u których stosowanie RUX czy FED, mimo że potencjalnie skuteczne w leczeniu ogólnych objawów MF, może jednocześnie pogłębić anemię i konieczność stosowania przetoczeń krwinek czerwonych.

[Redacted text block]

Podsumowanie prognozowanych udziałów opcji terapeutycznych w populacji docelowej w przypadku finansowania MMB we wnioskowanym wskazaniu ze środków publicznych przedstawia poniższa tabela.

Tabela 29.
Udziały opcji terapeutycznych w populacji docelowej w scenariuszu nowym – analiza podstawowa

Interwencja	2026			2027		
	JAK-naive, ryzyko pośrednie-1	JAK-naive, ryzyko pośrednie-2 lub wysokie	JAK-exp	JAK-naive, ryzyko pośrednie-1	JAK-naive, ryzyko pośrednie-2 lub wysokie	JAK-exp
MMB	■	■	■	■	■	■
RUX	■	■	■	■	■	■
FED	■	■	■	■	■	■
BAT	■	■	■	■	■	■

W celu zbadania wpływu wartości uwzględnionych w obliczeniach na wyniki analizy, w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne scenariusze, w których rozpowszechnienie MMB w populacji JAK-naive z ryzykiem pośrednim-2 lub wysokim określono jako o 10 p.p. niższe / wyższej od wartości uwzględnionej w analizie podstawowej (warianty J1 / J2).

Podsumowanie założeń dotyczących udziałów opcji terapeutycznych w populacji docelowej w analizie wrażliwości przedstawiają poniższe tabele.

Tabela 30.
Udziały opcji terapeutycznych w populacji docelowej w scenariuszu nowym – AW, wariant J1

Interwencja	2026			2027		
	JAK-naive, ryzyko pośrednie-1	JAK-naive, ryzyko pośrednie-2 lub wysokie	JAK-exp	JAK-naive, ryzyko pośrednie-1	JAK-naive, ryzyko pośrednie-2 lub wysokie	JAK-exp
MMB	■	■	■	■	■	■
RUX	■	■	■	■	■	■
FED	■	■	■	■	■	■
BAT	■	■	■	■	■	■

Tabela 31.
Udziały opcji terapeutycznych w populacji docelowej w scenariuszu nowym – AW, wariant J2

Interwencja	2026			2027		
	JAK-naive, ryzyko pośrednie-1	JAK-naive, ryzyko pośrednie-2 lub wysokie	JAK-exp	JAK-naive, ryzyko pośrednie-1	JAK-naive, ryzyko pośrednie-2 lub wysokie	JAK-exp
MMB	■	■	■	■	■	■
RUX	■	■	■	■	■	■
FED	■	■	■	■	■	■
BAT	■	■	■	■	■	■

W obliczeniach nie różnicowano dawkowania pomiędzy liniami leczenia zarówno w przypadku MMB, jak i FED, które mogą być stosowane w obu liniach leczenia gwarantowanych przez PrL B.81.

Biorąc pod uwagę niepewność dawkowania RUX i FED, w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono szereg obliczeń mających na celu przetestowanie wpływu przyjętych założeń na wnioskowanie płynące z analizy. Szczegóły w zakresie dawkowania uwzględnionego w analizie wrażliwości przedstawiono w analizie ekonomicznej, zaś ich podsumowanie przedstawia poniższa tabela.

Tabela 32.
Dawkowanie MMB, RUX i FED uwzględnione w obliczeniach na podst. analizy ekonomicznej [14]

Wariant obliczeń	MMB	RUX	FED
Analiza podstawowa		98,9% stosuje dziennie 2 tabl. 10/15/20 mg	
AW, wariant K1		Średnia dawka dobową RUX na podst. danych dla PrL B.81 – 26,8 mg	87% dawki początkowej zalecanej przez ChPL – 347 mg
AW, wariant K2	98,7% stosuje dziennie 1 tabl. 100/150/200 mg	Średnia dawka dobową RUX na podst. publikacji Góra-Tybor 2023 – 34,7 mg	
AW, wariant L1			Na podst. publikacji Harrison 2020 – 286 mg
AW, wariant L2		98,9% stosuje dziennie 2 tabl. 10/15/20 mg	Na podst. danych sprzedażowych dla PrL B.81 – 371 mg

Leki wchodzące w skład BAT określono zgodnie z informacjami przedstawionymi w analizie ekonomicznej na podstawie opinii polskich ekspertów oraz danych uwzględnionych w modelu ekonomicznym w oparciu o dane z badań rejestracyjnych dla MMB (w ramach AW, wariant M1).

Podsumowanie danych dotyczących udziałów leków stosowanych w ramach BAT uwzględnionych w analizie przedstawia poniższa tabela.

Tabela 33.
Udziały leków stosowanych w ramach BAT

Lek	Analiza podstawowa	AW, wariant M1
Hydroksymocznik	76,3%	46,2%
Prednizon / prednizolon	0,0%	23,1%
Epoetyna alfa	0,0%	7,7%
Brak terapii	0,0%	7,7%
Anagrelid	5,2%	3,8%
Darbeoetyna alfa	0,0%	3,8%
Kwas acetylosalicylowy	0,0%	3,8%
Talidomid	0,0%	3,8%
Melfalan	8,2%	0,0%

Lek	Analiza podstawowa	AW, wariant M1
Busulfan	5,2%	0,0%
Peginterferon alfa	5,2%	0,0%
Razem	100,0%	100,0%

Dawkowanie leków stosowanych w ramach BAT określono zgodnie z poniższą tabelą w oparciu o metodykę ustaloną w analizie ekonomicznej.

Tabela 34.
Dawkowanie leków stosowanych w ramach BAT na podst. analizy ekonomicznej [14]

Lek	Dawkowanie	Dawka / cykl w modelu	Źródło danych
Hydroksymocznik	10 mg / kg m.c. / doba	20 300 mg*	
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	AE Jakavi 2016 [32]
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 [33]
Peginterferon alfa	90 mcg tygodniowo***	361 mcg	Ianotto 2013 [34]

* 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

2.8. Koszty

Zgodnie w analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszt leków i ich podania,
- koszt leczenia wspomagającego stosowanego podczas terapii FED (leczenie przeciwwymiotne i suplementacja tiaminy),
- koszt monitorowania leczenia w PrL,
- koszty stanów zdrowia, w tym:
 - koszty monitorowania leczenia poza PrL (koszty badań krwi oraz wizyt kontrolnych),
 - koszty terapii chelatującej żelazo (deferazyroks) oraz
 - koszty przetoczeń krwinek czerwonych,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty kolejnych linii leczenia, tj. koszty BAT,
- koszty opieki paliatywnej.

2.8.1. Koszty leków

2.8.1.1. MOMELOTYNIB

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

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

Tabela 35.
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

2.8.1.2. RUKSOLITYNIB I FEDRATYNIB

Koszty RUX i FED określono zgodnie z informacjami przedstawionymi w analizie ekonomicznej [14], w ramach której w celu wyznaczenia tychże sprawdzono następujące źródła danych:

- komunikat DGL NFZ dotyczący średniego kosztu rozliczania wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [35],
- zamówienia publiczne na zakup leków dostępne za pośrednictwem portalu IKAR Pro [36],
- dane sprzedażowe raportowane w portalu IKAR Pro [37].

Koszty RUX i FED określone w ramach analizy ekonomicznej na podstawie ww. źródeł danych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36.
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	
	15 mg x 56 tabl.	13 802,00 zł	9 060,13 zł	9 127,81 zł	9 060,15 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	4 530,07 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. 15 mg i 20 mg (różnice w kosztach opakowań na podst. przetargów i danych sprzedażowych, nie znajdują odzwierciedlenia w limicie finansowania)

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości dotyczącej dawkowania RUX (wariant K1 oraz K2), wykorzystano średni koszt jednostkowy RUX wyznaczony w analizie ekonomicznej na podstawie danych NFZ ze sprawozdań z realizacji programów lekowych.

Tabela 37.
Średni koszt jednostkowy RUX w roku 2023 na podst. danych ze sprawozdań z realizacji programów lekowych

Parametr	Wartość
Koszt jednostkowy w roku 2023	11,55 zł

2.8.1.3. LEKI SPOZA PROGRAMU LEKOWEGO B.81

Koszty jednostkowe leków stosowanych w ramach BAT określono zgodnie z danymi przedstawionymi w analizie ekonomicznej i przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38.
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
Busulfan	1 mg	1,8664 zł	1,8664 zł
Peginterferon alfa	1 mcg	4,0136 zł	4,0136 zł

2.8.2. Pozostałe koszty uwzględnione w analizie

W analizie wykorzystane zostały koszty określone w ramach analizy ekonomicznej [14].

Koszt kolejnych linii leczenia określony, zgodnie z metodyką analizy ekonomicznej, na podstawie udziałów leków stosowanych w ramach BAT (Tabela 33), dawkowania (Tabela 34) oraz kosztów jednostkowych poszczególnych leków (Tabela 38) uwzględniono wyłącznie w przypadku pacjentów przerywających leczenie MMB lub FED. W przypadku pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie założono konserwatywnie brak kosztów leczenia w ramach kolejnych linii leczenia. Założenie to ma na celu zapobieżenie duplikowaniu kosztów kolejnych linii. Po przerwaniu terapii RUX pacjenci podejmujący dalsze leczenie rozpoczynają terapię FED lub MMB (w scenariuszu nowym) w ramach 2. linii leczenia dostępnej w PrL B.81 i są uwzględnieni w obliczeniach dla populacji JAK-exp. Analogicznie postąpiono w przypadku przerywania leczenia BAT stosowanego w populacji JAK-naive – pacjenci ci kwalifikujący się do dalszego leczenia najpewniej będą je realizować w ramach 1. linii leczenia w PrL. Biorąc pod uwagę powyższe, założenie o braku kosztów kolejnych linii po leczeniu RUX i FED założenie przyjęte w niniejszej analizie wydaje się w pełni uzasadnione.

Koszty uwzględnione w obliczeniach zestawione zostały w tabeli poniżej.

Tabela 39.
Koszty uwzględnione w analizie (poza kosztami leków) na podst. analizy ekonomicznej [14]

Kategoria kosztowa		MMB	RUX	FED	BAT
Koszt podania / cykl		63,81 zł	63,81 zł	63,81 zł	418,08 / 779,13 zł ^a
Koszt suplementacji tiaminy / cykl	NFZ	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
	NFZ + pacjent			12,93 zł ^b	
Koszty leków przeciwwymiotnych / cykl ^c		0,00 zł	0,00 zł	251,40 zł	0,00 zł
Koszty monitorowania w PrL – 1. rok terapii / cykl		118,12 zł	118,12 zł	118,12 zł	Nie dotyczy ^d
Koszty monitorowania w PrL – 2. rok terapii / cykl		36,09 zł	36,09 zł	36,09 zł	
Koszt kolejnych linii leczenia / cykl	NFZ	540,72 zł / 1 115,24 zł ^e	0,00 zł	540,72 zł / 1 115,24 zł ^e	0,00 zł
	NFZ + pacjent	540,72 zł / 1 115,54 zł ^e		540,72 zł / 1 115,54 zł ^e	
Koszt opieki paliatywnej			7 295,54 zł		
Koszty stanów zdrowia					
Koszt badania krwi			134,64 zł		
Koszt wizyt kontrolnych			78,99 zł		
Koszt terapii chelatującej żelazo / cykl	NFZ		0,00 zł		
	NFZ + pacjent		2 044,86 / 2 149,22 zł ^f		
Koszt przetoczeń krwinek czerwonych / jednostkę			345,46 zł		
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych					
Koszty związane z leczeniem anemii			0,00 zł / 475,20 zł / 10 938,99 zł ^g		

Kategoria kosztowa	MMB	RUX	FED	BAT
Koszty związane z leczeniem trombocytopenii		6 466,93 zł		
Koszty związane z leczeniem astenii		4 016,43 zł		
Koszty związane z leczeniem neutropenii		4 016,43 zł		

- a) Analiza podstawowa / AW (wariant M1)
 b) Koszt naliczany u 11% pacjentów leczonych FED na podst. danych przedstawionych w AE Inrebic 2021 [38]
 c) Koszt naliczany w dwóch pierwszych cyklach leczenia FED
 d) W obliczeniach koszty monitorowania stanu zdrowia pacjentów leczonych poza PrL uwzględnione są w kosztach stanów zdrowia
 e) Analiza podstawowa / AW (wariant M1)
 f) Koszt w populacji JAK-naive / koszt w populacji JAK-exp. (różnica w kosztach wynika z różnej średniej masy ciała w analizowanych podgrupach – szczegóły w tym zakresie przedstawiono w analizie ekonomicznej)
 g) Analiza podstawowa / AW (wariant N1) / AW (wariant N2)

Koszty stanów zdrowia w przeliczeniu na cykl wyznaczono w oparciu o zużycie zasobów według stanu zdrowia pacjenta w kolejnych cyklach określone na podstawie danych z badań SIMPLIFY-1 i SIMPLIFY-2 w modelu wykorzystanym w analizie ekonomicznej [12, 13].

Tabela 40.
Zużycie zasobów / cykl

Populacja	Stan zdrowia	Badania krwi	Wizyta kontrolna	Odsetek pacjentów wymagających chelatacji żelaza	Liczba jednostek krwinek czerwonych	
					Populacja z ryzykiem pośrednim-2 lub wysokim	Populacja ITT
JAK-naive	TI	■	■	■	■	■
	TR	■	■	■	■	■
	TD	■	■	■	■	■
JAK-exp	TI	■	■	■	■	■
	TR	■	■	■	■	■
	TD	■	■	■	■	■

Łącząc dane przedstawione w powyższej tabeli oraz koszty jednostkowe poszczególnych świadczeń (Tabela 39) wyznaczono średnie koszty świadczeń dla stanów zdrowia pacjentów z populacji docelowej. Za analizą ekonomiczną przyjęto, że:

- wśród pacjentów leczonych w PrL w koszty stanów zdrowia nie obejmują badań krwi i wizyt kontrolnych, które dotyczą monitorowania stanu zdrowia pacjenta i wykonywane są w ramach dedykowanego świadczenia dla PrL B.81;
- wśród pacjentów leczonych poza PrL koszt wizyty kontrolnej zawiera się w koszcie badania krwi (w ramach świadczenia specjalistycznego W12, które poza badaniami laboratoryjnymi obejmuje także koszt porady lekarskiej), w związku z czym dodatkowy koszt wizyty kontrolnej naliczony jest wyłącznie w stanie TI, w którym liczba wizyt kontrolnych jest wyższa niż liczba badań krwi.

Zestawienie kosztów stanów zdrowia wykorzystanych w analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41.
Koszty świadczeń w stanach zdrowia na cykl

Populacja	Perspektywa	TI	TR	TD		
				Populacja z ryzykiem pośrednim-2 lub wysokim	Populacja ITT	
JAK-naive	Pacjenci w PrL	NFZ	████	████	████	████
		NFZ + pacjent	████	████	████	████
	Pacjenci poza PrL	NFZ	████	████	████	████
		NFZ + pacjent	████	████	████	████
JAK-exp	Pacjenci w PrL	NFZ	████	████	████	████
		NFZ + pacjent	████	████	████	████
	Pacjenci poza PrL	NFZ	████	████	████	████
		NFZ + pacjent	████	████	████	████

Analogicznie jak w przypadku kosztów stanów zdrowia, koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych wyznaczono na podstawie częstości ich występowania podczas leczenia z zastosowaniem analizowanych interwencji. Zgodnie z metodyką analizy ekonomicznej, w obliczeniach niniejszej analizy uwzględniono zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia, wykorzystując szczegółowe dane z badań SIMPLIFY zaimplementowane w modelu wykorzystanym w analizie ekonomicznej dla porównania MMB vs RUX [12, 13].

Tabela 42.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych / cykl

Populacja	Interwencja	Zdarzenie niepożądane	Populacja z ryzykiem pośrednim-2 lub wysokim oraz Hbg <10 g/l	Populacja ITT
JAK-naive	MMB	Anemia	████	1,0%
		Trombocytopenia	████	1,2%
		Astenia	████	0,1%
		Neutropenia	████	0,5%
	RUX	Anemia	████	3,8%
		Trombocytopenia	████	0,8%
		Astenia	████	0,1%
		Neutropenia	████	0,8%
JAK-exp	MMB	Anemia	████	2,2%
		Trombocytopenia	████	1,8%
		Astenia	████	0,8%
		Neutropenia	████	0,8%

Dane zestawione w tabeli powyżej nie zawierają informacji na temat częstości występowania zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia wśród pacjentów leczonych z zastosowaniem FED. Z uwagi na uproszczony charakter obliczeń dla porównania MMB vs FED w analizie ekonomicznej nie uwzględniono kosztów zdarzeń niepożądanych. Jest to założenie konserwatywne w świetle wyników analizy klinicznej, w której wskazuje się na korzystny profil bezpieczeństwa dla MMB w porównaniu z FED. Wnioskowanie to jest oparte na danych dla populacji pacjentów z MF ogółem, nie zaś dla populacji zgodnej z definicją populacji docelowej we wnioskowanym wskazaniu (tj. z anemią zdefiniowaną przez stężenie Hbg <10 g/l).

Biorąc pod uwagę powyższe, w niniejszej analizie konserwatywnie założono brak różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych między MMB i FED, a w obliczeniach dla FED uwzględniono koszty związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych wyznaczone na podstawie częstości ich występowania określonej dla MMB. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości (wariant O) częstość występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów JAK-naive leczonych FED określono na podstawie danych dla RUX w tej populacji.

Analogiczną metodykę przyjęto dla BAT, zakładając że koszty związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów leczonych BAT są równe kosztom określonym dla MMB.

Zestawienie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych wykorzystanych w analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych / cykl

Populacja	Interwencja	Populacja z ryzykiem pośrednim-2 lub wysokim oraz Hbg <10 g/l	Populacja ITT
JAK-naive	MMB	██████	96,99 zł
	RUX	██████	83,60 zł
	FED	██████	96,99 zł
	BAT	██████	96,99 zł
JAK-exp	MMB	██████	178,37 zł
	FED	██████	178,37 zł

2.9. Obliczenia

W ramach analizy BIA dla kolejnych lat horyzontu czasowego analizy koszty przedstawione w rozdziale 2.8 skompilowano z danymi dotyczącymi liczebności populacji docelowej i prognozowanych udziałów rozważanych opcji terapeutycznych (rozd. 2.5 oraz 2.6). W tym celu łącząc koszty uwzględnione w analizie z odsetkami pacjentów przebywających w danym stanie zdrowia (określanym przez zależność od transfuzji krwinek czerwonych) w kolejnych cyklach wyznaczonymi modelem

wykorzystywanym w ramach analizy ekonomicznej, określono średnie koszty kolejnych cykli leczenia w modelu. Pozwoliło to na uwzględnienie w obliczeniach czasu trwania leczenia, śmiertelności wśród pacjentów z populacji docelowej oraz skuteczności leczenia, która ma wpływ na stan zdrowia pacjentów i związane z nim zużycie zasobów.

Efektywność (w postaci czasu trwania leczenia, przeżycia całkowitego oraz rozkładu pacjentów między stany zdrowia w kolejnych cyklach) oraz bezpieczeństwo interwencji określono na podstawie danych z badań SIMPLIFY zaimplementowanych w modelu wykorzystanym w analizie ekonomicznej dla porównania MMB vs RUX. Model ten pozwala na porównanie MMB i RUX w populacji JAK-naive (w oparciu o dane z badania SIMPLIFY-1) oraz MMB i BAT w populacji JAK-exp (na podstawie danych z badania SIMPLIFY-2), jednak w analizie ekonomicznej wykorzystano wyłącznie moduł dla porównania MMB vs RUX w populacji JAK-naive. W niniejszej analizie uwzględniono także dane dla MMB w populacji JAK-exp dostępne w modelu, lecz niewykorzystywane w analizie ekonomicznej. Z powodu braku szczegółowych danych umożliwiających zasilenie obliczeń dotyczących leczenia z zastosowaniem FED, skuteczność i bezpieczeństwo FED w analizie określono na podstawie danych dla MMB z badań SIMPLIFY. Analogiczne założenia przyjęto dla obliczeń dotyczących BAT. Dodatkowo w populacji JAK-naive testowano scenariusz analizy zakładający zrównanie efektywności i bezpieczeństwa FED i RUX (wariant O).

Dane w zakresie efektywności i bezpieczeństwa MMB i RUX dostępne są w modelu w 3 wariantach:

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

Dla dwóch z trzech podgrup pacjentów wyszczególnionych z populacji docelowej, tj. dla populacji JAK-naive z ryzykiem pośrednim-2 lub wysokim oraz JAK-exp, odpowiednim wariantem danych do obliczeń jest wariant 3 (dla podgrupy pacjentów z ryzykiem pośrednim-2 lub wysokim i anemią zdefiniowaną jako wyjściowe stężenie hemoglobiny <10 g/dl). Żaden z dostępnych wariantów danych nie odpowiada *stricte* populacji JAK-naive z ryzykiem pośrednim-1. W związku z tym efektywność i bezpieczeństwo MMB w tej podgrupie pacjentów określono również na podstawie danych w wariacie 3. W ramach analizy wrażliwości (scenariusz P) obliczenia przeprowadzono z uwzględnieniem danych dla populacji ITT we wszystkich trzech podgrupach pacjentów z populacji docelowej.

Tabela 44. Rozkład pacjentów rozpoczynających leczenie z zastosowaniem MMB i RUX na stany zdrowia w zależności statusu pacjenta (w trakcie leczenia / przerwanie leczenia) na podst. modelowania w ramach modelu wykorzystywanym w analizie ekonomicznej (dane z badań SIMPLIFY dla populacji z ryzykiem pośrednim-2/wysokim i stężeniem Hbg <10g/dl)

Cykl / stan zdrowia	MMB, JAK-naive							MMB, JAK-exp							RUX, JAK-naive						
	Leczeni			Po przerwaniu leczenia			Zgon	Leczeni			Po przerwaniu leczenia			Zgon	Leczeni			Po przerwaniu leczenia			Zgon
	TI	TR	TD	TI	TR	TD		TI	TR	TD	TI	TR	TD		TI	TR	TD	TI	TR	TD	
1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
13	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
14	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
15	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
16	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
17	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
18	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Cykl / stan zdrowia	MMB, JAK-naive							MMB, JAK-exp							RUX, JAK-naive									
	Leczeni			Po przerwaniu leczenia				Zgon	Leczeni			Po przerwaniu leczenia				Zgon	Leczeni			Po przerwaniu leczenia				Zgon
	TI	TR	TD	TI	TR	TD	TI		TR	TD	TI	TR	TD	TI	TR		TD	TI	TR	TD	TI	TR	TD	
19	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
20	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
21	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
22	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
23	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
24	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
25	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
26	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		

Tabela 45. Rozkład pacjentów rozpoczynających leczenie z zastosowaniem MMB i RUX na stany zdrowia w zależności statusu pacjenta (w trakcie leczenia / przerwanie leczenia) na podst. modelowania w ramach modelu wykorzystywanym w analizie ekonomicznej (dane z badań SIMPLIFY dla populacji ITT)

Cykl / stan zdrowia	MMB, JAK-naive							MMB, JAK-exp							RUX, JAK-naive									
	Leczeni			Po przerwaniu leczenia				Zgon	Leczeni			Po przerwaniu leczenia				Zgon	Leczeni			Po przerwaniu leczenia				Zgon
	TI	TR	TD	TI	TR	TD	TI		TR	TD	TI	TR	TD	TI	TR		TD	TI	TR	TD	TI	TR	TD	
1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		

Cykl / stan zdrowia	MMB, JAK-naive							MMB, JAK-exp							RUX, JAK-naive						
	Leczeni			Po przerwaniu leczenia			Zgon	Leczeni			Po przerwaniu leczenia			Zgon	Leczeni			Po przerwaniu leczenia			Zgon
	TI	TR	TD	TI	TR	TD		TI	TR	TD	TI	TR	TD		TI	TR	TD	TI	TR	TD	
7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
13	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
14	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
15	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
16	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
17	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
18	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
19	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
20	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
21	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
22	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
23	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
24	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
25	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
26	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

2.10. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie BIA mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym, przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność:

- parametrów populacyjnych:
 - wariant A: wzrostu liczby pacjentów rozpoczynających leczenia w PrL wynikający ze zmian zapisów PrL B.81 z listopada 2023 roku,
 - wariant B: liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w PrL,
 - wariant C: liczby pacjentów z ryzykiem pośrednim-1,
 - wariant D: częstości występowania anemii w populacji JAK-naive,
 - wariant E: liczby pacjentów leczonych RUX w PrL,
 - wariant F: odsetka pacjentów przerywających leczenie RUX,
 - wariant G: odsetka pacjentów przerywających leczenie z powodów innych niż zgon i transformacja w AML,
 - wariant H: odsetka pacjentów podejmujących dalsze leczenie,
 - wariant I: częstości występowania anemii w populacji JAK-exp,
- udziałów MMB (wariant J),
- dawkowania leków:
 - wariant K: RUX,
 - wariant L: FED,
- pozostałych parametrów:
 - wariant M: udziałów leków stosowanych w ramach BAT,
 - wariant N: kosztu leczenia anemii,
 - wariant O: założeń dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa FED,
 - wariant P: założeń dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa MMB i RUX.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, we wszystkich wariantach analizy obliczono prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden parametr podlegał zmianie, przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wrażliwości, natomiast pozostałe zmienne przyjmowały wartości uwzględnione w analizie podstawowej. W ten sposób oszacowano, jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (rozdz. A.1). Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów populacyjnych.

3. Wyniki analizy

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy w wariantach podstawowych analizy. 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 wariantach zostały przedstawione w aneksie (rozd. A.1), zaś w niniejszym rozdziale prezentuje wyniki uwzględniające proponowaną umowę podziału ryzyka.

W scenariuszu aktualnym przyjęto, że preparat Omjjara nie będzie refundowany w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu nowym założono, że MMB będzie refundowany w leczeniu MF w ramach programu lekowego B.81 we wnioskowanym wskazaniu.

Dla zachowania przejrzystości oszacowane wydatki przedstawiono wyłącznie w populacji docelowej ogółem (tj. wśród pacjentów z MF z anemią i ryzykiem pośrednim-1 lub wyższym), bez wyszczególniania poszczególnych podgrup pacjentów. Wyniki dla poszczególnych podgrup w analizie dostępne są w pliku obliczeniowym analizy.

3.1. Populacja docelowa

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej wynosi 339 osoby w roku 2026 oraz 340 osoby w roku 2027. Liczebność populacji docelowej jest taka sama w scenariuszu istniejącym oraz w scenariuszu nowym.

W scenariuszu istniejącym żaden pacjent z populacji docelowej nie otrzymuje leczenia z zastosowaniem MMB. W scenariuszu nowym prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej, którzy rozpoczną leczenie MMB wynosi 187 osób w roku 2026 oraz 188 osób w roku 2027.

Szczegółowe dane dotyczące liczebności populacji docelowej oraz pacjentów objętych leczeniem w obu scenariuszach analizy przedstawia poniższa tabela.

Tabela 46.
Liczebność populacji docelowej – wyniki

Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie	2026	2027
Scenariusz istniejący		
Ogółem, w tym:	339	340
pacjenci JAK-naive z ryzykiem pośrednim-2 lub wysokim	219	219
pacjenci JAK-exp z ryzykiem pośrednim-2 lub wysokim	89	90

Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie	2026	2027
pacjenci JAK-naive z ryzykiem pośrednim-1	31	31
Scenariusz nowy		
Ogółem, w tym:	339	340
pacjenci JAK-naive z ryzykiem pośrednim-2 lub wysokim	219	219
pacjenci JAK-exp z ryzykiem pośrednim-2 lub wysokim	89	90
pacjenci JAK-naive z ryzykiem pośrednim-1	31	31

Tabela 47.
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie MMB – wyniki

Liczba pacjentów rozpoczynających / zmieniających leczenie	2026	2027
Scenariusz istniejący		
Ogółem, w tym:	0	0
pacjenci JAK-naive z ryzykiem pośrednim-2 lub wysokim	0	0
pacjenci JAK-exp z ryzykiem pośrednim-2 lub wysokim	0	0
pacjenci JAK-naive z ryzykiem pośrednim-1	0	0
Scenariusz nowy		
Ogółem, w tym:	■	■
pacjenci JAK-naive z ryzykiem pośrednim-2 lub wysokim	■	■
pacjenci JAK-exp z ryzykiem pośrednim-2 lub wysokim	■	■
pacjenci JAK-naive z ryzykiem pośrednim-1	■	■

3.2. Scenariusz istniejący

PERSPEKTYWA PŁATNIKA PUBLICZNEGO

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego prognozowane wydatki całkowite płatnika publicznego na leczenie MF w populacji docelowej wynoszą 18,13 mln zł w roku 2026 oraz 39,81 mln zł w roku 2027.

W scenariuszu istniejącym płatnik publiczny nie ponosi kosztów związanych z finansowaniem MMB.

Tabela 48.
Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący

Kategoria	2026	2027
Koszty leków w PrL, w tym:	16,37 mln zł	35,07 mln zł
MMB	0,00 mln zł	0,00 mln zł
RUX	10,92 mln zł	23,47 mln zł

Kategoria	2026	2027
FED	5,45 mln zł	11,60 mln zł
Koszty podania i monitorowania w PrL	0,33 mln zł	0,64 mln zł
Koszty leków stosowanych w ramach BAT*	0,02 mln zł	0,05 mln zł
Koszty podania leków stosowanych w ramach BAT*	0,07 mln zł	0,16 mln zł
Koszty leczenia wspomagającego	0,05 mln zł	0,05 mln zł
Koszty stanów zdrowia	0,75 mln zł	2,07 mln zł
Koszty zdarzeń niepożądanych	0,35 mln zł	0,93 mln zł
Koszty kolejnych linii leczenia	0,07 mln zł	0,37 mln zł
Koszty opieki paliatywnej	0,12 mln zł	0,46 mln zł
Wydatki całkowite	18,13 mln zł	39,81 mln zł

* U pacjentów z populacji JAK-naive z ryzykiem pośrednim-1

PERSPEKTYWA PŁATNIKA PUBLICZNEGO I PACJENTÓW

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego prognozowane wydatki całkowite płatnika publicznego i pacjentów na leczenie MF w populacji docelowej wynoszą 19,20 mln zł w roku 2026 oraz 42,52 mln zł w roku 2027.

W scenariuszu istniejącym płatnik publiczny nie ponosi kosztów związanych z finansowaniem MMB.

Tabela 49.
Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, scenariusz istniejący

Kategoria	2026	2027
Koszty leków w PrL, w tym:	16,37 mln zł	35,07 mln zł
MMB	0,00 mln zł	0,00 mln zł
RUX	10,92 mln zł	23,47 mln zł
FED	5,45 mln zł	11,60 mln zł
Koszty podania i monitorowania w PrL	0,33 mln zł	0,64 mln zł
Koszty leków stosowanych w ramach BAT*	0,02 mln zł	0,05 mln zł
Koszty podania leków stosowanych w ramach BAT*	0,07 mln zł	0,16 mln zł
Koszty leczenia wspomagającego	0,05 mln zł	0,05 mln zł
Koszty stanów zdrowia	1,81 mln zł	4,78 mln zł
Koszty zdarzeń niepożądanych	0,35 mln zł	0,93 mln zł
Koszty kolejnych linii leczenia	0,07 mln zł	0,37 mln zł
Koszty opieki paliatywnej	0,12 mln zł	0,46 mln zł
Wydatki całkowite	19,20 mln zł	42,52 mln zł

* U pacjentów z populacji JAK-naive z ryzykiem pośrednim-1

Tabela 54.
Podsumowanie wyników analizy podstawowej – populacja docelowa

Liczba pacjentów	2026	2027
Liczba pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających leczenie MMB		
Scenariusz istniejący	0	0
Scenariusz nowy	■	■
Liczebność populacji docelowej		
Scenariusz istniejący	339	340
Scenariusz nowy	339	340

Tabela 55.
Podsumowanie wyników analizy podstawowej - wydatki z uwzględnieniem RSS

Liczba pacjentów	2026	2027
Wydatki płatnika publicznego		
Scenariusz istniejący	18,13 mln zł	39,81 mln zł
Scenariusz nowy	■	■
Wydatki inkrementalne	■	■
Wydatki płatnika publicznego i pacjentów		
Scenariusz istniejący	19,20 mln zł	42,52 mln zł
Scenariusz nowy	■	■
Wydatki inkrementalne	■	■

4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

MMB podawany jest w formie pacjentom w formie doustnej, nie wiąże się więc z dodatkowymi kosztami dotyczącymi wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) i nie generuje kosztów (lek stosowany jest przez pacjenta samodzielnie).

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmieniają się w przypadku finansowania preparatu Omjjara ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię MF. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie choroby MF będą w stanie prowadzić również terapię MMB.

Podjęcie decyzji o finansowaniu MMB ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzono oddzielnej analizy w tym zakresie.

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Omjjara zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie MMB w terapii mielofibrozy w ramach programu lekowego B.81.

Tabela 56.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu MMB ze środków publicznych

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	Nie przeprowadzono analizy w podgrupach.
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finansowanie technologii w ramach programu lekowego pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń zgodnie z kryteriami włączenia do terapii.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Finansowanie MMB ze środków publicznych spowoduje zwiększenie liczby opcji terapeutycznych dostępnych dla pacjentów o różnych potrzebach terapeutycznych wynikających z różnorodności fenotypów MF i będzie stanowił odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną (<i>unmet clinical need</i>) pacjentów z MF manifestującą się występowaniem anemii, u których możliwości stosowania inhibitorów JAK aktualnie finansowanych ze środków publicznych są istotnie ograniczone.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zapewnienie dostępu do terapii w ramach koszyka świadczeń gwarantowanych.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Refundacja MMB zwiększy satysfakcję pacjentów z MF z otrzymywanej opieki medycznej i poprawi ich stan zdrowia – otrzymają oni dostęp do terapii skutecznej w redukcji objętości śledziony oraz innych objawów choroby, która jednocześnie nie powoduje anemii, a nawet zwiększa niezależność pacjentów od transfuzji krwinek czerwonych.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko braku akceptacji terapii przez pacjentów jest niewielkie.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.

5. Podsumowanie i wnioski

POPULACJA

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej wynosi 339 osoby w roku 2026 oraz 340 osoby w roku 2027. Liczebność populacji docelowej jest taka sama w scenariuszu istniejącym oraz w scenariuszu nowym.

W scenariuszu istniejącym żaden pacjent z populacji docelowej nie otrzymuje leczenia z zastosowaniem MMB. [REDACTED]

SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego prognozowane wydatki całkowite:

- płatnika publicznego 18,13 mln zł w roku 2026 oraz 39,81 mln zł w roku 2027,
- płatnika publicznego i pacjentów na leczenie MF w populacji docelowej wynoszą 19,20 mln zł w roku 2026 oraz 42,52 mln zł w roku 2027.

W scenariuszu istniejącym płatnik publiczny nie ponosi kosztów związanych z finansowaniem MMB.

SCENARIUSZ NOWY

[REDACTED]

WYDATKI INKREMENTALNE

[REDACTED]

6. Ograniczenia

- Analiza wpływu na budżet wykorzystuje dawkowanie oraz dane kosztowe określone w ramach analizy ekonomicznej [14] i opiera się na przeprowadzonej w niej symulacji przebiegu choroby i jej leczenia. W związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej mają zastosowanie także w niniejszej analizie.
 - Brak jest danych, które umożliwiłyby zasilenie obliczeń w zakresie efektywności i bezpieczeństwa FED, w związku z czym konserwatywnie założono w nich brak różnic między MMB a FED. Tym samym rozkład pacjentów na stany zdrowia w kolejnych cyklach, przeżycie, czas trwania leczenia, zużycie zasobów i częstość występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych FED określono na podstawie danych z badań SIMPLIFY dla MMB. W AW testowano wpływ tego założenia na wyniki analizy, określając parametry związane z efektywnością i bezpieczeństwem leczenia FED w populacji JAK-naive na podstawie danych dla RUX. Podobnie, w przypadku BAT stosowanego w populacji JAK-naive, efektywność i bezpieczeństwo tego leczenia określono na podstawie danych dla MMB.
 - Dostępne dane nie umożliwiają zróżnicowania parametrów dotyczących skuteczności, w szczególności przeżycia, między pacjentami JAK-naive z ryzykiem pośrednim-1 a pośrednim-2 i wysokim – w obu tych podgrupach zastosowano ten sam zestaw danych wyznaczony dla populacji JAK-naive ze stężeniem Hbg <10 g/dl oraz ryzykiem pośrednim-2 i wysokim. Biorąc pod uwagę wskazywane w APD [1] różnice w przeżyciu między poszczególnymi grupami ryzyka, w obliczeniach najpewniej zaważyła się śmiertelność w podgrupie z ryzykiem pośrednim-1. Ponadto wpływ MMB na zużycie zasobów jest „numerycznie” większy w przypadku pacjentów z grup ryzyka pośredniego-2 i wysokiego niż u pacjentów z populacji ITT (Tabela 40 oraz Tabela 42), możliwe jest zatem zawyżenie efektów leczenia MMB w podgrupie z ryzykiem pośrednim-1.
- Biorąc pod uwagę brak danych epidemiologicznych dotyczących liczby chorych na MF w Polsce obliczenia populacyjne oparto na danych dotyczących realizacji PrL B.81. Tym samym prognozowaną liczbę pacjentów z populacji docelowej (rozpoczynający lub zmieniający leczenie w PrL B.81) w kolejnych latach obliczono na podstawie historycznych danych NFZ. Każda prognoza oparta na danych historycznych jest obarczona ryzykiem błędu. W szczególności przeprowadzona prognoza nie uwzględnia wpływu zmian zapisów programu w listopadzie 2023 roku. W związku z czym wpływ ten określono arbitralnie.
- Analogicznie udziały leków w scenariuszu istniejącym oraz nowym określono na podstawie opublikowanej opinii eksperckiej oraz przyjętych założeń, z uwagi na sposób raportowania danych NFZ uniemożliwiający określenie liczby pacjentów leczonych FED w 1. i 2. linii oraz brak

zagranicznych danych o stosowaniu MMB, które umożliwiłyby oszacowanie rozpowszechnienia MMB w populacji docelowej.

7. Dyskusja

Celem analizy wpływu na budżet było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Omjjara (mometynib) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z mielofibrozą pierwotną i wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej z umiarkowaną do ciężkiej anemią w ramach PrL B.81.

Proponowane kryteria kwalifikacji do leczenia MMB są węższe niż kryteria dla leków aktualnie finansowanych w PrL B.81, jako że koniecznym jest spełnienie 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.

Określenie liczby pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie w programie przeprowadzono w oparciu o dane NFZ dostępne w Statystykach NFZ [3]. W związku z faktem, że zmiany w opisie programu lekowego wprowadzone od 1 listopada 2023 roku, mogą wpłynąć na liczebność populacji docelowej, a dostępne dane liczbowe nie pozwalają na określenie ich wpływu na liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych liniach terapii, w oszacowaniach założono arbitralnie że populacja pacjentów rozpoczynających leczenie w ramach 1. linii w PrL B.81 wzrośnie o 20% oraz że wzrost populacji pacjentów rozpoczynających leczenie w 2. linii będzie taki sam.

Liczebność populacji z ryzykiem pośrednim-1 wyznaczono, porównując liczbę pacjentów ze MF leczonych w ramach 1. linii terapii w PrL B.81 w Polsce, gdzie leczenie ograniczone jest aktualnie do pacjentów z ryzykiem pośrednim-2 lub wysokim, z populacją osób leczonych inhibitorami JAK na świecie, tj. w sytuacji braku ograniczeń dotyczących ryzyka progresji choroby podczas kwalifikowania pacjentów do leczenia. Podejście takie umożliwia oszacowanie populacji docelowej bez określania współczynników epidemiologicznych i odsetków pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia w PrL, które wiązałyby się niepewnością wynikającą z braku wiarygodnych polskich danych epidemiologicznych dotyczących MF. Zgodnie z APD w aktualnie obowiązującej w Polsce klasyfikacji chorób ICD-10 brak jest kodu przyporządkowanego jednoznacznie tej chorobie, a specjaliści zazwyczaj przypisują mielofibrozie 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”. Zdaniem polskich hematologów optymalnym kodem dedykowanym mielofibrozie powinien być D.47.4 „Włóknienie szpiku”, jednak nie występuje on w większości polskich tłumaczeń słownika ICD-10 [1]. Na problematyczność wyodrębnienia populacji pacjentów z dostępnych danych wskazywano w analizach weryfikacyjnych dla wniosków refundacyjnych RUX [8] oraz FED [11]. W szczególności fakt ten podkreślał ekspert kliniczny

udzielający opinii dotyczącej liczebności populacji kwalifikującej się do leczenia FED w ramach AWA Jakavi 2016 [8], który podkreślał, że w Polsce nie ma żadnej statystyki dotyczącej MF, a oszacowanie populacji pacjentów zarówno z mielofibrozą pierwotną jak i wtórną jest istotnie utrudnione, z uwagi na bardzo zróżnicowany przebieg. W opinii ankietowanego eksperta u niektórych chorych trzeba wielu lat, aby osiągnąć stopień zaawansowania kwalifikujący do programu, a u innych następuje to szybko, w związku z tym ani zachorowalność ani chorobowość nie umożliwiają określenia dokładnej liczby chorych kwalifikujących się do leczenia w programie.

Aktualnie w Polsce postępowanie terapeutyczne w populacji pacjentów z MF z ryzykiem pośrednim-1 i anemią jest ograniczone do leków cytoredukcyjnych, takich jak hydroksymocznik, stosowanych w ramach BAT oraz objawowego leczenia w postaci RBCT. Koszty BAT są stosunkowo niskie, jednak skuteczność leków w leczeniu MF nie została potwierdzona w badaniach randomizowanych. Biorąc pod uwagę, że nie ma możliwości przeprowadzenia porównania MMB względem BAT, w obliczeniach przeprowadzonych w niniejszej analizie dla populacji pacjentów z ryzykiem pośrednim-1 przyjęto założenie dotyczące takiej samej skuteczności obu interwencji. W związku z tym finansowanie produktu leczniczego Omjjara w tej podgrupie pacjentów, w oczywisty sposób implikuje wzrost prognozowanych wydatków płatnika publicznego. Jednocześnie należy podkreślić, że realnie wzrost ten będzie najpewniej niższy.

Należy jednak mieć na uwadze, że MMB wykazał wyższą skuteczność w zakresie redukcji liczby pacjentów zależnych od tych transfuzji w porównaniu z RUX. Ponadto, mimo że zgodnie z wynikami analizy klinicznej nie ma możliwości wnioskowania o różnicach w zakresie zależności od transfuzji pomiędzy MMB oraz FED [31], wyniki porównania pośredniego w zakresie profilu bezpieczeństwa wskazują, iż zarówno w populacji JAK-naive jak i JAK-exp, stosowanie MMB w porównaniu do FED wiązało się z istotną redukcją ryzyka wystąpienia anemii, w tym anemii ≥ 3 stopnia. Tym samym wzrost wydatków związanych z finansowaniem MMB jest częściowo kompensowany oszczędnościami wynikającymi ze zmniejszonego zużycia świadczeń i preparatów związanych z przetoczeniami krwinek czerwonych.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w APD, obie terapie dostępne aktualnie w PrL B.81 (RUX i FED) mogą zwiększać ryzyko wystąpienia anemii [1]. Tym samym pacjenci z ML 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 prowadzącej do zmniejszenia odsetka pacjentów zależnych od transfuzji oraz zwiększenia poziomu hemoglobiny. Na uwagę zasługuje także fakt, że preparat Omjjara posiada status leku sierocego w leczeniu pierwotnej i wtórnej mielofibrozy. Biorąc pod uwagę szeroki zakres fenotypów MF oraz różne

potrzeby terapeutyczne poszczególnych pacjentów, wprowadzenie nowego produktu do refundacji spowoduje zwiększenie liczby opcji terapeutycznych dostępnych dla pacjentów.

8. Bibliografia

1. [redacted] Analiza problemu decyzyjnego. Mometotynib (Omjjara®) we wskazaniu związanym z leczeniem mielofibrozy pierwotnej i wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej. HTAC 2024.
2. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/>.
3. Statystyki NFZ. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/>.
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Omjjara, momelotynib. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/omjjara-epar-product-information_pl.pdf.
5. GUS. (2024) Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2023 r. (stan w dniu 31.12). Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stand-i-struktura-ludnosc-i-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-w-2023-r-stand-w-dniu-31-12-6,36.html>.
6. Góra-Tybor J. (2020) Pierwotna mielofibroza. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_1.5.Pierwotna_mielofibroza_200520.pdf.
7. Slowley A, Weinmann S, Estrube T d', Phiri K, Karl FM, Gleißner E, Mueller S, Junker S, Göthert JR. (2024) Myelofibrosis and anemia: A German claims data analysis to describe epidemiology and current treatment. *Eur J Haematol*.
8. (2016) Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4351.22.2016. Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków Jakavi (ruksolitynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D47.4”. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/135/AWA/135_AWA_OT-4351-22_2016_Jakavi_mielofibroza_2016.07.22.pdf.
9. (2021) Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Inrebi® (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_Inrebi_c%20BIA.pdf.
10. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230000826/U/D20230826Lj.pdf>.
11. (2022) Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4231.56.2021. Wniosek o objęcie refundacją leku Inrebi (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/AWAInrebi%20BIP.pdf.
12. Cost-Effectiveness Model for Mometotinib in the treatment of myelofibrosis in JAKi naïve or JAKi experienced patients (v5.0). FIECON 2023.
13. (2023) Technical report. Cost-effectiveness model for momelotinib for the treatment of myelofibrosis. Version 3.0.
14. [redacted] Analiza ekonomiczna. Mometotynib (Omjjara®) w leczeniu pacjentów z mielofibrozą pierwotną lub wtórną. HTAC 2024.
15. Mead AJ, Butt NM, Nagi W, Whiteway A, Kirkpatrick S, Rinaldi C, Roughley C, Ackroyd S, Ewing J, Neelakantan P, Garg M, Tucker D, Murphy J, Patel H, Bains R, i in. (2022) A retrospective real-world study of the current treatment pathways for myelofibrosis in the United Kingdom: the REALISM UK study. *Ther Adv Hematol* 13:20406207221084490.

16. Passamonti F, Gupta V, Martino B, Foltz L, Zaritskey A, Al-Ali HK, Tavares R, Maffioli M, Raanani P, Giraldo P, Grieshammer M, Guglielmelli P, Bouard C, Paley C, Tiwari R, i in. (2021) Comparing the safety and efficacy of ruxolitinib in patients with Dynamic International Prognostic Scoring System low-, intermediate-1-, intermediate-2-, and high-risk myelofibrosis in JUMP, a Phase 3b, expanded-access study. *Hematol Oncol* 39(4):558–566.
17. Verstovsek S, Yu J, Kish JK, Paranagama D, Kaufman J, Myerscough C, Grunwald MR, Colucci P, Mesa R. (2020) Real-world risk assessment and treatment initiation among patients with myelofibrosis at community oncology practices in the United States. *Ann Hematol* 99(11):2555–2564.
18. Coltro G, Sant'Antonio E, Palumbo GA, Mannelli F, De Stefano V, Ruggeri M, Elli EM, Zanotti R, Borsani O, Bertozzi I, Duminuco A, Betti S, Carli G, Cavalca F, Tanasi I, i in. (2023) Assessment of the efficacy and tolerability of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis patients in a real-life setting: An Italian MYNERVA Project. *Cancer Med* 12(7):8166–8171.
19. Jung EH, Hong J, Kim S-Y, Park Y, Yuh YJ, Mun Y-C, Lee W-S, Park S-K, Bang SM. (2022) Real-World Outcomes of Ruxolitinib in Patients With Myelofibrosis Focusing on Red Blood Cell Transfusion: A Multicenter Study From the MPN Working Party of the Korean Society of Hematology. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 22(10):e931–e937.
20. Maffioli M, Mora B, Ball S, Iurlo A, Elli EM, Finazzi MC, Polverelli N, Rumi E, Caramella M, Carraro MC, D'Adda M, Molteni A, Sissa C, Lunghi F, Vismara A, i in. (2022) A prognostic model to predict survival after 6 months of ruxolitinib in patients with myelofibrosis. *Blood Adv* 6(6):1855–1864.
21. Palandri F, Breccia M, Bonifacio M, Polverelli N, Elli EM, Benevolo G, Tiribelli M, Abruzzese E, Iurlo A, Heidel FH, Bergamaschi M, Tieghi A, Crugnola M, Cavazzini F, Binotto G, i in. (2020) Life after ruxolitinib: Reasons for discontinuation, impact of disease phase, and outcomes in 218 patients with myelofibrosis. *Cancer* 126(6):1243–1252.
22. Schain F, Vago E, Song C, He J, Liwing J, Löfgren C, Björkholm M. (2019) Survival outcomes in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib: A population-based cohort study in Sweden and Norway. *Eur J Haematol* 103(6):614–619.
23. Kuykendall AT, Shah S, Talati C, Al Ali N, Sweet K, Padron E, Sallman DA, Lancet JE, List AF, Zuckerman KS, Komrokji RS. (2018) Between a rux and a hard place: evaluating salvage treatment and outcomes in myelofibrosis after ruxolitinib discontinuation. *Ann Hematol* 97(3):435–441.
24. Breccia M, Andriani A, Montanaro M, Abruzzese E, Buccisano F, Cedrone M, Centra A, Villivà N, Celesti F, Trawinska MM, Massaro F, Di Veroli A, Anaclerico B, Colafigli G, Molica M, i in. (2017) Ruxolitinib in clinical practice for primary and secondary myelofibrosis: an analysis of safety and efficacy of Gruppo Laziale of Ph-negative MPN. *Ann Hematol* 96(3):387–391.
25. 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>.
26. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych. Wersja 3.0. Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf.
27. 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.
28. 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.
29. Komunikat prasowy - Ojjaara (momelotynib) 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.
30. Komunikat prasowy - Komisja Europejska zatwierdza lek Omjjara (momelotynib). GSK Dostęp: https://www.gsk.com/media/10882/mmb-ec-authorisation-sea_final1-1.pdf.

31. ██████████ Analiza kliniczna. Momelotynib (Omjjara®) w leczeniu pacjentów z mielofibrozą pierwotną lub wtórną. HTAC 2024.
32. 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.
33. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Myleran, busulfan. Dostęp: <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/rpl/>.
34. Iantotto 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, Knoops 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.
35. Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2024 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8666.html>.
36. IkarPro / Narzędzia / Raporty. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/reports>.
37. IkarPro / Bazy danych / Programy lekowe. Dostęp: https://ikarpro.pl/pl/baza/#/drugProgrammes/salesReimbursement?group_id=sprzedaz&id=nfz&locale=pl&method=show&tryb%5B%5D=kod_zal&obw_id_arg=73&szukane%5B%5D=B.81&.
38. (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_Inrebi c%20AE.pdf.
39. Biuletyn Informacji Publicznej AOTMiT. Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/>.
40. Laganà A, Passucci M, Pepe S, Scalzulli E, Carmosino I, Costa A, Bisegna ML, Ielo C, Martelli M, Breccia M. (2024) Neutrophil to lymphocyte ratio in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib may predict prognosis and rate of discontinuation. *Eur J Haematol* 112(6):938–943.
41. 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.
42. Tremblay D, King A, Li L, Moshier E, Coltoff A, Koshy A, Kremyanskaya M, Hoffman R, Mauro MJ, Rampal RK, Mascarenhas J. (2020) Risk factors for infections and secondary malignancies in patients with a myeloproliferative neoplasm treated with ruxolitinib: a dual-center, propensity score-matched analysis. *Leuk Lymphoma* 61(3):660–667.
43. Mesa RA, Kiladjian 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.
44. Harrison C, Kiladjian J-J, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, McQuitty M, Hunter DS, Levy R, Knoops L, Cervantes F, Vannucchi AM, Barbui T, Barosi G. (2012) JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med* 366(9):787–798.
45. Mascarenhas J, Kremyanskaya M, Patriarca A, Palandri F, Devos T, Passamonti F, Rampal RK, Mead AJ, Hobbs G, Scandura JM, Talpaz M, Granacher N, Somerville TCP, Hoffman R, Wondergem MJ, i in. (2023) MANIFEST: Pelabresib in Combination With Ruxolitinib for Janus Kinase Inhibitor Treatment-Naïve Myelofibrosis. *J Clin Oncol* 41(32):4993–5004.
46. Mesa RA, Schaap N, Vannucchi AM, Kiladjian 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.

9. Spis tabel

Tabela 1.	Liczebność populacji docelowej w 2024 roku (pacjenci rozpoczynający leczenie).....	11
Tabela 2.	Liczba pacjentów leczonych w PrL B.81 w latach 2022-2023 – dane NFZ	11
Tabela 3.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2024 roku (wśród pacjentów rozpoczynających leczenie)	12
Tabela 4.	Wydatki płatnika publicznego w PrL B.81 w latach 2022-2023 – dane NFZ.....	12
Tabela 5.	Aktualna liczba pacjentów stosujących obecnie wnioskowaną technologię	12
Tabela 6.	Oszacowanie liczby nowych przypadków MF rocznie na podstawie współczynników epidemiologicznych przedstawionych w APD [1]	13
Tabela 7.	Liczba pacjentów, u których postawiono rozpoznanie ICD-10 D47.1 (główne lub współistniejące).....	14
Tabela 8.	Populacja pacjentów nieleczonych inhibitorami JAK, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	15
Tabela 9.	Populacja pacjentów leczonych RUX, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	15
Tabela 10.	Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	15
Tabela 11.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie	19
Tabela 12.	Prognoza liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w PrL w latach 2026-2027 – dane uwzględnione w analizie	26
Tabela 13.	Odsetki pacjentów z poszczególnych grup ryzyka wśród pacjentów z MF i ryzykiem od pośredniego-1 do wysokiego.....	26
Tabela 14.	Oszacowanie liczby pacjentów z ryzykiem pośrednim-1 – analiza podstawowa.....	27
Tabela 15.	Oszacowanie liczby pacjentów z ryzykiem pośrednim-1 – podsumowanie.....	27
Tabela 16.	Częstość występowania anemii dla poszczególnych grup ryzyka na podst. danych literaturowych.....	28
Tabela 17.	Liczebność populacji pacjentów JAK-naive w latach 2026-2027 – analiza podstawowa.....	28
Tabela 18.	Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia MMB w latach 2026-2027 – dane uwzględnione w analizie	29
Tabela 19.	Liczba pacjentów leczonych RUX w latach 2026-2027 – dane uwzględnione w analizie.....	30
Tabela 20.	Oszacowanie liczby pacjentów przerywających leczenie RUX – analiza podstawowa	30
Tabela 21.	Liczba pacjentów przerywających leczenie RUX w latach 2026-2027 – dane uwzględnione w analizie	30
Tabela 22.	Oszacowanie liczby pacjentów podejmujących dalsze leczenie po przerwaniu terapii RUX – analiza podstawowa.....	31
Tabela 23.	Liczba pacjentów podejmujących dalsze leczenie po przerwaniu terapii RUX w latach 2026-2027 – dane uwzględnione w analizie	32
Tabela 24.	Liczebność populacji pacjentów JAK-exp w latach 2026-2027 – analiza podstawowa	33
Tabela 25.	Liczba pacjentów JAK-exp kwalifikujących się do leczenia MMB w latach 2026-2027 – dane uwzględnione w analizie.....	33
Tabela 26.	Populacja docelowa w latach 2026-2027 – analiza podstawowa	34
Tabela 27.	Udziały opcji terapeutycznych w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym	35
Tabela 28.	Udziały opcji terapeutycznych w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym	36
Tabela 29.	Udziały opcji terapeutycznych w populacji docelowej w scenariuszu nowym – analiza podstawowa	37
Tabela 30.	Udziały opcji terapeutycznych w populacji docelowej w scenariuszu nowym – AW, wariant J1	37
Tabela 31.	Udziały opcji terapeutycznych w populacji docelowej w scenariuszu nowym – AW, wariant J2	37

Tabela 32.	Dawkowanie MMB, RUX i FED uwzględnione w obliczeniach na podst. analizy ekonomicznej [14]	39
Tabela 33.	Udziały leków stosowanych w ramach BAT	39
Tabela 34.	Dawkowanie leków stosowanych w ramach BAT na podst. analizy ekonomicznej [14]	40
Tabela 35.	Koszt preparatu Omjjara.....	41
Tabela 36.	Koszty FED i RUX na podstawie dostępnych źródeł danych.....	42
Tabela 37.	Średni koszt jednostkowy RUX w roku 2023 na podst. danych ze sprawozdań z realizacji programów lekowych	42
Tabela 38.	Koszty jednostkowe leków wchodzących w skład BAT	42
Tabela 39.	Koszty uwzględnione w analizie (poza kosztami leków) na podst. analizy ekonomicznej [14].....	43
Tabela 40.	Zużycie zasobów / cykl.....	44
Tabela 41.	Koszty świadczeń w stanach zdrowia na cykl	45
Tabela 42.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych / cykl	45
Tabela 43.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych / cykl.....	46
Tabela 44.	Rozkład pacjentów rozpoczynających leczenie z zastosowaniem MMB i RUX na stany zdrowia w zależności statusu pacjenta (w trakcie leczenia / przerwanie leczenia) na podst. modelowania w ramach modelu wykorzystywanym w analizie ekonomicznej (dane z badań SIMPLIFY dla populacji z ryzykiem pośrednim-2/wysokim i stężeniem Hbg <10g/dl).....	48
Tabela 45.	Rozkład pacjentów rozpoczynających leczenie z zastosowaniem MMB i RUX na stany zdrowia w zależności statusu pacjenta (w trakcie leczenia / przerwanie leczenia) na podst. modelowania w ramach modelu wykorzystywanym w analizie ekonomicznej (dane z badań SIMPLIFY dla populacji ITT).....	49
Tabela 46.	Liczebność populacji docelowej – wyniki.....	52
Tabela 47.	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie MMB – wyniki	53
Tabela 48.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący	53
Tabela 49.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, scenariusz istniejący	54
Tabela 50.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz nowy, z RSS.....	55
Tabela 51.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, scenariusz nowy, z RSS.....	56
Tabela 52.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza podstawowa, z RSS	56
Tabela 53.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, z RSS.....	57
Tabela 54.	Podsumowanie wyników analizy podstawowej – populacja docelowa	58
Tabela 55.	Podsumowanie wyników analizy podstawowej - wydatki z uwzględnieniem RSS.....	58
Tabela 56.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu MMB ze środków publicznych	59
Tabela 57.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 r. dla analizy wpływu na budżet.....	74
Tabela 58.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz nowy, bez RSS.....	76
Tabela 59.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, scenariusz nowy, bez RSS.....	77
Tabela 60.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza podstawowa, z RSS	77
Tabela 61.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, z RSS.....	78
Tabela 62.	Podsumowanie wyników analizy podstawowej - wydatki bez uwzględnienia RSS.....	79
Tabela 63.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	79
Tabela 64.	Wydatki płatnika publicznego - analiza wrażliwości, z RSS.....	81
Tabela 65.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów - analiza wrażliwości, z RSS.....	83
Tabela 66.	Wydatki płatnika publicznego - analiza wrażliwości, bez RSS.....	85
Tabela 67.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów - analiza wrażliwości, bez RSS.....	86
Tabela 68.	Pacjenci w PrL B.81 w latach 2017-2022 na podst. danych z portalu Statystyki NFZ.....	90
Tabela 69.	Pacjenci w PrL B.81 w latach 2017-2023 na podst. danych ze sprawozdań z działalności NFZ	91
Tabela 70.	Opinia eksperta klinicznego dotycząca liczebności populacji docelowej.....	92
Tabela 71.	Oszacowanie liczby pacjentów rozpoczynających leczenie RUX.....	92
Tabela 72.	Oszacowanie liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w ramach 1. linii w PrL B.81	93

Tabela 73.	Oszacowanie liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w ramach 1. linii w PrL B.81 – prognoza danych.....	93
Tabela 74.	Oszacowanie liczby pacjentów leczonych RUX w PrL B.81 – prognoza na podstawie danych z lat 2018-2022.....	94
Tabela 75.	Oszacowanie liczby pacjentów leczonych RUX w PrL B.81 – prognoza z pominięciem danych z lat 2020-2021.....	94
Tabela 76.	Oszacowanie odsetka pacjentów przerywających leczenie RUX.....	95
Tabela 77.	Charakterystyka odnalezionych badań.....	96
Tabela 78.	Odsetki pacjentów z poszczególnymi poziomami ryzyka w skali IPSS wśród pacjentów JAK-naive z ryzykiem od pośredniego-1 do wysokiego, u których wdrożono leczenie RUX.....	96
Tabela 79.	Odsetki pacjentów z poszczególnymi poziomami ryzyka w skali DIPSS wśród pacjentów JAK-naive z ryzykiem od pośredniego-1 do wysokiego, u których wdrożono leczenie RUX.....	96
Tabela 80.	Odsetki pacjentów z poszczególnymi poziomami ryzyka w skali IPSS w momencie diagnozy MF.....	97
Tabela 81.	Oszacowanie odsetka pacjentów z ryzykiem pośrednim-1 wśród pacjentów z ryzykiem pośrednim-1 i wyższym leczonych RUX.....	98
Tabela 82.	Odsetek pacjentów, dla których powodem przerwania leczenia RUX był zgon lub progresja do AML.....	98
Tabela 83.	Odsetek pacjentów podejmujących dalsze leczenie po przerwaniu terapii RUX z powodu innego niż zgon i progresja do AML.....	99
Tabela 84.	Występowanie anemii wśród pacjentów JAK-naive – dane literaturowe.....	100
Tabela 85.	Odsetki pacjentów z anemią wśród pacjentów JAK-naive z poszczególnych grup ryzyka ocenionego w skali DIPSS na podst. publikacji Passamonti 2021 [16].....	101
Tabela 86.	Średnie odsetki pacjentów z anemią wśród pacjentów JAK-naive z poszczególnych grup ryzyka.....	102
Tabela 87.	Występowanie anemii wśród pacjentów JAK-exp. podejmujących leczenie po dyskontynuacji RUX – dane literaturowe.....	102

10. Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania Ministerstwa Zdrowia

Tabela 57.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymagania	Rozdział
§ 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 cen leków oraz sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
• obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	Rozdz. 1.2.5
• docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 1.2.2 oraz 2.5
• w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 1.2.4
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.1
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 1.2.3
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.2
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.3
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3.4
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. A.2.4
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 2

Wymagania	Rozdział	
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 1.3 oraz 1.4	
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik analizy	
§ 6.2.		
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4	
§ 6.3.		
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz. 2.5	
§ 6.4.		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	Rozdz. 3.3, 3.4 oraz A.2.2
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	Rozdz. A.1 oraz A.2.3
§ 7.1		
W analizach, o których mowa (...) wnioskodawca prezentuje oszacowania uwzględniające włączenie wnioskowanej technologii do istniejącej grupy limitowej albo oszacowania uwzględniające utworzenie nowej grupy limitowej	Rozdz. 3.3, 3.4, A.1, A.2.2 oraz A.2.3	
§ 7.2.		
W przypadku gdy istnieją przesłanki do utworzenia nowej, odrębnej grupy limitowej i wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analizy (...) zawierają dodatkowo dowody uzasadniające utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej wraz z dodatkowymi oszacowaniami (...)	Rozdz. 1.3	
§ 8. Analizy, o których mowa w § 1, muszą zawierać:		
dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji.	Rozdz. 8	
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.		

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

A.1.2. Wydatki inkrementalne

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu MMB ze środków publicznych nastąpi wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

PERSPEKTYWA PŁATNIKA PUBLICZNEGO

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

A.1.3. Podsumowanie

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono podsumowanie wyników przeprowadzonej analizy wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS.

Tabela 62.
Podsumowanie wyników analizy podstawowej - wydatki bez uwzględnienia RSS

Liczba pacjentów	2026	2027
Wydatki płatnika publicznego		
Scenariusz istniejący	18,13 mln zł	39,81 mln zł
Scenariusz nowy	████████	████████
Wydatki inkrementalne	████████	████████
Wydatki płatnika publicznego i pacjentów		
Scenariusz istniejący	19,20 mln zł	42,52 mln zł
Scenariusz nowy	████████	████████
Wydatki inkrementalne	████████	████████

A.2. Analiza wrażliwości

A.2.1. Warianty analizy wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika publicznego i pacjentów, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością.

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 63.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie
		2026	2027	
Wzrost liczby pacjentów rozpoczynających 1. i 2. linię leczenia w PrL B.81	A0	Wzrost o 20%		Rozdz. 2.5
	A1	Wzrost o 10%		
	A2	Wzrost o 30%		

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie
		2026	2027	
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w PrL	B0	278	278	Rozdz. 2.5.1
	B1	251	251	
	B2	306	306	
Liczba pacjentów z ryzykiem pośrednim-1	C0	184	184	Rozdz. 2.5.1
	C1	165	165	
	C2	202	202	
Częstość występowania anemii w populacji JAK-naive	D0	<ul style="list-style-type: none"> wśród pacjentów z ryzykiem pośrednim-1: 17% wśród pacjentów z pośrednim-2 lub wysokie: 65% 		Rozdz. 2.5.1
	D1	<ul style="list-style-type: none"> wśród pacjentów z ryzykiem pośrednim-1: 3% wśród pacjentów z pośrednim-2 lub wysokie: 72% 		
Liczba pacjentów leczonych RUX w PrL	E0	869	879	Rozdz. 2.5.2
	E1	757	757	
	E2	935	980	
Odsetek pacjentów przerywających leczenie RUX	F0	30%		Rozdz. 2.5.2
	F1	25%		
	F2	36%		
Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodów innych niż zgon i transformacja w AML	G0	59%		Rozdz. 2.5.2
	G1	89%		
	G2	34%		
Odsetek pacjentów podejmujących dalsze leczenie	H0	69%		Rozdz. 2.5.2
	H1	100%		
Odsetek pacjentów z anemią	I0	70%		Rozdz. 2.5.2
	I1	60%		
	I2	80%		
Udział MMB w populacji JAK-naive z ryzykiem pośrednim-2 lub wysokim w scenariuszu nowym	J0	■		Rozdz. 2.6.2
	J1	■		
	J2	■		
Dawkowanie RUX	K0	98,9% pacjentów stosuje 2 tabl. dziennie		Analiza ekonomiczna, rozdz. 3.7.2
	K1	Średnia dawka dobową: 26,8 mg		
	K2	Średnia dawka dobową: 34,7 mg		
Dawkowanie FED	L0	Średnia dawka dobową: 347 mg		Analiza ekonomiczna, rozdz. 3.7.2
	L1	Średnia dawka dobową: 289 mg		
	L2	Średnia dawka dobową: 371 mg		
Udziały leków stosowanych w ramach BAT	M0	Na podst. opinii polskich ekspertów		Analiza ekonomiczna, rozdz. 3.6
	M1	Na podst. danych z badań rejestracyjnych dla MMB		
Koszty związane z leczeniem	N0	Brak kosztu*		Analiza

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie
		2026	2027	
anemii	N1	Koszt hospitalizacji związanej z RBCT		ekonomiczna, rozdz. 3.9.6
	N2	Koszt hospitalizacji w ramach JGP		
Efektywność i bezpieczeństwo FED w populacji JAK-naive	O0	Na podst. danych dla MMB		Rozdz. 2.9
	O1	Na podst. danych dla RUX		
Efektywność i bezpieczeństwo MMB i RUX	P0	Na podst. danych dla populacji z ryzykiem pośrednim-2 lub wysokim i stężeniem Hbg <10 g/dl		Rozdz. 2.9
	P1	Na podstawie danych dla populacji ITT z badania SIMPLIFY-1		

* Założenie, że koszt leczenia anemii w całości zawiera się w koszcie RBCT

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

A.2.2. Wyniki z uwzględnieniem RSS

WYDATKI PŁATNIKA PUBLICZNEGO

Tabela 64.
Wydatki płatnika publicznego - analiza wrażliwości, z RSS

Wariant	Kategoria	Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
		2026	2027	2026	2027
Analiza podstawowa	Wydatki na MMB	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
A1	Wydatki na MMB	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
A2	Wydatki na MMB	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
B1	Wydatki na MMB	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
B2	Wydatki na MMB	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
C1	Wydatki na MMB	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
C2	Wydatki na MMB	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
D1	Wydatki na MMB	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
E1	Wydatki na MMB	████████	████████	████████	████████

Wariant	Kategoria	Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
		2026	2027	2026	2027
O1	Wydatki na MMB	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
P1	Wydatki na MMB	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████

WYDATKI PŁATNIKA PUBLICZNEGO I PACJENTÓW

Tabela 65.
Wydatki płatnika publicznego i pacjentów - analiza wrażliwości, z RSS

Wariant	Kategoria	Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
		2026	2027	2026	2027
Analiza podstawowa	Wydatki na MMB	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
A1	Wydatki na MMB	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
A2	Wydatki na MMB	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
B1	Wydatki na MMB	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
B2	Wydatki na MMB	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
C1	Wydatki na MMB	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
C2	Wydatki na MMB	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
D1	Wydatki na MMB	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
E1	Wydatki na MMB	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
E2	Wydatki na MMB	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
F1	Wydatki na MMB	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
F2	Wydatki na MMB	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████

A.2.3. Wyniki bez uwzględnienia RSS

WYDATKI PŁATNIKA PUBLICZNEGO

Tabela 66.
Wydatki płatnika publicznego - analiza wrażliwości, bez RSS

Wariant	Kategoria	Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
		2026	2027	2026	2027
Analiza podstawowa	Wydatki na MMB	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
A1	Wydatki na MMB	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
A2	Wydatki na MMB	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
B1	Wydatki na MMB	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
B2	Wydatki na MMB	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
C1	Wydatki na MMB	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
C2	Wydatki na MMB	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
D1	Wydatki na MMB	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
E1	Wydatki na MMB	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
E2	Wydatki na MMB	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
F1	Wydatki na MMB	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
F2	Wydatki na MMB	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
G1	Wydatki na MMB	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
G2	Wydatki na MMB	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
H1	Wydatki na MMB	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████

Wariant	Kategoria	Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
		2026	2027	2026	2027
I1	Wydatki na MMB	██████	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████	██████	██████
I2	Wydatki na MMB	██████	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████	██████	██████
J1	Wydatki na MMB	██████	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████	██████	██████
J2	Wydatki na MMB	██████	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████	██████	██████
K1	Wydatki na MMB	██████	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████	██████	██████
K2	Wydatki na MMB	██████	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████	██████	██████
L1	Wydatki na MMB	██████	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████	██████	██████
L2	Wydatki na MMB	██████	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████	██████	██████
M1	Wydatki na MMB	██████	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████	██████	██████
N1	Wydatki na MMB	██████	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████	██████	██████
N2	Wydatki na MMB	██████	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████	██████	██████
O1	Wydatki na MMB	██████	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████	██████	██████
P1	Wydatki na MMB	██████	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████	██████	██████

WYDATKI PŁATNIKA PUBLICZNEGO I PACJENTÓW

Tabela 67.
Wydatki płatnika publicznego i pacjentów - analiza wrażliwości, bez RSS

Wariant	Kategoria	Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
		2026	2027	2026	2027
Analiza podstawowa	Wydatki na MMB	██████	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████	██████	██████

[Redacted content]

Aneks B.

B.1. Pacjenci w programie lekowym B.81

B.1.1. Źródła danych

B.1.1.1 DANE NFZ

Zgodnie z danymi przedstawionymi w portalu Statystyki NFZ [3] łączna liczba pacjentów leczonych w ramach PrL B.81 w latach 2017-2022 rosła. Na podstawie danych z tego portalu możliwe jest wskazanie łącznej liczby chorych objętych leczeniem w ramach danego PrL oraz liczby pacjentów leczonych poszczególnymi lekami dla dowolnego okresu z lat 2017-2022. W tabeli poniżej przedstawiono dane zebrane dla kolejnych lat kalendarzowych oraz skumulowane dane dla okresów 2-letnich.

Finansowanie RUX w ramach PrL B.81 rozpoczęło się od stycznia 2017 roku i do października 2023 roku obejmowało wyłącznie wskazanie MF pierwotnej lub wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej. Począwszy od listopada 2023 zakres wskazań RUX refundowanych w PrL został rozszerzony o leczenie chorych na czerwienicę prawdziwą. Tym samym dane prezentowane w tabeli poniżej dotyczą wyłącznie pacjentów z MF.

Ponadto, począwszy od lipca 2022 roku w analizowanym PrL finansowane jest stosowanie FED u pacjentów z MF uprzednio nieleczonych inhibitorami JAK lub leczonych uprzednio RUX – FED już w pierwszym miesiącu refundacji otrzymało 18 pacjentów z MF.

Tabela 68.
Pacjenci w PrL B.81 w latach 2017-2022 na podst. danych z portalu Statystyki NFZ

Rok	Ogółem*	RUX	FED
2017	387	387	-
2018	565	565	-
2019	648	648	-
2020	669	669	-
2021	708	708	-
2022	800	757	93
2017-2018	651	651	-
2018-2019	851	851	-

Rok	Ogółem*	RUX	FED
2019-2020	813	813	-
2020-2021	899	899	-
2021-2022	1003	979	93

* Niepowtarzalne numery PESEL

Dane o liczbie pacjentów w PrL B.81 leczonych poszczególnymi lekami są również dostępne w sprawozdaniach z działalności NFZ (za pośrednictwem serwisu IkarPro [2]). Dane te nie pozwalają na wskazanie łącznej liczby pacjentów leczonych w programie. W poniższej tabeli przedstawiono dane z tego źródła danych. Nie są one wykorzystywane w oszacowaniach populacyjnych (całość opiera się na danych z portalu Statystyki NFZ, które umożliwiają bardziej szczegółową analizę) – przedstawiono je wyłączenie w celach poglądowych.

Tabela 69.
Pacjenci w PrL B.81 w latach 2017-2023 na podst. danych ze sprawozdań z działalności NFZ

Rok	RUX		FED	
	1. półrocze	Cały rok	1. półrocze	Cały rok
2017	7	384	-	-
2018	433	562	-	-
2019	498	648	-	-
2020	568	670	-	-
2021	588	707	-	-
2022	609	757	-	93
2023	685	945	143	211

B.1.1.2 ANALIZY HTA OPUBLIKOWANE NA STRONIE AOTMIT

Informacji na temat pacjentów leczonych w PrL B.81 poszukiwano w analizach HTA opublikowanych na stronie AOTMiT [39]. Odnaleziono dokumenty dotyczące analizowanego zagadnienia to materiały do zleceń dla produktów leczniczych Jakavi (RUX, zlecenie 47/2014 oraz 135/2016) oraz Inrebic (FED, zlecenie 162/2021). Jako, że wnioski refundacyjne dla RUX procedowane były prawie 10 lat temu, informacje w nich zawarte najpewniej uległy dezaktualizacji. Ponadto były to pierwsze próby oszacowania populacji pacjentów z MF, dla której ówczasie w Polsce nie istniały żadne statystyki. W związku z tym, odstąpiono od prezentowania tych źródeł w ramach niniejszej analizy.

W ramach AWA do zlecenia 162/2021 przedstawiono dane dotyczące liczby pacjentów leczonych RUX w ramach PrL B.81 (spójne z danymi prezentowanymi w rozdz. B.1.1.1). We wspomnianej AWA wskazano też, że „analitycy Agencji nie występowali o dane populacyjne dotyczące 2. linii leczenia ze względu na problematyczność uzyskania takowych z dostępnych baz danych”. Dodatkowo zwrócono się o opinię ekspercką dotyczącą liczebności populacji docelowej dla FED. Opinię udzielił prof.

Miroslaw Markiewicz, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii, a jej podsumowanie przedstawia poniższa tabela.

Tabela 70.
Opinia eksperta klinicznego dotycząca liczebności populacji docelowej

Wskazanie		Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku	Odsetek osób, u których oceniania technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Zgodne z kryteriami włączenia do PrL B.81	pacjenci nieleczeni wcześniej inhibitorem JAK	10	150	10%
	pacjenci po terapii RUX	120	150	60%

W opinii ankietowanego eksperta w okresie sprzed refundacji FED w ramach 1. linii leczenia najczęściej stosowany był RUX (ok. 90% chorych), natomiast po leczeniu RUX najczęściej stosowany był hydroksymocznik (ok. 40% chorych). Ponadto ekspert oszacował, że w 1. linii leczenia w PrL (w sytuacji gdy RUX nie może być stosowany po leczeniu FED, tj. zgodnie z aktualnymi zapisami PrL B.81) FED przejmie docelowo 10% pacjentów.

B.1.2. Analiza danych

Na podstawie odnalezionych źródeł danych na potrzeby oszacowań populacyjnych obliczane są:

- liczba pacjentów rozpoczynających 1. linię leczenia w PrL B.81 (prognoza na kolejne lata),
- liczba pacjentów leczonych RUX w PrL B.81 (prognoza na kolejne lata),
- odsetek pacjentów przerywających leczenie RUX w PrL B.81.

B.1.2.1 PROGNOZA LICZBY PACJENTÓW ROZPOCZYNAJĄCYCH 1. LINIĘ LECZENIA W PrL B.81

Prognozowaną liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie RUX w kolejnych latach (na potrzeby BIA do roku 2026) oszacowano na podstawie historycznych danych NFZ o liczbie pacjentów w PrL B.81 przedstawionych powyżej (Tabela 68). W tym celu od skumulowanych liczb pacjentów w okresach 2-letnich odejmowano liczby pacjentów w 1. roku z danego okresu (np. od liczby pacjentów w okresie 2017-2018 odjęto liczbę pacjentów w 2017 roku, otrzymując liczbę pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w roku 2018). Otrzymane wyniki przedstawia tabela poniżej

Tabela 71.
Oszacowanie liczby pacjentów rozpoczynających leczenie RUX

Parametr	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Skumulowana liczba osób w okresach 2-letnich, A[n]	-	651	851	833	899	979
Liczba osób w danym roku, B[n]	387	565	648	669	708	757
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie RUX, C[n] = A[n]-B[n-1]	387	264	286	185	230	271

Należy zauważyć, że w latach 2017-2021 pacjenci rozpoczynający leczenie RUX odpowiadają wszystkim pacjentom rozpoczynającym 1. linię leczenia w PrL, natomiast w roku 2022 dane te są niepełne z uwagi na fakt, że począwszy od lipca 2022 w leczeniu pacjentów JAK-naive dostępny jest także FED. Jednocześnie biorąc pod uwagę, że FED wskazany jest zarówno w leczeniu 1. linii, jak i 2. linii po RUX, a w danych NFZ oba te wskazania są raportowane łącznie, nie ma możliwości określenia, ilu pacjentów spośród osób leczonych FED jest leczonych w 1. linii.

W zawiązku z tym oszacowanie liczby pacjentów rozpoczynających leczenie FED w ramach 1. linii w PrL B.81 oparto na opinii eksperckiej przedstawionej w AWA Inrebic 2022 (rozdz. B.1.1.2), zgodnie z którą FED przejmie docelowo 10% pacjentów w 1. linii. Biorąc pod uwagę, że w roku 2022 FED był dostępny dopiero w 2. połowie roku założono, że przejął 5% pacjentów rozpoczynających leczenie w PrL. Tym samym 271 pacjentów rozpoczynających leczenie RUX stanowi 95% pacjentów rozpoczynających leczenie w PrL. Podsumowanie obliczeń w tym zakresie przedstawia poniższa tabela.

Tabela 72.
Oszacowanie liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w ramach 1. linii w PrL B.81

Parametr	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie RUX	387	264	286	185	230	271
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie FED	-	-	-	-	-	14
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w ramach 1. linii (łącznie)	387	264	286	185	230	285

Analizując powyższe dane stwierdzono, że liczba rozpoczynających leczenie w PrL w roku 2017 odbiega od pozostałych lat, co z wynika z faktu, że jest to pierwszy rok realizacji programu, wobec czego włączano wtedy skumulowanych pacjentów z lat wcześniejszych, którzy oczekiwali na rozpoczęcie finansowania leczenia we wskazaniu MF. W latach 2018-2019 leczenie w PrL rozpoczyna odpowiednio 264 oraz 285 pacjentów. Następnie w latach 2020-2021 do programu włączano niższą liczbę pacjentów. Wynika to najpewniej trudności z utrzymaniem ciągłości realizacji świadczeń w ramach PrL w związku z warunkami pandemii koronawirusa SARS-CoV-2 i wynikającej z nich pracy we wzmożonym reżimie sanitarnym, czy konieczności przeorganizowania pracy podmiotów leczniczych. W roku 2022 liczba pacjentów rozpoczynających leczenie ponownie osiągnęła poziom sprzed pandemii COVID-19. W związku z tym prognozę liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w ramach 1 linii w PrL B.81 oparto na średniej z danych z lat 2018-2019 oraz 2022. Tym samym przyjęto że rokrocznie leczenie w PrL rozpoczyna 278 pacjentów nieleczonych uprzednio JAK.

Tabela 73.
Oszacowanie liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w ramach 1. linii w PrL B.81 – prognoza danych

Parametr	2023	2024	2025	2026	2027
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w ramach 1. linii	278	278	278	278	278

B.1.2.2 PROGNOZA LICZBY PACJENTÓW LECZONYCH RUX W PrL B.81

Prognozę liczby pacjentów leczonych RUX w PrL B.81 przeprowadzono na podstawie historycznych danych NFZ (Tabela 68), analogicznie jak w przypadku prognozy liczby pacjentów rozpoczynających 1. linię leczenia w PrL. Biorąc pod uwagę, że rok 2017 to 1. rok refundacji RUX został pominięty w dalszej analizie. Pozostałe dostępne dane z lat 2018-2022 ekstrapolowano na lata 2023-2027 wykorzystaniem regresji liniowej, wykładniczej i logarytmicznej (zgodnie z poniższą tabelą). Na podstawie wartości R^2 oceniono, że najlepiej dopasowana do danych jest regresja logarytmiczna.

Tabela 74.
Oszacowanie liczby pacjentów leczonych RUX w PrL B.81 – prognoza na podstawie danych z lat 2018-2022

Regresja	R ²	2023	2024	2025	2026	2027
Liniowa	0,9606	803	847	891	936	980
Wykładnicza	0,9461	815	872	933	998	1 068
Logarytmiczna	0,9607	803	847	891	935	980

Dodatkowo z uwagi, że lata 2020-2021 są potencjalnie zaburzone z powodu pandemii COVID-19 zdecydowano się przeprowadzić prognozę z pominięciem danych z tego okresu. W tym celu na podstawie danych dotyczących liczby pacjentów rozpoczynających leczenie RUX w latach 2018-2019 oraz 2022 (Tabela 71) oszacowano, że średnio leczenie RUX rozpoczyna 274 pacjentów rocznie. Zgodnie z danymi przedstawionymi w rozdz. B.1.2.3, średniorocznie 30% pacjentów leczonych z zastosowaniem RUX przerywa leczenie (Tabela 76). Łącząc odsetek pacjentów przerywających leczenie z liczbą pacjentów leczonych RUX w roku 2022 (757 osób, Tabela 71) oraz uwzględniając, że w ciągu roku leczenie RUX rozpoczyna średnio 274 chorych oszacowano, że w roku 2023 liczba pacjentów leczonych RUX wyniesie 801 osób. Dla kolejnych lat z analizowanego zakresu przeprowadzono analogiczne obliczenia, a uzyskane wyniki przestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 75.
Oszacowanie liczby pacjentów leczonych RUX w PrL B.81 – prognoza z pominięciem danych z lat 2020-2021

Parametr	2023	2024	2025	2026	2027
Liczba pacjentów leczonych RUX w latach 2023-2027, $A[n] = A[n-1]*(1-30\%)+274$	801*	832	854	869	879

* Oszacowanie na podst. liczby osób leczonych RUX w 2022 roku - 757 osób (Tabela 71)

Analiza najnowszych danych NFZ (*vide* Tabela 69) dostępnych w sprawozdaniach z realizacji PrL B.81 w roku 2023 wskazuje na wyraźny wzrost liczby pacjentów leczonych RUX (z 757 osób w 2022 roku do 945 osób w roku 2023), wynikający najpewniej ze zmian w programie w listopadzie 2023 roku. Biorąc pod uwagę, że zmiany te dotyczyły nie tylko wskazania będącego przedmiotem niniejszej analizy, ale również rozszerzenia refundowanych wskazań RUX o czerwienicę prawdziwą, nie jest możliwe określenie, za jaką część obserwowanego wzrostu liczby pacjentów odpowiadają zmiany zapisów dotyczące mielofibrozy.

B.1.2.3 ODSETEK PACJENTÓW PRZERYWAJĄCYCH LECZENIE RUX

Analogicznie jak w przypadku liczy pacjentów rozpoczynających leczenie RUX, oszacowania odsetka pacjentów przerywających leczenie RUX w kolejnych latach oparto na historycznych danych NFZ o liczbie pacjentów w PrL B.81 (Tabela 68). W tym celu od skumulowanych liczb pacjentów w okresach 2-letnich odejmowano liczby pacjentów w 2. roku z danego okresu (np. od liczby pacjentów w okresie 2017-2018 odjęto liczbę pacjentów w 2018 roku, otrzymując liczbę pacjentów, którzy byli leczeni w roku 2017, ale w tym właśnie roku przerwali leczenie i nie kontynuowali go w kolejnym). Otrzymane wyniki przedstawia tabela poniżej.

Odnosząc wyznaczone liczby pacjentów przerywających leczenie do danych o liczbie pacjentów leczonych RUX w danym roku wyznaczono odsetki pacjentów przerywających leczenie wśród pacjentów leczonych. Biorąc pod uwagę, że rok 2017 jest 1. rokiem refundacji RUX we wnioskowanym wskazaniu, został on pominięty z dalszej analizy w zakresie przerywania leczenia. Pozostałe dane uśredniono, otrzymując, że średniorocznie 30% pacjentów przerywa leczenie RUX.

Tabela 76.
Oszacowanie odsetka pacjentów przerywających leczenie RUX

Parametr	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Skumulowana liczba osób w okresach 2-letnich, A[n]	-	651	851	833	899	979
Liczba osób w danym roku, B[n]	387	565	648	669	708	757
Liczba pacjentów przerywających leczenie RUX, C[n] = A[n+1]-B[n+1]	86	203	164	191	222	-
Odsetek pacjentów przerywających leczenie RUX, D[n] = C[n] / B[n]	22%	36%	25%	29%	31%	-
Średnia	-	30%		-		

B.2. Dane literaturowe

B.2.1. Odsetek pacjentów z ryzykiem pośrednim-1 wśród pacjentów leczonych

W trakcie prac nad analizą poszukiwano danych dotyczących odsetka pacjentów z ryzykiem pośrednim-1 wśród pacjentów leczonych RUX w sytuacji braku ograniczeń dotyczących ryzyka podczas kwalifikowania pacjentów do leczenia. W szczególności koncentrowano się na dużych międzynarodowych rejestrach i badaniach RWD dotyczących populacji JAK-naive. Charakterystykę odnalezionych badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 77.
Charakterystyka odnalezionych badań

Publikacja	Państwo	Akronim, numer NCT	Liczba ośrodków objętych badaniem	Okres badania
Laganà 2024 [40]	Włochy	-	Jednoośrodkowe	2011-2022
Koschmieder 2023 [41]	Niemcy	JAKoMo	Wieloośrodkowe	2012-2019
Mead 2022 [15]	Wielka Brytania	REALISM UK	Wieloośrodkowe	2018-2019
Passamonti 2021 [16]	26 krajów (m. in. Europy, Ameryki Pn i Pd)	JUMP, NCT01493414	Wieloośrodkowe	-
Tremblay 2019 [42]	USA	-	Dwuośrodkowe	2010-2017

W badaniach Laganà 2024 [40], Koschmieder 2023 [41] oraz Mead 2022 [15] to badania prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których raportowano liczby pacjentów uprzednio nieleczonych inhibitorami JAK, u których wdrożono leczenie RUX z podziałem na ryzyka ocenione w skali IPSS. Dane dotyczące grup ryzyka u pacjentów JAK-naive podejmujących leczenie MF z zastosowaniem inhibitorów JAK dostępne są również w badaniu rejestracyjnym dla MMB – SIMPLIFY-1 [43].

Tabela 78.
Odsetki pacjentów z poszczególnymi poziomami ryzyka w skali IPSS wśród pacjentów JAK-naive z ryzykiem od pośredniego-1 do wysokiego, u których wdrożono leczenie RUX

Ryzyko w skali IPSS	Laganà 2024 [40]		Koschmieder 2023 [41]		Mead 2022 [15]		Mesa 2017 [43]	
	n	Odsetek	n	Odsetek	n	Odsetek	n	Odsetek
Pośrednie-1	59	42%	47	27%	9	28%	89	21%
Pośrednie-2	51	36%	79	46%	13	41%	143	33%
Wysokie	30	21%	45	26%	10	31%	200	46%

Analogiczne dane w zakresie grup ryzyka w skali DIPPS u pacjentów JAK-naive prezentowane są w publikacjach Passamonti 2021 [16], Laganà 2024 [40] oraz Tremblay 2019 [42].

Tabela 79.
Odsetki pacjentów z poszczególnymi poziomami ryzyka w skali DIPSS wśród pacjentów JAK-naive z ryzykiem od pośredniego-1 do wysokiego, u których wdrożono leczenie RUX

Ryzyko w skali DIPSS	Laganà 2024 [40]		Passamonti 2021 [16]		Tremblay 2019 [42]	
	n	Odsetek	n	Odsetek	n	Odsetek
Pośrednie-1	84	60%	835	47%	21	50%
Pośrednie-2	51	36%	755	42%	17	40%
Wysokie	5	4%	194	11%	4	10%

Zgodnie z danymi prezentowanymi w tabelach powyżej, w badaniach RWD 27-42% pacjentów JAK-naive, u których wdrożono leczenie RUX, należało do grupy ryzyka pośredniego-1 w skali IPSS. W badaniu rejestracyjnym MMB było to około 20%. Odsetki pacjentów z ryzykiem pośrednim-1 ocenionym w skali DIPPS były wyższe i wynosiły 47-60%. Skala IPSS stosowana jest w momencie rozpoznania choroby, natomiast w trakcie jej trwania w ramach monitorowania należy stosować skale dynamiczne, do których należy DIPPS. Tym samym część pacjentów zostanie już w momencie diagnozy MF skierowana do leczenia w PrL B.81 na podstawie wyniku skali IPSS, natomiast u pacjentów z lepszym rokowaniem w momencie diagnozy może zostać wdrożone postępowanie „*watch and wait*” i dopiero w momencie progresji choroby może zostać włączona farmakoterapia, w szczególności inhibitory JAK. Ryzyko u takich pacjentów ocenione zostanie w skali DIPSS.

W związku z tym poszukiwano informacji dotyczących odsetka pacjentów, którzy w momencie diagnozy mielofibrozy aktualnie kwalifikują się do leczenia w PrL na podstawie oceny ryzyka, tj. należą do grupy ryzyka pośredniego-2 lub wysokiego w skali IPSS. W przypadku pozostałych pacjentów potencjalna kwalifikacja do leczenia w PrL będzie odłożona w czasie i nastąpi na podstawie oceny DIPSS. Informacje o ryzyku w skali IPSS u nowo diagnozowanych chorych na MF zidentyfikowano w publikacji Mead 2022 [15] i zestawiono w poniższej tabeli. Zgodnie tymi danymi, 57% chorych na MF w momencie diagnozy zostało przypisanych do grupy ryzyka pośredniego-2 lub wysokiego. Pacjenci ci mogą być kwalifikowani do leczenia w PrL na podstawie skali IPSS. Tym samym 43% pacjentów w momencie diagnozy nie kwalifikuje się do PrL i może zostać do tego włączonych dopiero po nasileniu się objawów, na podstawie oceny ryzyka w skali DIPPS.

Tabela 80.
Odsetki pacjentów z poszczególnymi poziomami ryzyka w skali IPSS w momencie diagnozy MF

Ryzyko w skali IPSS	Mead 2022 [15]	
	Liczba osób	Odsetek
Niskie	15	9%
Pośrednie-1	58	34%
Pośrednie-2	59	35%
Wysokie	39	23%

Łącząc powyższe dane w zakresie odsetków pacjentów z ryzykiem pośrednim-1, u których wdrożono leczenie RUX w skalach IPSS (Tabela 78) i DIPSS (Tabela 79) z danymi dotyczącymi odsetków pacjentów ocenianych w ramach tych dwóch skal podczas kwalifikacji do leczenia w PrL B.81 (Tabela 80), wyznaczono średni odsetek chorych z ryzykiem pośrednim-1 wśród pacjentów leczonych RUX z grup ryzyka od pośredniego-1 do wysokiego wynoszący 35%.

Podsumowanie przeprowadzonych obliczeń przedstawia poniższa tabela.

Tabela 81.

Oszacowanie odsetka pacjentów z ryzykiem pośrednim-1 wśród pacjentów z ryzykiem pośrednim-1 i wyższym leczonych RUX

Publikacja	N	Skala oceny ryzyka	Ryzyko		Odsetek pacjentów ocenianych w danej skali podczas kwalifikacji do leczenia*	Odsetek pacjentów w ryzykiem pośrednim-1 wśród pacjentów leczonych RUX
			Pośrednie-1	Pośrednie-2 i wysokie		
Koschmieder 2023	171	IPSS	27%	73%		
Mead 2022 [15]	32	IPSS	28%	72%		
Laganà 2024	140	IPSS	42%	58%	57%	
Mesa 2017	432	IPSS	21%	79%		
Średnia ważona		IPSS	26%	74%		35%**
Passamonti 2021	1784	DIPSS	47%	53%		
Tremblay 2019	42	DIPSS	50%	50%	43%	
Laganà 2024	140	DIPSS	60%	40%		
Średnia ważona		DIPSS	48%	52%		

* Na podstawie danych z publikacji Mead 2022 (Tabela 80)

** 26% x 57% + 48% x 43%

B.2.2. Powody dyskontynuacji leczenia RUX

W celu określenia liczby pacjentów kwalifikujących się do 2. linii leczenia w PrL B.81, tj. po przerwaniu terapii RUX w 1. linii, poszukiwano danych literaturowych dotyczących powodów dyskontynuacji leczenia RUX. W przypadku gdy powodem dyskontynuacji leczenia RUX jest progresja do AML lub zgon pacjenta, w oczywisty sposób nie będzie się on kwalifikował do dalszego leczenia w rozważanym PrL. Dane dotyczące odsetków pacjentów, którzy progresowali do AML lub zmarli w trakcie leczenia RUX raportowane w zidentyfikowanych badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej przedstawiono w tabeli poniżej. Zgodnie z nimi średnio u 27% chorych leczonych z zastosowaniem RUX powodem przerwania leczenia jest zgon pacjenta, zaś u 15% powodem tym była to progresja do AML lub przejście do stanu kryzy blastycznej. Kryza blastyczna stanowi schyłkową fazę MF z nasiloną niewydolnością szpiku kostnego i jest podtypem ostrej białaczki, w związku z czym wydaje się, że pacjenci, u których zostaje stwierdzona, zostają skierowani na leczenie AML.

Tabela 82.

Odsetek pacjentów, dla których powodem przerwania leczenia RUX był zgon lub progresja do AML

Publikacja	Liczba pacjentów przerywających leczenie RUX	Zgon w trakcie leczenia		Progresja do AML	
		Liczba pacjentów	Odsetek	Liczba pacjentów	Odsetek
Laganà 2024 [40]	58	11	19%	13	22%
Palandri 2023 [21]	285	123	43%	39	14%
Coltro 2023 [18]	42	5	12%	-	-
Jung 2022 [19]	63	2	3%	8	13%
Maffioli 2022 [20]	109	34	31%	8	7%

Publikacja	Liczba pacjentów przerywających leczenie RUX	Zgon w trakcie leczenia		Progresja do AML	
		Liczba pacjentów	Odsetek	Liczba pacjentów	Odsetek
Palandri 2020 [21]	268	50	19%	51*	19%
Schain 2019 [22]	95	24	25%	-	-
Kuykendall 2018 [23]	87	23	26%	8	9%
Breccia 2016 [24]	21	3	14%	-	-
Średnia ważona			27%	-	15%

* Przejście do fazy kryzy blastycznej

B.2.3. Podejmowanie dalszego leczenia po przerwaniu terapii RUX

Podejmowanie dalszego leczenia po przerwaniu terapii RUX (z powodu innego niż zgon lub progresja do AML) określono na podstawie danych raportowanych w publikacji Palandri 2020 [21] oraz Kuykendall 2018 [23]. W badaniu Kuykendall 2018 nie przedstawiono danych dotyczących powodów braku dalszego leczenia po przerwaniu terapii RUX.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w publikacji Palandri 2020 spośród 56 pacjentów, którzy nie otrzymali dalszego leczenia po przerwaniu terapii RUX:

- 46 (82,1%) uznano za niezdolnych do dalszej terapii z powodu:
 - złego stanu zdrowia (60,9%),
 - cytopenii i/lub nawracających infekcji (30,4%) oraz
 - współwystępowania istotnych zdarzeń niepożądanych, takich jak niewydolność serca czy zakrzepica (8,7%);
- u 3 (5,4%) pacjentów rozpoznanie drugiego nowotworu złośliwego uniemożliwiło dalsze leczenie po RUX;
- u 7 (12,5%) pacjentów hematolog prowadzący nie uznał żadnego dostępnego leku za potencjalnie skuteczny.

Wydaje się, że wylistowane powyżej powody braku dalszego leczenia mogą dotyczyć także pacjentów zmieniających leczenie w PrL B.81. W związku z tym na podstawie publikacji Palandri 2020 oraz Kuykendall 2018, oszacowano odsetek pacjentów podejmujących dalsze leczenie po przerwaniu terapii RUX z powodu innego niż zgon i progresja do AML.

Tabela 83.
Odsetek pacjentów podejmujących dalsze leczenie po przerwaniu terapii RUX z powodu innego niż zgon i progresja do AML

Publikacja	Liczba pacjentów przerywających leczenie RUX	Przerywający leczenie z powodu innego niż zgon i progresja do AML		Podejmujący dalsze leczenie po przerwaniu terapii RUX*	
		Liczba pacjentów	Odsetek	Liczba pacjentów	Odsetek
Palandri 2020 [21]	268	167	62%	111	66%

Publikacja	Liczba pacjentów przerywających leczenie RUX	Przerywający leczenie z powodu innego niż zgon i progresja do AML		Podejmujący dalsze leczenie po przerwaniu terapii RUX*	
		Liczba pacjentów	Odsetek	Liczba pacjentów	Odsetek
Kuykendall 2018 [23]	87	56	64%	42	75%
Średnia ważona					69%

* Wśród pacjentów przerywających leczenie z powodu innego niż zgon i progresja do AML

B.2.4. Występowanie anemii

Populacja JAK-naive

Dane dotyczące częstości występowania anemii w populacji chorych JAK-naive zidentyfikowano w 7 publikacjach:

- Harrison 2012 [44] – publikacja dla badania klinicznego COMFORT-II porównującego RUX vs BAT,
- Mascarenhas 2023 [45] – publikacja dla badania klinicznego MANIFEST porównującego pelabresyb + RUX vs placebo + RUX,
- Mead 2022 [15] – publikacja dla badania RWD dotyczącego postępowania u pacjentów z mielofibrozą w Wielkiej Brytanii,
- Mesa 2021 [46] – publikacja dla badania klinicznego JAKARTA porównującego FED vs placebo,
- Palandri 2020 [21] oraz Passamonti 2021 [16] – publikacja dla badania JUMP (międzynarodowe badanie rozszerzonego dostępu do RUX),
- Vestovsek 2020 [17] - publikacja dla badania RWD dotyczącego postępowania u pacjentów z mielofibrozą w USA.

3 z odnalezionych publikacji dotyczyły badań klinicznych, 2 dotyczyły badania JUMP, a kolejne 2 dotyczyły badań rzeczywistej praktyki klinicznej w warunkach brytyjskich i amerykańskich. Dane dotyczące odsetka pacjentów ze stężeniem Hbg < 10 g/dl dostępne w zidentyfikowanych badaniach przeanalizowano pod kątem grup ryzyka ocenionego w skali IPSS lub DIPSS wśród pacjentów objętych badaniami.

Tabela 84.
Występowanie anemii wśród pacjentów JAK-naive – dane literaturowe

Publikacja	N	Skala oceny ryzyka	Niskie	Pośrednie-1	Pośrednie-2	Wysokie	Brak danych	Stężenie Hbg <10 g/dl	
								Liczba pacjentów	Odsetek
Harrison 2012 [44]	219	IPSS	-	-	40%	60%	1	97	44%
Mascarenhas 2023 [45]	84	IPSS	-	13%	33%	54%	-	55	65%
		DIPSS	-	24%	62%	15%	-		

Publikacja	N	Skala oceny ryzyka	Niskie	Pośrednie-1	Pośrednie-2	Wysokie	Brak danych	Stężenie Hbg <10 g/dl	
								Liczba pacjentów	Odsetek
Mead 2022 [15]	200	IPSS	9%	34%	35%	23%	29	63	32%
Mesa 2021 [46]	170	bd	-	-	52%	48%	-	71*	42%
Palandri 2020 [21]	259	DIPSS	-	52%	41%	7%	-	138	53%
Passamonti 2021 [16]	1844	DIPSS	3%	45%	41%	11%	-	702	38%
Verstovsek 2020 [17]	491	IPSS	6%	39%		55%	148	291	59%

bd – brak danych

* W publikacji raportowano liczbę pacjentów ze stężeniem Hbg ≤10 g/dl

Dane przedstawione w tabeli powyżej wskazują, że odsetek pacjentów z anemią zdefiniowaną zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego PrL wahał się w badaniach między 32% a 65%. Jednocześnie dane należy zwrócić uwagę na znaczną heterogeniczność pod względem występowania czynników ryzyka, które pozwalają na określenie rokowania u chorych. W części badań klinicznych badane populacje były ograniczone do pacjentów z ryzykiem pośrednim-2 lub wysokim. W innych populacje zawężano do pacjentów z ryzykiem pośrednim-1 i wyższym, natomiast w badaniach RWD populacje nie były ograniczone względem ryzyka progresji choroby.

Z dalszej analizy wykluczono badania randomizowane, w których populacje ściśle ograniczone protokołami mogą nie odzwierciedlać rzeczywistej populacji chorych na MF oraz badanie Palandri 2020, którego populacja potencjalnie zawiera się w populacji badania Passamonti 2021.

Wydaje się, że występowanie anemii może być zróżnicowane w poszczególnych grupach ryzyka. W związku z tym poszukiwano szczegółowych danych dotyczących odsetka pacjentów z anemią wśród chorych z danej grupy ryzyka. Informacje takie odnaleziono wyłącznie w publikacji Passamonti 2021 i zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 85.

Odsetki pacjentów z anemią wśród pacjentów JAK-naive z poszczególnych grup ryzyka ocenionego w skali DIPSS na podst. publikacji Passamonti 2021 [16]

Parametr	Niskie	Pośrednie-1	Pośrednie-2	Wysokie
Liczba chorych w poszczególnych grupach ryzyka	60	835	755	194
Liczba pacjentów z anemią wśród chorych z danej grupy ryzyka	0	23	485	194
Odsetek pacjentów z anemią wśród chorych z danej grupy ryzyka	0%	3%	64%	100%
Średnio w analizowanych podgrupach	-	3%	72%	

Zgodnie danymi prezentowanymi powyżej odsetek pacjentów z anemią wzrasta od 0% wśród pacjentów z niskim ryzykiem do 100% w podgrupie pacjentów z wysokim ryzykiem w skali DIPSS. Można przypuszczać, że zależność pomiędzy występowaniem anemii a ryzykiem ocenionym w skali

DIPSS (wykorzystywanej w trakcie trwania choroby) i ryzykiem ocenionym w skali IPSS (stosowanej w momencie rozpoznania choroby) może się różnić. Jednocześnie nie zidentyfikowano danych, które pozwoliłyby na określenie odsetka pacjentów z anemią i ryzykiem pośrednim-1/pośrednim 2 lub wyższym w skali IPSS.

W związku z tym średnie odsetki występowania anemii w analizowanych podgrupach wyznaczono na podstawie danych z publikacji Passamonti 2021 oraz:

- publikacji Mead 2022, w ramach której ryzyko progresji było oceniane w skali IPSS, a odsetek pacjentów anemią był najniższy z odsetków raportowanych w badaniach RWD;
- publikacji Verstovsek 2020, w ramach której ryzyko progresji było oceniane w skali IPSS, a odsetek pacjentów anemią był najwyższy z odsetków raportowanych w badaniach RWD.

Podsumowanie przeprowadzonego oszacowania przedstawia poniższa tabela.

Tabela 86.
Średnie odsetki pacjentów z anemią wśród pacjentów JAK-naive z poszczególnych grup ryzyka

Publikacja	Skala oceny ryzyka	Niskie	Pośrednie-1	Pośrednie-2	Wysokie
Mead 2022 [15]	IPSS		32%		
Verstovsek 2020 [17]	IPSS		59%		
Passamonti 2021 [16]	DIPSS	-	3%	72%	
Średnia	IPSS/DIPSS	-	17% = (32% + 3%) / 2	65% = (59% + 72%) / 2	

Populacja JAK-exp

Częstość występowania anemii wśród pacjentów podejmujących dalsze leczenie po przerwaniu terapii RUX raportowano w 3 zidentyfikowanych publikacjach – Palandri 2020 [21], Passamonti 2023 [27] oraz Mascarenhas 2024 [28].

Dane raportowane w ww. publikacjach oraz wyznaczony na ich podstawie średni odsetek występowania anemii wśród pacjentów JAK-exp. podejmujących leczenie po dyskontynuacji leczenia RUX przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 87.
Występowanie anemii wśród pacjentów JAK-exp. podejmujących leczenie po dyskontynuacji RUX – dane literaturowe

Publikacja	N	Stężenie Hbg <10 g/dl	
		Liczba pacjentów	Odsetek
Palandri 2020 [21]	111	71	64%
Passamonti 2023	70	42	60%
Mascarenhas 2024	150	118	79%
Średnia ważona			70%