



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Omjjara (momelotynib)
we wskazaniu:**

w ramach programu lekowego B.81. „Leczenie chorych
na nowotwory mieloproliferacyjne Ph (-)
(ICD-10: D45, D47.1)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.80.2024

Data ukończenia: 10 kwietnia 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane określone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (GSK Services Sp. z o. o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (GSK Services Sp. z o. o.).

Dane określone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane określone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane określone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
allo-HSCT	przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BAT	najlepsza dostępna terapia (best available technology)
BMT	najlepsza opieka medyczna (best medical treatment)
CD	cena detaliczna
CDA AMC	Canada's Drugs Agency, L'Agence des médicaments du Canada
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DAN	danazol
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DIPSS	ang. Dynamic International Prognostic Scoring System
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EOT	zakończenie leczenia (ang. ending of treatment)
ESA	leki stymulujące erytropoetynę
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FED	fedratynib
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
Hb	hemoglobina
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)

IMiD	leki immunomodulujące
IPSS	ang. International Prognostic Scoring System
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
j	jednostka
JAKi	Inhibitory JAK
KKCz	koncentrat krwinek czerwonych
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686, z późn. zm.)
LSM	Średnia uzyskana metodą najmniejszych kwadratów (ang. Least square mean)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MF	mielofibroza
MF SAF TSS	Formularz objawów specyficzny dla mielofibrozy (ang. Myelofibrosis Symptom Assessment Form)
MMB	mometonib
MPN-SAF TSS	Formularz objawów specyficzny dla nowotworów mielodysplastycznych (Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PD	Różnica proporcji (ang. Proportion difference)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PMF	pierwotna mielofibroza
PO	poziom odpłatności
Post-ET MF	mielofibroza wtórna rozwijająca się w przebiegu nadpłytkowości samoistnej (Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis)
Post-PV MF	mielofibroza wtórna rozwijająca się w przebiegu czerwienicy prawdziwej (Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis)
PROMIS	Kwestionariusz służący do oceny jakości życia pacjentów na podstawie ich subiektywnej odpowiedzi (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2023 r., poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2023 r., poz. 2345)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RUX	ruksolitynib
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
WMD	średnia ważona różnic (ang. weighted mean difference)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	13
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	13
3.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.2.1.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.2.1.2. Ocena analityków Agencji	14
3.3. Problem zdrowotny	14
3.4. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.5. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.5.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.5.2. Opinie ekspertów klinicznych	19
3.6. Refundowane technologie medyczne	20
3.7. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	21
4. Ocena analizy klinicznej	22
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	22
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	22
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	23
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	31
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	32
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	32
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	32
a. Populacja JAK-naive	32
i. MMB vs RUX - porównanie bezpośrednie	32
ii. MMB vs FED - porównanie pośrednie	38
b. Populacja JAK-exp	38

i.	MMB vs BAT – porównanie bezpośrednie	39
ii.	MMB vs DAN – porównanie bezpośrednie	43
iii.	MMB vs FED – porównanie pośrednie (zestawienie jakościowe)	49
c.	Badanie RWE MoReLife - populacja łączna JAK-naive i JAK-exp.....	51
d.	Porównanie pośrednie (MAIC) Palandri 2024	52
4.2.1.2.	Wyniki analizy bezpieczeństwa	52
a.	Populacja JAK-naive.....	52
i.	MMB vs RUX – porównanie bezpośrednie	52
ii.	MMB z FED – porównanie pośrednie	55
b.	Populacja JAK-exp.....	55
i.	MMB vs BAT – porównanie bezpośrednie	56
ii.	MMB vs DAN – porównanie bezpośrednie	59
iii.	MMB vs FED – porównanie pośrednie (zestawienie jakościowe)	60
c.	Badanie RWE MoReLife - populacja łączna JAK-naive i JAK-exp.....	62
d.	Porównanie pośrednie (MAIC) Platzbecker 2023.....	62
4.2.2.	Informacje na podstawie innych źródeł.....	63
4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	63
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	63
4.3.	Komentarz Agencji	64
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	65
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	65
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	65
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	66
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	72
5.2.1.	Porównanie MMB vs RUX	72
5.2.1.1.	Wyniki analizy podstawowej	72
5.2.1.2.	Wyniki analizy progowej.....	73
5.2.1.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	73
5.2.2.	Porównanie MMB vs FED.....	76
5.2.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	76
5.2.2.2.	Wyniki analizy progowej.....	77
5.2.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	77
5.2.3.	Porównanie MMB vs BAT	78
5.2.3.1.	Wyniki analizy podstawowej	78
5.2.3.2.	Wyniki analizy progowej.....	78
5.2.3.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	79
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	79
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	79
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	82

5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	83
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	86
5.4.	Komentarz Agencji	88
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	90
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	90
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	90
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	90
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	91
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	93
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	94
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	94
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	95
6.4.	Komentarz Agencji	95
7.	Uwagi do zapisów programu lekowego	96
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	97
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	101
10.	Kluczowe informacje i wnioski	103
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	108
12.	Źródła.....	109
13.	Załączniki.....	113

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 19.12.2024 r., PLR.4500.3741.2024.19.PRU, PLR.4500.3742.2024.19.PRU, PLR.4500.3743.2024.19.PRU

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Omjjara (mometotinib), tabletki powlekane, 100 mg, 30 tabl., GTIN 05909991526177,
 - Omjjara (mometotinib), tabletki powlekane, 150 mg, 30 tabl., GTIN 05909991526184,
 - Omjjara (mometotinib), tabletki powlekane, 200 mg, 30 tabl., GTIN 05909991526191,
- Wnioskowane wskazanie:
Pogram lekowy B.81. „Leczenie chorych na nowotwory mieloproliferacyjne Ph (-) (ICD-10: D45, D47.1)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- opakowanie 100 mg – ██████████ zł
- opakowanie 150 mg – ██████████ zł
- opakowanie 200 mg – ██████████ zł

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlandia

Wnioskodawca

GSK Services Sp. z o. o.

ul. Grunwaldzka 189

60-322 Poznań

Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 19.02.2024 r., znak PLR.4500.3741.2024.19.PRU, PLR.4500.3742.2024.19.PRU, PLR.4500.3743.2024.19.PRU (data wpływu do AOTMiT 19.12.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 , z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Omjjara (momelotynib), tabletki powlekane, 100 mg, 30 tabl., GTIN 05909991526177,
- Omjjara (momelotynib), tabletki powlekane, 150 mg, 30 tabl., GTIN 05909991526184,
- Omjjara (momelotynib), tabletki powlekane, 200 mg, 30 tabl., GTIN 05909991526191.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 24.01.2025 r., znak OT.423.1.80.2024.2.BLu. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 04.03.2025 r. pismem znak GSK/WAW/DRZ/AOTM/UC/040325/1 z dnia 04.03.2025 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Momelotynib (Omjjara®) w leczeniu pacjentów z mielofibrozą pierwotną lub wtórną. Wersja 2.0. Kraków 2025
- Analiza kliniczna. Momelotynib (Omjjara®) w leczeniu pacjentów z mielofibrozą pierwotną lub wtórną. Wersja 2.0. Kraków 2025
- Analiza ekonomiczna. Momelotynib (Omjjara®) w leczeniu pacjentów z mielofibrozą pierwotną lub wtórną. Wersja 2.0. Kraków 2024
- Analiza wpływu na budżet. Momelotynib (Omjjara®) w leczeniu pacjentów z mielofibrozą pierwotną lub wtórną. Wersja 2.0. Kraków 2024
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Omjjara zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie GSK/WAW/DRZ/AOTM/UC/040325/1.

Zidentyfikowane w analizach niezgodności opisano w rozdziale 11 niniejszej AWA.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Omijara (mometynib), tabletki powlekane, 100 mg, 30 tabl., GTIN 05909991526177, Omijara (mometynib), tabletki powlekane, 150 mg, 30 tabl., GTIN 05909991526184, Omijara (mometynib), tabletki powlekane, 200 mg, 30 tabl., GTIN 05909991526191,
Kod ATC	L01EJ04, Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej
Substancja czynna	mometynib
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Mometynib i jego główny ludzki metabolit (M21), są inhibitorami dzikiej odmiany kinazy janusowej 1 i 2 (JAK1/JAK2) oraz odmiany z mutacją aktywującą kinazy janusowej JAK2V617F, które biorą udział w mechanizmie sygnalizacji wielu cytokin i czynników wzrostu, które są ważne dla hematopoezy i funkcji immunologicznych. JAK1 i JAK2 rekrutują i aktywują białka STAT (przebieżnik sygnału i aktywator transkrypcji), które kontrolują transkrypcję genów wpływającą na stan zapalny, hematopoezę i regulację immunologiczną. Włóknienie szpiku jest nowotworem mieloproliferacyjnym związanym z konstytutywną aktywacją i rozregulowaną sygnalizacją JAK, która przyczynia się do nasilenia stanu zapalnego i hiperaktywacji receptora aktywiny A typu 1 (ACVR1), znanego także jako receptor aktywiny podobny do kinazy receptorowej 2 (ALK-2). Ponadto mometynib i M21 są bezpośrednimi inhibitorami ACVR1 co na dalszym etapie reguluje ekspresję hepcydyny w wątrobie, czego skutkiem jest zwiększenie dostępności żelaza i wytwarzania krwinek czerwonych. Mometynib i M21 potencjalnie hamują dodatkowe kinazy, takie jak inne kinazy z rodziny JAK, inhibitor kinazy kB (IKK), kinazy 1 związanej z receptorem interleukiny-1 (ang. interleukin-1 receptor-associated kinase 1, IRAK1) i innych.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego: B.81. „Leczenie chorych na nowotwory mieloproliferacyjne Ph (-) (ICD-10: D45, D47.1)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Muszą zostać spełnione łącznie wszystkie kryteria ogólne (1.1.) oraz wszystkie kryteria szczegółowe (z punktu 1.2. albo 1.3.) dla poszczególnych terapii. 1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG; 3) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 4) brak nadwrażliwości na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku; 5) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 6) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 7) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń; 8) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego; 9) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii. 1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia ruksolitynibem lub fedratynibem lub mometynibem chorych na PMF, Post-PV MF lub Post-ET MF: 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) pacjenci z grupy ryzyka: a) pośredniego – 1 (jedynie w przypadku kwalifikacji do leczenia <i>mometynibem</i>)

	<p>albo b) pośredniego – 2 albo c) wysokiego - wg IPSS (ang. International Prognostic Scoring System) dla pacjentów z noworozpoznaną PMF lub wg DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System);</p> <p>3) liczba płytek krwi >50 tysięcy/μl;</p> <p>4) splenomegalia (powiększenie śledziony w badaniu ultrasonograficznym) lub wystąpienie co najmniej 2 z 6 poniżej wymienionych objawów ogólnych ocenianych w skali MPN-SAF TSS:</p> <p>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);</p> <p>5) dodatkowo w przypadku kwalifikacji do leczenia:</p> <p>a) <i>ruksolitynibem</i> – brak wcześniejszego leczenia inhibitorami kinazy janusowej, b) <i>fedratynibem</i> - brak wcześniejszego leczenia inhibitorami kinazy janusowej lub wcześniejsze leczenie z zastosowaniem <i>ruksolitynibu</i>, c) mometotynibem:</p> <p>i. brak wcześniejszego leczenia inhibitorami kinazy janusowej lub wcześniejsze leczenie z zastosowaniem <i>ruksolitynibu</i>, oraz ii. rozpoznanie umiarkowanej lub ciężkiej anemii (zdefiniowanej jako stężenie hemoglobiny <10 g/dl).</p> <p>1.3. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia ruksolitynibem chorych na PV</p> <p>1) rozpoznanie czerwienicy prawdziwej (PV) zgodnie z aktualnymi kryteriami WHO (Światowej Organizacji Zdrowia);</p> <p>2) wykazanie oporności lub nietolerancji na leczenie <i>hydroksymocznikiem</i> według aktualnych kryteriów European LeukemiaNet u chorych z grupy wysokiego ryzyka.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (z wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w programie.</p>
Czas leczenia w PL	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu (+ dodatkowo 28 dni na odstawienie leku), zgodnie z kryteriami wyłączenia.
Kryteria wyłączenia z programu	<p>1) progresja choroby według aktualnych rekomendacji, w tym transformacja do mielofibrozy (w przypadku PV), zespołów mielodysplastycznych lub ostrej białaczki, niezależnie od czasu jej wystąpienia;</p> <p>2) brak lub utrata odpowiedzi na leczenie rozumiane jako:</p> <p>a) w przypadku chorych na PMF, Post-PV MF lub Post-ET MF:</p> <p>– brak jakiegokolwiek zmniejszenia w badaniu przedmiotowym powiększonej w momencie kwalifikacji śledziony – po 3 miesiącach leczenia (dotyczy jedynie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami kinazy janusowej, u których przy kwalifikacji do prowadzonej terapii śledziona była powiększona ≥ 5 cm poniżej lewego łuku żebrowego), lub – brak zmniejszenia w badaniu USG powiększonej śledziony, o co najmniej 25% długości jej wyjściowego powiększenia obserwowanego w momencie kwalifikacji – po 6 miesiącach leczenia (dotyczy pacjentów, u których przy kwalifikacji do prowadzonej terapii śledziona była powiększona ≥ 5 cm poniżej lewego łuku żebrowego), lub – pojawienie się nowych lub nasilenie wyjściowych objawów ogólnych związanych z chorobą, wymienionych w kryteriach kwalifikacji do programu, ocenianych w skali MPN-SAF TSS – po:</p> <p>i. 3 miesiącach leczenia lub ii. 6 miesiącach leczenia lub iii. każdych kolejnych 6 miesiącach leczenia,</p> <p>b) w przypadku chorych na PV – brak korzyści klinicznej po co najmniej 6 miesiącach leczenia (np. trwałej stabilizacji hematokrytu < 45% i konieczności wykonywania krwiopustów lub trwałej normalizacji liczby krwinek białych <10 G/l lub płytek krwi ≤ 400 G/l lub ustąpienie objawów związanych z PV lub zmniejszenie albo normalizacja wymiarów śledziony i wątroby (jeśli wyjściowo były powiększone);</p> <p>3) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</p>

	<p>4) wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia;</p> <p>5) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</p> <p>6) okres ciąży lub karmienia piersią;</p> <p>7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.</p> <p>W przypadku kwalifikacji do leczenia <i>fedratyńibem</i> po wcześniejszym leczeniu <i>ruksolityńibem</i> lub <i>mometotyńibem</i> po wcześniejszym leczeniu <i>ruksolityńibem</i> – u chorych na PMF, Post-PV MF lub Post-ET MF – kryteria wyłączenia są jednocześnie kryteriami zmiany inhibitora kinazy janusowej z <i>ruksolityńibu</i> na <i>fedratyńib</i> lub odpowiednio <i>mometotyńib</i>, o ile nie stanowią przeciwwskazania do rozpoczęcia leczenia <i>fedratyńibem</i> lub <i>mometotyńibem</i>.</p>
Dawkowanie (PL)	Zalecana dawka mometotyńibu wynosi 200 mg doustnie podawana 1 raz na dobę. Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Źródło: ChPL Omijara

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	25.01.2024, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Omijara jest wskazany w leczeniu powiększenia śledziony związanej 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 ruksolityńibem.
Status leku sierocego	Tak, w leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> - Mielofibrozy wtórnej rozwijającej się w przebiegu nadpłytkowości samoistnej (Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis) – post-ET MF - Mielofibrozy wtórnej rozwijającej się w przebiegu czerwienicy prawdziwej (Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis) – post-PV MF - mielofibrozy pierwotnej (primary myelofibrosis) – PMF
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

Źródło: ChPL Omijara, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/omijara>

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Omijara nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

Ocenię w Agencji podlegały technologie alternatywne przyjęte w analizach:

- Lek Jakavi (ruksolityńib) wielokrotnie był przedmiotem oceny w Agencji:

w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej” w 2014 r. oraz 2016 r.; raporty nr AOTM-RK-4351-2/2014¹ i OT.4351.22.2016². W obu przypadkach, zarówno rekomendacje Prezesa jak i stanowiska Rady Przejrzystości były pozytywne pod warunkiem takiego dostosowania kosztów leczenia, aby osiągnąć próg efektywności kosztowej.

- oraz w 2023 roku w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na czerwienicę prawdziwą (ICD-10: D45)” raport nr OT.4231.71.2022³. Ocena dotyczyła wniosku o rozszerzenie refundacji dla ruksolityńibu o leczenie II i kolejnych linii pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na hydroksymocznik. Stanowisko RP i Rekomendacja Prezesa były negatywne.
- Jakavi był także oceniany kilkakrotnie w różnych wskazaniach w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

¹ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-2014/845-materialy-2014/2455-047-2014-zlc>

² <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4630-135-2016-zlc>

³ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7959-142-2022-zlc>

- Inrebic (fedratynib) był oceniany w 2022 roku w ramach PL „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10 D47.1)”, raport nr OT.4231.56.20214. Zarówno rekomendacja Prezesa jak i stanowisko Rady Przejrzystości były pozytywne pod warunkiem ograniczenia zastosowania fedratynibu wyłącznie do grupy chorych nietolerujących lub opornych na ruksolitynib oraz wprowadzenia mechanizmu dzielenia ryzyka, który obniży roczny koszt fedratynibu do rocznego kosztu ruksolitynibu.

3.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.2.1.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> – opakowanie 100 mg – [redacted] zł – opakowanie 150 mg – [redacted] zł – opakowanie 200 mg – [redacted] zł
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.2.1.2. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy rozszerzenia programu lekowego B.81. „Leczenie chorych na nowotwory mieloproliferacyjne Ph (-) (ICD-10: D45, D47.1)” o możliwość leczenia chorych z PMF, post-PF MF i post-ET MF lekiem Omjjara (mometotynib). W proponowanym brzmieniu programu lekowego w kryteriach kwalifikacji do leczenia mometotynibem znajduje się wymóg rozpoznania choroby o ryzyku pośrednim-1, pośrednim-2 lub wysokim (wg IPSS, dla pacjentów z noworozpoznaną PMF lub wg DIPSS). Natomiast w kryteriach włączenia w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy nie precyzowano stopnia ryzyka pacjentów, co może skutkować rozszerzeniem populacji o pacjentów z ryzykiem niskim wg ww. skal. (jednakże, we włączonych do AKL wnioskodawcy badaniach kryteria włączenia nie zakładały kwalifikacji pacjentów z niskim ryzykiem, a jedynie pośrednim i wysokim).

Wnioskodawca proponuje [redacted].

Lek miałby być dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego w nowej grupie limitowej. Wnioskodawca uzasadnił poprawnie wnioskowane warunki objęcia refundacją.

3.3. Problem zdrowotny

Klasyfikacja ICD-10:

D45.0 – czerwienica prawdziwa

D47.1 – przewlekła choroba mieloproliferacyjna (Inkluzje: mielofibroza (z metaplastją szpikową); choroba mieloproliferacyjna, nieokreślona; mieloskleroz (megakariocytowa) z metaplastją szpikową⁵)

⁴ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7578-162-2021-zlc>

⁵ <https://rsk3.ezdrowie.gov.pl/resource/structure/icd10/00CD10/012/element/D47.1>

D47.4 – osteomielfibroza (inkluzyje: przewlekła idiopatyczna mielofibroza; mielofibroza (idiopatyczna) z metaplastją szpikową; mieloskleroza (megakariocytoza) z metaplastją szpikową; wtórna mielofibroza w chorobie mieloproliferacyjnej)⁶

Pierwotna mielofibroza (PMF) należy do nowotworów mieloproliferacyjnych BCR-ABL1(-) [lub Ph(-)]. W jej przebiegu dochodzi do klonalnego rozrostu wywodzącego się z nowotworowo zmienionej komórki macierzystej. Atypowe megakariocyty wydzielają cytokiny powodujące włóknienie szpiku, objawy ogólne i kacheksję. Wtórnie do niewydolności prawidłowej hematopoezy rozwija się hematopoeza pozaszpikowa, zlokalizowana przede wszystkim w śledzionie i wątrobie, prowadząca do znacznego powiększenia tych narządów. Mielofibroza (MF) może rozwijać się również na podłożu czerwienicy prawdziwej (PV) i nadpłytkowości samoistnej (ET) jako post-PV MF i post-ET MF.

W uaktualnionych w 2016 roku kryteriach rozpoznania PMF według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zdefiniowano pojęcie wczesnej/przedwłóknieniowej fazy PMF (pre-PMF). Bardzo istotne, przede wszystkim ze względów rokowniczych, jest odróżnienie pre-PMF od ET. Stwierdzono, że, w porównaniu z chorymi na ET, chorzy na pre-PMF mają krótszy czas całkowitego przeżycia (OS), większe ryzyko transformacji białaczkowej i częstsze powikłania krwotoczne, szczególnie w przypadku stosowania kwasu acetylosalicylowego.

Źródło: PTOK 2020

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 2. APD wnioskodawcy.

Rokowanie

Pierwotną mielofibrozę należy odróżnić od włóknienia szpiku w przebiegu innych chorób. W przebiegu PV i ET u kilku procent chorych dochodzi do transformacji w MF. Rokowanie i postępowanie u pacjentów z post-PV MF i post-ET MF nie różni się od dotyczącego chorych na PMF i zależy od stopnia zaawansowania określonego w odpowiedniej skali prognostycznej.

W skalach IPSS oraz DIPSS (wykorzystanych w proponowanym programie lekowym) uwzględnia się 5 czynników ryzyka: 1) wiek powyżej 65 lat; 2) obecność objawów ogólnych; 3) stężenie hemoglobiny poniżej 10 g/dl; 4) leukocytozę przekraczającą 25 G/l; 5) odsetek blastów we krwi obwodowej co najmniej 1%. Zależnie od liczby czynników chorzy są kwalifikowani do 4 grup ryzyka: niskiego, pośredniego-1, pośredniego-2 lub wysokiego, różniących się istotnie czasem przeżycia. Najnowszą modyfikacją jest skala DIPSS plus, która uwzględnia trzy dodatkowe czynniki: zapotrzebowanie na przetoczenia koncentratów krwinek czerwonych, liczbę płytek krwi (PLT) poniżej 100 G/l oraz obecność niekorzystnego kariotypu. W zależności od skali mediana przeżycia wynosi dla chorych z niskim ryzykiem 135 – „nieosiągnięta” mies., dla chorych z ryzykiem pośrednim-1: 95 – 168 mies., z ryzykiem pośrednim-2: 35 – 48 mies. oraz 15,6 – 27 mies. dla chorych z wysokim ryzykiem. U 10–20% pacjentów PMF transformuje do ostrej białaczki szpikowej (AML). Większość chorych umiera z powodu zakażeń, krwotoków, transformacji białaczkowej i powikłań nadciśnienia wrotnego.

Źródło: PTOK 2020, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.8>.

Szczegółowy opis skal prognostycznych dla pierwotnej mielofibrozy i mielofibrozy powstałej wskutek transformacji z czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej znajduje się w wytycznych PTOK 2020 (Pierwotna mielofibroza, rozdz. 1.5.4.5.). Ich opis znajduje się również w APD wnioskodawcy w rozdz. 2.3.

3.4. Liczebność populacji wnioskowanej

Zapadalność w Europie na mielofibrozę szacuje się w zależności od źródeł (rejestrów) na 0,1-1,0/100 000/rok (bez rozróżnienia czy jest to MF pierwotna). W przypadku czerwienicy prawdziwej szacunkowa zapadalność wynosi 0,4-2,8/100 000/rok, natomiast zapadalność w przypadku nadpłytkowości samoistnej szacuje się na 0,38-1,7/100 000/rok.

Źródło: Moulard 2014

Wg wytycznych PTOK 2020 zapadalność na PMF wynosi 0,5–1/100 tys. Mediana wieku zachorowania to 65 lat, a u około 10% pacjentów choroba jest rozpoznawana poniżej 45. roku życia.

W tabeli poniżej przedstawiono dane NFZ dot. liczby pacjentów, u których refundowano FED i RUX w ramach programu lekowego B.81. Należy mieć na uwadze, że od 1 listopada 2023 r. w ramach tego programu lekowego refundowana jest również terapia RUX czerwienicy prawdziwej (PV), wskazania nie będącego przedmiotem niniejszego wniosku.

⁶ <https://icd.who.int/browse10/2010/en#/D47.4>

Tabela 4. Liczba pacjentów leczonych w ramach PL B.81.

Rok	Leczonych w PL B.81	U których refundowano FED (nowi pacj.)	U których refundowano RUX (nowi pacj.)
2017	387	-	386 (386)
2018	565	-	565 (264)
2019	648	-	648 (285)
2020	669	-	669 (182)
2021	708	-	708 (224)
2022	800	93 (94)	757 (263)
2023	1 073	211 (138)	945* (400)
2024	-	201 (64)	1 069* (365)

* od 1 listopada 2023 r. RUX w ramach PL B.81. refundowany jest również czerwieńcy prawdziwej (PV); ^

Źródło: dane NFZ, statystyki.nfz.gov.pl

W ramach prac nad analizą zwrócono się z prośbą do ekspertów klinicznych o przedstawienie danych dotyczących liczebności populacji docelowej. W tabeli poniżej przedstawiono otrzymane odpowiedzi.

Tabela 5. Epidemiologia wg eksperta klinicznego

Epidemiologia	Prof. dr hab. n. med. Joanna Góra-Tybor Konsultantka Wojewódzka w dz. hematologii
Obecna liczba chorych w Polsce	PMF – ok. 2 000 Post-PV MF – 250 Post-ET MF – 150
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	PMF – ok. 150 – 180 Post-PV MF – 50 Post-ET MF – 50
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	PMF – 30% Post-PV MF – 15% Post-ET MF – 30% Źródło: Szacunek własny, dane z programu lekowego dla MF

3.5. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.5.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO): <https://pto.med.pl/>;
- Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) <https://ptok.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) <http://www.pthit.pl/>
- European Hematology Association (EHA): <https://ehaweb.org/>;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/>
- European LeukemiaNet (ELN) <https://www.leukemia-net.org/>;
- British Society for Haematology (BSH) <https://b-s-h.org.uk/>
- American Society of Hematology (ASH): <https://hematology.org/>
- International Society of Hematology (ISH): <https://www.ishworld.org/>;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) <https://www.nccn.org/>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk/>;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>;
- International database of GRADE guidelines, <https://sites.bvsalud.org/bigga/en/biblio/>
- Trip DataBase, <https://www.tripdatabase.com/>

- Medline, pubmed <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w 07.03.2025 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych od 2023 roku, ze względu na rejestrację ocenianej interwencji na początku 2024 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NCCN 2025 wersja 1.2025 (USA)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego źródła finansowania</p>	<p><u>Leczenie mielofibrozy z towarzyszącą anemią</u></p> <p>U pacjentów z anemią, z objawową splenomegalią i/lub objawami ogólnoustrojowymi które nie są kontrolowane, należy zastosować terapię MMB (2A) lub włączenie do badania klinicznego (2A). Inne zalecane schematy terapeutyczne obejmują to: pakrytynib (2A) lub terapię za pomocą RUX w połączeniu z luspaterceptem-aamt (2A) lub środkami stymulującymi erytropoetynę (ESA) (2B) lub DAN (2B).</p> <p>U pacjentów z anemią i splenomegalią i/lub objawami ogólnoustrojowymi obecnie kontrolowanymi stosowaniem inhibitora JAK, preferowanym schematem leczenia jest badanie kliniczne (2A). Innymi zalecanymi schematami są dodanie do terapii inhibitorem JAK: luspaterceptu-aamt (2A) lub ESA (2A) lub DAN (2B). W szczególnych przypadkach zaleca się zmianę terapii na pakrytynib (2A) lub MMB (2A)</p> <p>U pacjentów z anemią, bez objawowej splenomegalii i/lub objawów ogólnoustrojowych preferowanym schematem leczenia jest badanie kliniczne (2A). Innymi zalecanymi schematami są terapie: ESA (2A), luspaterceptem-aamt (2A), DAN (2A), MMB (2B) lub pakrytynibem (2B). W szczególnym przypadku obecności del(5q) zaleca się stosowanie lenalidomidu+prednizonu (2B).</p> <p><u>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</u></p> <p><i>Kategoria 1 - w oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.</i></p> <p><i>Kategoria 2A - w oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.</i></p> <p><i>Kategoria 2B - w oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.</i></p> <p><i>Kategoria 3 - w oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</i></p>
<p>BSH 2024 (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy deklaruje konflikty interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania</p>	<p>Wytyczne BSH dot. leczenia mielofibrozy (PMF, post-PV MF i post-ET MF)</p> <p>Wytyczne wskazują na każdym stopniu zaawansowania choroby na monitorowanie objawów i odpowiedzi śledzony na leczenie, oraz możliwości zaproponowania pacjentowi udziału w badaniach klinicznych.</p> <div data-bbox="383 1209 1037 1635" style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <pre> graph TD subgraph Low_risk [Low risk] LR_A[Asymptomatic] --> LR_A_obs[Observation] LR_S[Symptomatic/bulky spleen] --> LR_S_ct[Clinical trials] end subgraph Intermediate_1 [Intermediate 1] I1_A[Asymptomatic] --> I1_A_obs[Observation] I1_S[Symptomatic/bulky spleen] --> I1_S_ct[Clinical trials] end LR_S --> Box I1_S --> Box subgraph Box [] direction TB Box1[JAK inhibitors] Box2[Pegylated IFN] Box3[Hydroxycarbamide if proliferative counts*] Box4[Clinical trial options] end </pre> </div> <p>W przypadku ryzyka niskiego lub pośredniego-1, wytyczne w ścieżce postępowania w przypadku choroby bezobjawowej należy prowadzić obserwację pacjenta, lub rozważyć udział w badaniach klinicznych. W przypadku choroby objawowej wśród możliwych do zastosowania terapii wymieniony inhibitory JAK, interferon, hydroksymocznik.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<div style="text-align: center;"> </div> <p>W przypadku ryzyka pośredniego-2 lub wysokiego wytyczne rekomendują wykonanie allo-HSCT u pacjentów kwalifikujących się do zabiegu (w uzasadnionych przypadkach poprzedzoną terapią JAKi). W przypadku braku możliwości kwalifikowania do zabiegu zaleca się leczenie inhibitorami JAK w I i II linii leczenia, oraz innymi nowymi terapiami w II linii leczenia.</p> <p>Rekomendacje (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ruksolitynib jest wskazany w leczeniu powiększenia śledziony lub objawów związanych z mielofibrozą (stopień 1A). • Fedratynib może być rozważany u pacjentów z mielofibrozą w leczeniu splenomegalii związanej z chorobą lub dla tych, którzy są oporni lub nietolerancyjni na ruksolitynibu (stopień 1B). • Momelotynib jest skuteczny w leczeniu splenomegalii lub objawów związanych z mielofibrozą. W szczególności zalecamy rozważenie jego stosowania u osób z mielofibrozą i niedokrwistością, niezależnie od tego, czy jest stosowany w pierwszej, drugiej czy wyższej linii leczenia (stopień 2A). • Terapia JAKi przed przeszczepem (lub rejestracją w odpowiednim badaniu klinicznym) w celu zmaksymalizowania odpowiedzi śledziony jest uzasadniona przed allo-HSCT u osób z dużą splenomegalią (stopień 1C). Jeśli to możliwe, allo-HSCT należy wykonać w momencie w czasie najlepszej odpowiedzi na inhibitor JAK (stopień 1C). <p>[zalecenia dot. pacjentów z anemią]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z niedokrwistością związaną z niewystarczającym poziomem erytropoetyny (stopień 1B) zaleca się przeprowadzenie próby z zastosowaniem leków stymulujących erytropoezę (ESA), w tym w skojarzeniu z ruksolitynibem. • Leczenie danazolem, z lub bez ruksolitynibu, można rozważyć początkowo przez okres 6 miesięcy, w tym u pacjentów, u których nie powiodła się próba ESA (stopień 1C). • U osób, u których nie powiodło się leczenie ESA i/lub danazolem, można rozważyć próbę leczenia lekami immunomodulującymi (IMiD; talidomid, lenalidomid lub pomalidomid) w monoterapii lub w skojarzeniu z prednizolonem, ale dostęp do nich jest utrudniony, wskaźniki odpowiedzi pozostają niskie, a toksyczność jest nie bez znaczenia (stopień 2B). <p><u>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</u> deklarowano stosowanie metodyki GRADE (The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation, www.gradeworkinggroup.org)</p>
<p>GCG 2024 (międzynarodowe)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy deklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GSK, Brentford, UK</p>	<p><u>Konsensus uzupełniający międzynarodowej grupy (hematologów i pacjentów)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z anemią związaną z chorobą (po wykluczeniu innych przyczyn) należy rozważyć zastosowanie inhibitora JAK (MMB lub pakrytynib), danazolu, luspaterceptu, leków stymulujących erytropoetynę (ESA), leków immunomodulujących (IMiD) lub terapię skojarzoną, takie jak inhibitory JAK+ESA, danazol, luspatercept lub IMiD, które mogą wyeliminować potrzebę dostosowywania dawki (może być związane z RUX lub FED). Wyłącznie RUX, FED, pakrytynib i MMB są zatwierdzonymi metodami leczenia mielofibrozy, przy czym jedynie MMB w leczeniu anemii związanej z mielofibrozą. Splenektomię można rozważyć jako ostateczność w wybranych przypadkach odpornej na leczenie anemii związanej z chorobą. U pacjentów z anemią związaną z leczeniem należy rozważyć zmniejszone dawkowane aktualnej terapii w okresie 4-6 tygodni. (poziom konsensusu: 100%; siła rekomendacji: 8) • W przypadku przewlekłej anemii należy rozważyć dodatkowe leczenie takie jak ESA (u pacjentów w poziomie erytropoetyny <500IU) lub leki takie jak danazol lub luspatercept (gdy erytropoetyna >500 IU lub oporność na ESA). (poziom konsensusu: 91,3%; siła rekomendacji: 8) • U pacjentów z trombocytopenią z liczbą płytek krwi 50-100 x 10⁹/l można stosować pakrytynib, FED, MMB lub RUX w niskich dawkach. Dla pacjentów z liczbą płytek krwi <50 x 10⁹/l przez FDA jest zarejestrowany pakrytynib, ale przedstawiono także, że mogą być wykorzystywane FED, MMB lub RUX w niskich dawkach (przy rozważeniu zastosowania terapii przeciwzakrzepowej/przeciwpłytkowej i rozważeniu profilaktyki krwawień lekami przeciwfibrinolitycznymi). (poziom konsensusu: 95,65%; siła rekomendacji: 8)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> Zabiegi mające na celu zwiększenie liczby płytek krwi rzadko są skuteczne. W celu zwiększenia liczby płytek u pacjentów z MF i trombocytopenią można rozważyć stosowanie niskich dawek kortykosteroidów, DAN lub IMiD w niskich dawkach. Splenektomię można rozważyć jako ostateczną opcję w wybranych przypadkach. (poziom konsensusu: 91,3%; siła rekomendacji: 8) <p><i>Siła rekomendacji:</i> siłę rekomendacji oceniano skali 1-9; <i>poziom konsensusu</i> przedstawiono jako odsetek głosów w oceną 7-9 pkt w 9-stopniowej skali.</p>
GCG - global consensus group; NCCN – National Comprehensive Cancer Network, BSH – British Society for Haematology; ESA – leki stymulujące erytropoetynę, IMiD – leki immunomodulujące	

Uwzględniono 3 dokumenty z wytycznymi i rekomendacjami postępowania w mielofibrozie z towarzyszącą anemią – NCCN 2025, BSF 2024 i GCG 2024. Wśród możliwych do stosowania terapii w NCCN 2025 u pacjentów z objawową chorobą wymienia się momelotynib i udział w badaniach klinicznych lub pakrytynib, RUX+luspatercept-aatm, leki ESA, danazol. W BSH 2024 u pacjentów z niedokrwistością związaną z niewystarczającym poziomem erytropoetyny zaleca się przeprowadzenie próby z zastosowaniem leków ESA (\pm RUX), a jako inne możliwości wskazano leczenie danazolem (\pm RUX), lekami immunomodulującymi (IMiD; talidomid, lenalidomid lub pomalidomid) w monoterapii lub w skojarzeniu z prednizolonem. Momelotynib jest zalecany u osób z mielofibrozą i niedokrwistością, niezależnie od linii leczenia. W konsensusie GCG 2024 u pacjentów z anemią związaną z chorobą zaproponowano stosowanie inhibitora JAK (MMB lub pakrytynib), danazolu, luspaterceptu, leków ESA, IMiD lub terapie skojarzone, takie jak inhibitory JAK+ESA, danazol, luspatercept lub IMiD. Natomiast w przypadku przewlekłej anemii zaproponowano dodatkowe leczenie takie jak ESA (u pacjentów w poziomie erytropoetyny <500 IU) lub danazol lub luspatercept.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli.

3.5.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do trojga ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Joanna Góra-Tybor Konsultantka Wojewódzka w dz. hematologii
Istotne klinicznie punkty końcowe. Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	Zmniejszenie śledziona – 30% Zmniejszenie objawów ogólnych – 30% Zmniejszenie zapotrzebowania na przetoczenia KKCz – 30% Zmniejszenie niedokrwistości – 30% Źródło: Szacunek własny
Technologie opcjonalne Technologia (% pacj. aktualnie stosujących; % pacj. stosujących w przypadku refundacji MMB)	Ruksolitynib (40%; 20%) – technologia najskuteczniejsza Fedratynib (10%; 10%) Interferon alfa (10%; 10%) Hydroksycarbamid (20%; 20%) – technologia najtańsza Danazol/steroid (20%; 10%) Allo-HSCT (10%; 10%)
Problemy z aktualnym leczeniem	Dla pacjentów z mielofibrozą (MF) jedyną opcją terapeutyczną dającą szansę na wyleczenie jest przeszczepienie allogenicznym komórek krwiotwórczych (allo-HSCT). Jest to procedura obciążona dużym ryzykiem powikłań, również śmiertelnych – 5-letnie przeżycie wynosi ok 50%. Do allo-HSCT kwalifikują się jedynie pacjenci młodszy, bez chorób współistniejących, z zaawansowaną MF. Dla wszystkich chorych (również jako pomost do allo-HSCT) cenną opcję terapeutyczną stanowią inhibitory kinazy JAK – Ruksolitynib i Fedratynib. Poprawiają one znacznie jakość życia pacjentów dzięki zmniejszeniu śledziona i objawów ogólnych. W rejestracyjnych badaniach COMFORT I i II udowodniono, że ruksolitynib wydłuża całkowite przeżycie (OS) chorych. Niestety, częstym powikłaniem stosowania leków z tej grupy jest toksyczność hematologiczna – przede wszystkim niedokrwistość. U części chorych z tego powodu dawka leków jest zmniejszana (co prowadzi do mniejszej skuteczności), część pacjentów wymaga przetoczeń koncentratów krwinek czerwonych (KKCz). Należy podkreślić, że niedokrwistość dotyczy większości pacjentów z zaawansowaną MF i często jest obserwowana u chorych już w chwili włączenia do terapii Ruksolitynibem lub Fedratynibem.

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Joanna Góra-Tybor Konsultantka Wojewódzka w dz. hematologii
	<p>Niestety dotychczas nie dysponujemy skutecznymi lekami w przypadku niedokrwistości u chorych z MF. Stosowanie steroidów/danazolu przynosi jedynie krótkotrwałą poprawę u ok 30% pacjentów.</p> <p>Zależność od przetoczeń KKCz jest czynnikiem wpływającym istotnie na obniżenie jakości i skrócenie życia pacjentów. Wiąże się z częstymi hospitalizacjami (narażenie na infekcje, brak miejsc na oddziałach hematologicznych i internistycznych). Przewlekłym niedotlenieniem i obciążeniem żelazem (niewydolność serca, wątroby). Stanowi duże obciążenie dla systemu zdrowia.</p>
Rozwiązania systemowe mogące poprawić sytuację	<p>Wprowadzenie do programu lekowego Mometotynibu może prowadzić do zmniejszenia liczby pacjentów z MF wymagających przetoczeń KKCz.</p> <p>Mometotynib jest inhibitorem kinazy JAK2 i dodatkowo ma zdolność hamowania aktywności (ACVR1), przezłonowej kinazy serynowo-treoninowej należącej do rodziny receptorów TGF-β co prowadzi do zmniejszenia stężenia hepcydyny i stymulacji erytropoezy. Badania kliniczne z zastosowaniem Mometotynibu wykazały istotnie mniejsze działanie depresyjne na erytropoezę w porównaniu z Ruksolitynibem i poprawę parametrów czerwonych krwinek u pacjentów leczonych tym inhibitorem. Badanie porównujące skuteczność Mometotynibu z Danazolem, u pacjentów z MF i niedokrwistością wykazało istotnie większą skuteczność Mometotynibu w zakresie zwiększenia stężenia hemoglobiny, niezależnienia od przetoczeń KKCz, zmniejszenia śledziony i objawów ogólnych.</p>
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	Nie dostrzegam problemów
Możliwość nadużyć/niewłaściwego stosowania ocenianej technologii	Przy prawidłowej konstrukcji programu lekowego nie widzę możliwości nadużyć
Pacjenci, którzy mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	nie
Pacjenci, którzy nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	nie
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez wnioskowaną technologię	<p>Ruksolitynib – zastąpiony w I linii leczenia u pacjentów z niedokrwistością 3 i 4 st. wg CTC, w II linii u pacjentów, u których powikłaniem terapii ruksolitynibem jest niedokrwistość 3 i 4 st. wg CTC</p> <p>Danazol</p>
Kluczowe przyczyny, dla których technologia: a) powinna być finansowana ze środków publicznych a) nie powinna być finansowana ze środków publicznych	<p>a) Zależność od przetoczeń KKCz jest czynnikiem wpływającym istotnie na obniżenie jakości i skrócenie życia pacjentów. Wiąże się z częstymi hospitalizacjami (narażenie na infekcje, brak miejsc na oddziałach hematologicznych i internistycznych), przewlekłym niedotlenieniem i obciążeniem żelazem (niewydolność serca, wątroby).</p> <p>Dostępność Mometotynibu może istotnie zmniejszyć odsetek pacjentów zależnych od przetoczeń.</p> <p>b) –</p>
Przewidywane przyszłe udziały ocenianej technologii po objęciu refundacją w populacji docelowej	W mojej opinii dostępność Mometotynibu może zmniejszyć o 30% populację pacjentów leczonych Ruksolitynibem.

3.6. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19.03.2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 23), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach programów lekowych:
 - Ruksolitynib
 - Fedratynib

(Załącznik B.81. Leczenie chorych na nowotwory mieloproliferacyjne Ph(-) (ICD-10: D45, D47.1) – populacja zawężona jest do pacjentów z grupy ryzyka pośredniego – 2 lub wysokiego wg IPSS, z występującą splenomegalią;
- w ramach katalogu chemioterapii (kod ICD10: D47.1 – przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku): busulfan, dakarbazyna, etopozyd, hydroksykarbamid, anagrelid i peginterferon alfa-2a (w przypadku:

pacjentów chorych na pierwotne i wtórne zwłóknienie szpiku, którzy nie odpowiadają na leczenie hydroksymocznikiem lub mają objawy niepożądane; chorych na mielofibrozę niskiego ryzyka; młodych chorych wysokiego ryzyka, u których nie można zastosować ruksolitynibu lub ruksolitynib jest niedostępny w ośrodku; kobiet w ciąży z mielofibrozą wymagających leczenia cytoredukcyjnego).

3.7. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>W populacji dorosłych uprzednio nieleczonych inhibitorem JAK:</p> <ul style="list-style-type: none"> ruksolitynib (RUX) fedratynib (FED) najlepsza opieka medyczna (BMT, ang. <i>best medical treatment</i>) w tym: hydroksymocznik, interferon, dot. wyłącznie populacji z ryzykiem pośrednim-1. <p>W populacji dorosłych uprzednio leczonych inhibitorem JAK:</p> <ul style="list-style-type: none"> fedratynib (FED) 	<p>„(...) Najnowsze amerykańskie wytyczne (NCCN 2023, AHS 2021) zalecają w pierwszej linii leczenia stosowanie inhibitora JAK, a w przypadku nieskuteczności terapii zmianę na alternatywny inhibitor JAK, hydroksymocznik lub interferon. Wybrane wytyczne praktyki klinicznej (AHS 2021, NHS 2019 i ELN 2018) jako leczenie pierwszego rzutu rekomendują RUX, a w sytuacji braku lub utraty odpowiedzi na leczenie zmianę terapii na FED.</p> <p>Zarówno RUX, jak i FED są w Polsce refundowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.81. >>Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10: D47.1)<<. Do terapii inhibitorami JAK kwalifikują się pacjenci z ryzykiem pośrednim-2 oraz wysokim, przy czym u pacjentów nieleczonych uprzednio mogą być stosowane RUX lub FED, natomiast w II linii refundowany jest wyłącznie FED. Wobec tego komparatorami w populacji JAK-naive będą RUX oraz FED, natomiast w populacji JAK-exp – FED.</p> <p>Wymieniane w wytycznych praktyki klinicznej inne opcje leczenia cytoredukcyjnego takie jak hydroksymocznik czy interferon, z uwagi na brak potwierdzonej skuteczności w badaniach randomizowanych, traktowane są jako element najlepszej opieki medycznej (BMT, ang. <i>best medical treatment</i>). W dotychczasowej praktyce refundacyjnej porównanie względem BMT było realizowane wyłącznie w przypadku braku komparatora o potwierdzonej skuteczności. (...)</p> <p>Pacjenci z ryzykiem pośrednim-1 nie zostali uwzględnieni w obowiązującym aktualnie programie lekowym, dlatego w praktyce klinicznej stosowane są u nich opcje terapeutyczne wchodzące w skład BMT, wśród których wytyczne wskazują hydroksymocznik bądź interferon. (...)</p> <p>W związku z powyższym, u pacjentów z ryzykiem pośrednim-1 komparatorem dla MMB jest BMT, natomiast u pacjentów z ryzykiem pośrednim-2 oraz wysokim, komparatorem dla MMB jest RUX i FED u pacjentów uprzednio nieleczonych inhibitorem JAK oraz FED w populacji uprzednio leczonej inhibitorem JAK. W związku z brakiem dostępnych dowodów naukowych dla BMT w przypadku pacjentów z ryzykiem pośrednim-1 (patrz Rozdz 6.3.1 [APD wnioskodawcy]) oraz brakiem wyodrębnionych wyników dla MMB w tej subpopulacji pacjentów, odstąpiono od porównania z tym komparatorem w ramach Analizy Klinicznej oraz zdecydowano o przeprowadzeniu porównania względem RUX, jako komparatorem nierefundowanym, ale zarejestrowanym przedmiotowym wskazaniu.”</p>	Komentarz pod tabelą

Pełne uzasadnienie doboru komparatorów znajduje się w APD wnioskodawcy w rozdz. 6.3.

W opinii Agencji w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy w populacji pacjentów z ryzykiem pośrednim-1 jako komparator powinien zostać uwzględniony również BMT, w którym to został pominięty (rozdz. 2 AKL wnioskodawcy), w związku z czym nie wykazano braku dostępnych dowodów dla porównania interwencji wnioskowanej z BMT w tej populacji. Brak uwzględniania w przeglądzie tego komparatora podniesiono w ramach pisma dot. niespełnienia wymagań minimalnych. W ramach uzupełnienia przedstawiono wyniki niesystematycznego przeglądu literatury, mający na celu wskazanie na brak dostępnych dowodów naukowych dla BMT w populacji pacjentów z ryzykiem pośrednim-1 i uzasadnić odstępnie od formalnego porównania z BMT w ramach analizy klinicznej w tej subpopulacji.

Poza powyższym, biorąc pod uwagę zalecenia wytycznych klinicznych oraz dostępność technologii medycznych finansowanych w Polsce ze środków publicznych, wybór komparatora można uznać za zasadny.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Omjjara (mometolynib, MMB) w leczeniu dorosłych z mielofibrozą pierwotną lub wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej z umiarkowaną do ciężkiej anemią, w tym uprzednio:

- leczenia ruksolitynibem (RUX, populacja JAK-exp), oraz
- nieleczeni inhibitorami JAK (populacja JAK-naive).

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z mielofibrozą pierwotną lub wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej z umiarkowaną do ciężkiej anemią uprzednio: - leczeni RUX (JAK-exp) lub - nieleczeni inhibitorami JAK (JAK-naive)	-	W kryterium nie zawarto informacji o pacjentach z grup ryzyka pośredniego-1, pośredniego-2 i wysokiego.
Interwencja	Mometolynib (MMB) podawany doustnie w dawkowaniu zgodnym z ChPL	-	-
Komparatory	Populacja dorosłych uprzednio nieleczonych JAKi: - ruksolitynib (RUX) w dawkowaniu zgodnym z ChPL, - fedratynib (FED) w dawkowaniu zgodnym z ChPL. Populacja dorosłych uprzednio leczonych JAKi: - fedratynib (FED) w dawkowaniu zgodnym z ChPL.	-	W kryterium nie wskazano innego komparatora jakim jest BMT (najlepsza opieka medyczna, ang. best medical treatment). Wnioskodawca wymienił go w APD wśród komparatorów, jednak ostatecznie odstąpił od formalnego porównania z tym komparatorem w ramach AK ze względu na brak dostępnych dowodów naukowych dla BMT w populacji pacjentów z ryzykiem pośrednim-1. W opinii Agencji niezależnie od faktu nieodnalezienia dowodów naukowych dla BMT, terapia ta nadal powinna być uznana za komparator.
Punkty końcowe	- zmniejszenie objętości śledziony, - zmniejszenie nasilenia objawów choroby na podstawie zmodyfikowanego dzienniczka TSS (ang. total symptom score), - transfuzja czerwonych krwinek, w tym wskaźnik transfuzji czerwonych krwinek, wskaźnik niezależności od transfuzji czerwonych krwinek, wskaźnik zależności od transfuzji czerwonych krwinek, - przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od białaczki (PFS), - jakość życia, - profil bezpieczeństwa.	-	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> - badania eksperymentalne z randomizacją lub bez, bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo momelotynibu względem komparatorów, a w przypadku ich braku - badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego analizowanej interwencji z komparatorami lub badania jednoramienne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo momelotynibu lub komparatorów. - badania obserwacyjne (real world data, RWD) oceniające efektywność rzeczywistą momelotynibu. - przeglądy systematyczne, w których uwzględniono momelotynib. 	-	-
Inne kryteria	<p>W analizie uwzględnione zostały dowody naukowe opublikowane wyłącznie w języku angielskim lub polskim, w formie pełnego tekstu, a także raporty z badań klinicznych.</p> <p>Uwzględniono również dane opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych, ale wyłącznie jako uzupełnienie badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - opisy pojedynczych przypadków, - badania opublikowane w języku innym niż język polski lub angielski, - dowody naukowe opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych, - badania eksperymentalne dotyczące zakresu dawek interwencji bądź komparatorów. 	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (przez PubMed), Embase i CENTRAL (The Cochrane Library). Jako datę wyszukiwania podano 04.10.2024 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne na etapie analizy wymagań minimalnych w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) i CENTRAL z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji i typu badań. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 20.01.2025 r.

Agencja odnalazła 15 publikacji, które zgłoszono w piśmie o niespełnieniu wymagań minimalnych skierowanym do wnioskodawcy (szczegóły w piśmie znak: OT.423.1.80.2024.2.BLu).

Ostatecznie wnioskodawca uzupełnił AK o cztery dodatkowe publikacje oraz dodatkowe dane z dwóch publikacji pierwotnie włączonych do analizy. Nowo dodane publikacje stanowią materiał uzupełniający do badań już włączonych do analizy a także obejmują dwie prace opublikowane po dacie złożenia wniosku refundacyjnego:

- 1) Gerds 2023 – faza przedłużona do badania MOMENTUM, dane uzupełniono
- 2) Gupta 2024 – publikacja dodatkowa do badania MOMENTUM, dane uzupełniono
- 3) Masarova 2023 – publikacja dodatkowa do analizy MAIC pozwalająca na uzupełnienie wybranych danych liczbowych (indeksowanie w Embase 14.11.2024 r.),
- 4) Harrison 2024 – badanie MOMENTUM, SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2 (indeksowanie w Embase 14.11.2024 r.); dane uzupełniono
- 5) Platzbecker 2023 – publikacja pierwotnie włączona do AK stanowiąca publikację dodatkową do analizy MAIC, poprawiono cytowanie,
- 6) Harrison 2024 – publikacja pierwotnie włączona do AK stanowiąca publikację dodatkową do badania SIMPLIFY-2, uzupełniono dane dotyczące bezpieczeństwa.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- **4 badania dla ocenianej interwencji**, w tym:

- 1 badanie RCT w populacji JAK-naive (SIMPLIFY-1)
- 2 badania RCT w populacji JAK-exp (SIMPLIFY-2, MOMENTUM)
- 1 badanie RWD (MoReLife);
- **4 badania dla komparatorów, w tym:**
 - 1 badanie RCT w populacji JAK-naive (JAKARTA)
 - 1 badanie RCT w populacji JAK-exp (FREEDOM-2)
 - 2 badania nRCT w populacji JAK-exp (JAKARTA-2, FREEDOM).

Dodatkowo w analizie uwzględniono jeden przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową (Sureau 2021) oraz dwa porównania pośrednie metodą MAIC opublikowane w formie abstraktów (Platzbecker 2023, Palandri 2024).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Populacja JAK-naive			
SIMPLIFY-1 Mesa 2017 NCT01969838, Kiladjan 2021, Mesa 2022, Mesa 2023, Mesa 2023a, Kiladjan 2023, Gupta 2024, Harrison 2024, CSR GS-US-352- 0101, GVD <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Sierra Oncology LLC - GSK	- wielośrodkowe, - dwuramiennie, - randomizowane, - podwójnie zaślepione, - hipoteza: non-inferiority, - okres obserwacji: 24 tyg. (pacjenci, którzy ukończą ten okres mogą otrzymywać MMB w fazie „open-label”. Maksymalny czas trwania leczenia MMB to 192 tygodnie. Okres obserwacji to 12 tygodni po leczeniu, a następnie kontakt co 6 miesięcy do 5 lat po terapii, w celu oceny przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od białaczki) - interwencje: Grupa MMB+PLC: momelotynib 200mg p.o QD podawane samodzielnie codziennie rano o tej samej porze + placebo odpowiadające ruksolitynibowi p.o. BID Grupa RUX+PLC: ruksolitynib 20mg p.o. BID + placebo odpowiadające momelotynibowi p.o. QD	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) Wiek: ≥ 18 r.ż.; 2) Wyczuwalne palpacyjnie powiększenie śledziony ≥ 5 cm poniżej lewego łuku żebrowego; 3) Potwierdzona PMF (wg kryteriów WHO) lub post-PV MF lub post-ET MF (wg kryteriów IWG-MRT); 4) Wymagane leczenie mielofibrozy w ocenie badacza; 5) Grupa ryzyka wg skali IPSS: wysokie lub pośrednie-2 ryzyko lub symptomatyczne pośrednie-1 (z objawami splenomegalii, hepatomegalii, anemią i/lub brakiem odpowiedzi na dostępną terapię); 6) Stan sprawności wg ECOG 0-2; 7) Przewidywana długość życia >24 tyg. <u>Liczba pacjentów</u> Grupa MMB+PLC: 215 Grupa RUX+PLC: 217	<u>I-rzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ (SRR24) w 24 tyg. względem wartości wyjściowej, mierzone za pomocą MRI lub TK. <u>II-rzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, u których uzyskano redukcję wartości całkowitego wskaźnika objawów (TSS) o $\geq 50\%$ w 24. tyg. względem wartości wyjściowej, mierzonego za pomocą zmodyfikowanego formularza MPN-SAF, • Odsetek pacjentów, u których uzyskano redukcję częstości transfuzji czerwonych krwinek, • Odsetek pacjentów, u których uzyskano niezależność od transfuzji krwinek czerwonych w 24. tyg., • Odsetek pacjentów, u których wystąpiła zależność od transfuzji czerwonych krwinek w 24. tyg. <u>Inne:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, u których wystąpiła ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) – całkowita (CR) lub częściowa (PR) zgodnie z kryteriami IWG-MRT i/lub ELN.
JAKARTA Pardanani 2015 NCT01437787 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Sanofi	- wielośrodkowe, - trzyramienne, - randomizowane, - podwójnie zaślepione, - hipoteza: superiority, - okres obserwacji: 24 tyg. (po zakończeniu udziału w randomizowanej fazie badania, wszyscy pacjenci mogli otrzymywać FED w ramach przedłużenia badania), - interwencje: Grupa FED-400: 400 mg fedratynibu, p.o., QD	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) Pacjenci ≥ 18 lat; 2) Potwierdzona PMF (wg kryteriów WHO) lub Post-PV MF lub Post-ET MF (wg kryteriów IWG-MRT); 3) Wysokie lub pośrednie-2 ryzyko (wg zmodyfikowanych kryteriów IWG- MRT); 4) Przewidywana długość życia ≥ 6 mies.; 5) Stan sprawności wg ECOG 0-2; 6) Wyczuwalne palpacyjnie powiększenie śledziony ≥ 5 cm poniżej lewego łuku żebrowego; <u>Liczba pacjentów</u>	<u>I-rzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, u których uzyskano redukcję objętości śledziony o $\geq 35\%$ w 24. tyg. (koniec 6. cyklu) względem wartości wyjściowej, potwierdzoną 4 tyg. później, mierzoną za pomocą MRI lub TK. <u>II-rzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, u których uzyskano redukcję wartości całkowitego wskaźnika objawów (TSS) o $\geq 50\%$ w 24. tyg. względem wartości wyjściowej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	Grupa FED-500: 500 mg fedratynibu, p.o., QD Grupa PLC: placebo odpowiadające FED, p.o., QD	Grupa FED-400: 96 Grupa FED-500: 97 Grupa PLC: 96	mierzonej kwestionariuszem MFSAF, <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, u których uzyskano redukcję objętości śledziona o $\geq 35\%$ w 24. tyg. (koniec 6. cyklu) względem wartości wyjściowej, mierzoną za pomocą MRI lub TK, • OS • PFS • Odsetek pacjentów, u których wystąpiła redukcja objętości śledziona o $\geq 25\%$ od wartości wyjściowej do końca 6. cyklu i została potwierdzona 4 tyg. później • Czas trwania odpowiedzi śledziona mierzonej za pomocą MRI lub TK • Bezpieczeństwo terapii
Populacja JAK-exp			
SIMPLIFY-2 Harrison 2018 <i>NCT02101268, Mesa 2022, Mesa 2023, Kiladjan 2023, Harrison 2024, Harrison 2024a, CSR GS-US-352-1214, GVD</i> <u>Źródło finansowania:</u> Sierra Oncology LLC - a GSK company	<ul style="list-style-type: none"> - wielośrodkowe, - dwuramienne, - randomizowane, - otwarte, - hipoteza: superiority, - okres obserwacji: 24 tyg. (po zakończeniu udziału w randomizowanej fazie badania, wszyscy pacjenci mogli otrzymywać MMB w ramach przedłużenia badania), - interwencje: Grupa MMB: mometotynib 200mg p.o. QD Grupa BAT: najlepsza dostępna terapia podawana zgodnie ze standardową terapią i decyzją badacza obejmujące, ale nie ograniczające się do: chemioterapii RUX, anagrelidu, kortykosteroidów, krwiotwórczych czynników wzrostu, czynników immunomodulujących, androgenu, interferonu alfa lub braku terapii). 	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) Pacjenci ≥ 18 r.ż.; 2) Wyczuwalne palpacyjnie powiększenie śledziona ≥ 5 cm poniżej lewego łuku żebrowego; 3) Potwierdzona PMF (wg kryteriów WHO) post-PV MF lub post-ET MF (wg kryteriów IWG-MRT), obecnie lub w przeszłości leczona RUX przez co najmniej 28 dni i mimo to wymagająca transfuzji RBC lub wymagająca dostosowania dawki RUX mniejszej niż 20mg 2x na dobę z równoczesnymi objawami: anemią st. ≥ 3 . lub małopłytkowością st. ≥ 3 . lub krwawieniami st. ≥ 3 . podczas leczenia RUX; 4) Grupa ryzyka wg skali DIPSS: wysokie lub pośrednie-2 lub symptomatyczne pośrednie-1 wg (objawowa splenomegalia i/lub hepatomegalia); 5) Stan sprawności wg ECOG 0-2; 6) Przewidywana długość życia >24 tyg. <u>Liczba pacjentów</u> Grupa MMB: 104 Grupa BAT: 52	<u>I-rzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie śledziona o $\geq 35\%$ (SRR24) w 24 tyg. względem wartości wyjściowej, mierzone za pomocą MRI lub TK. <u>II-rzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, u których uzyskano redukcję wartości całkowitego wskaźnika objawów (TSS) o $\geq 50\%$ w 24. tyg. względem wartości wyjściowej, mierzonego za pomocą zmodyfikowanego formularza MPN-SAF • Odsetek pacjentów, u których uzyskano redukcję częstości transfuzji czerwonych krwinek • Odsetek pacjentów, u których uzyskano niezależność od transfuzji czerwonych krwinek w 24. tyg. • Odsetek pacjentów, u których wystąpiła zależność od transfuzji czerwonych krwinek w 24. tyg. <u>Inne:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, u których wystąpiła ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) – całkowita (CR) lub częściowa (PR) zgodnie z kryteriami IWG-MRT i/lub ELN – lub odpowiedź na anemię, odpowiedź śledziona mierzonej za pomocą MRI lub TK lub odpowiedź TSS
MOMENTUM Verstovsek 2023 <i>NCT04173494, Gerds 2023, Gupta 2024, Rinaldi 2023, Kiladjan 2023, Mesa 2023,</i>	<ul style="list-style-type: none"> - wielośrodkowe, - dwuramienne, - randomizowane, - podwójnie zaślepienie, - hipoteza: superiority (wszystkie punkty końcowe, z wyjątkiem odsetku pacjentów niezależnych od transfuzji, były testowane za 	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) Pacjenci ≥ 18 lat; 2) Potwierdzona PMF (wg kryteriów WHO 2016) lub post-PV MF lub post-ET MF (wg kryteriów IWG-MRT); 3) Występowanie objawów, zdefiniowane jako wynik TSS ≥ 10 oceniane za pomocą MFSAF v4.0;	<u>I-rzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, u których uzyskano redukcję średniej wartości całkowitego wskaźnika objawów (TSS) o $\geq 50\%$ w porównaniu z wartością wyjściową przez 28 kolejnych dni bezpośrednio przed

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><i>Harrison 2024, GVD</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Sierra Oncology LLC - a GSK company</p>	<p>pomocą hipotezy superiority. Niezależność od transfuzji była testowana za pomocą hipotezy non-inferiority),</p> <p>- okres obserwacji: 24 tyg. (po zakończeniu udziału w randomizowanej fazie badania, wszyscy pacjenci mogli otrzymywać MMB w ramach przedłużenia badania),</p> <p>- interwencje: Grupa MMB+PLC: momelotynib 200mg QD p.o. + placebo odpowiadające danazolowi BID p.o. Grupa DAN+PLC: danazol 300mg BID p.o. + placebo odpowiadające momelotynibowi QD p.o.</p>	<p>4) Anemia zdefiniowana jako stężenie hemoglobiny < 10g/dl;</p> <p>5) W przeszłości leczenie inhibitorami JAK z powodu PMF lub post-PV MF lub post-ET MF przez ≥ 90 dni (lub ≥ 28 dni w przypadku komplikacji wymagających transfuzji ≥ 4 jednostek krwinek czerwonych w ciągu 8 tyg. lub trombocytopenii, anemii lub krwiaków st. 3-4.);</p> <p>6) Wyczuwane palpacyjnie powiększenie śledziony ≥ 5 cm poniżej lewego łuku żebrowego lub z objętością ≥ 450 cm³ potwierdzoną USG, MRI lub CT;</p> <p>7) Wysokie, pośrednie-2 lub pośrednie-1 ryzyko MF wg skali DIPSS lub DIPSS-plus.</p> <p>8) Stan sprawności wg ECOG 0-2;</p> <p>9) Przewidywana długość życia >24 tyg.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa MMB+PLC: 130 Grupa DAN+PLC: 65</p>	<p>zakończeniem 24 tyg. mierzonej kwestionariuszem MFSAF.</p> <p><u>II-rzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, u których uzyskano niezależność od transfuzji czerwonych krwinek w 24 tyg. • Odsetek pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ w 24 tyg. względem wartości wyjściowej, <p><u>Inne:</u> pomiar poziomu anemii, czas trwania odpowiedzi na leczenie, średnia zmiana wyniku TSS względem wartości wyjściowej mierzonej kwestionariuszem MFSAF, bezpieczeństwo terapii, analiza przeżycia, zmiany wyników PRO względem wartości wyjściowej, stężenie MMB w osoczu</p>
<p>JAKARTA-2</p> <p><i>Harrison 2017, Harrison 2020</i></p> <p><i>NCT01523171, Harrison 2021</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Sanofi</p>	<p>- wielośrodkowe,</p> <p>- jednoramienne,</p> <p>- otwarte,</p> <p>- hipoteza: bd,</p> <p>- okres obserwacji: 24 tyg.,</p> <p>- interwencje: Grupa FED: fedratynib 400 mg p.o. QD w cyklach 28-dniowych</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Pacjenci ≥ 18 lat; 2) Wyczuwalne palpacyjnie powiększenie śledziony ≥ 5 cm poniżej lewego łuku żebrowego; 3) Potwierdzona PMF (wg kryteriów WHO 2008) lub Post-PV MF lub Post-ET MF (wg kryteriów IWG-MRT); 4) Wcześniejsze leczenie RUX przez co najmniej 14 dni, zakończone co najmniej 14 dni przed pierwszą dawką leku w niniejszym badaniu; 5) Grupa ryzyka wg skali DIPSS: symptomatyczne pośrednie-1 z symptomami, pośrednie-2 lub wysokie; 6) Stan sprawności wg ECOG 0-2; 7) Przewidywana długość życia >6 mies. <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa FED: 97 (kohorta ITT), 79 (kohorta z rygorystycznymi kryteriami obejmująca pacjentów z kryteriami włączenia dotyczącymi wcześniejszej terapii RUX zbliżonymi do stosowanych w innych badaniach uwzględnionych w niniejszej analizie tj. wcześniej leczeni RUX przez ≥ 3 miesiące z opornością na leczenie (SVR<10% lub <30% redukcja wielkości śledziony względem wartości wyjściowej) lub nawrotem (SVR<10% lub <30% redukcja wielkości śledziony po pierwotnej odpowiedzi) lub pacjenci leczeni RUX przez ≥ 28 dni przy obecności powikłań w postaci konieczności transfuzji RBC (≥ 2 jednostki/miesiąc przez 2 miesiące) lub trombocytopenii, anemii, krwiaka lub krwotoku w stopniu ≥ 3.)</p>	<p><u>I-rzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, u których uzyskano redukcję objętości śledziony o $\geq 35\%$ w 24 tyg. (6. cykli leczenia) względem wartości wyjściowej, mierzonej za pomocą MRI lub CT. <p><u>II-rzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, u których uzyskano redukcję wartości całkowitego wskaźnika objawów (TSS) o $\geq 50\%$ w 24. tyg. (6. cykli leczenia) względem wartości wyjściowej mierzonej kwestionariuszem MFSAF • Czas trwania redukcji objętości śledziony, • Odsetek pacjentów, u których uzyskano redukcję rozmiaru śledziony wyczuwaną palpacyjnie o $\geq 50\%$ w 24 tyg. (6. cykli leczenia) względem wartości wyjściowej, • Odsetek pacjentów, u których uzyskano redukcję objętości śledziony o $\geq 35\%$ w 12 tyg. (3. cykle leczenia) względem wartości wyjściowej, mierzonej za pomocą MRI lub CT • Bezpieczeństwo terapii • Stężenie FED w osoczu, • Efekt FED na obciążenie allelem JAK2V617F.
<p>FREEDOM</p> <p><i>Gupta 2024</i></p> <p><i>NCT03755518</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p>	<p>- wielośrodkowe,</p> <p>- jednoramienne,</p> <p>- otwarte,</p> <p>- hipoteza: bd,</p> <p>- okres obserwacji: 24 tyg.*</p> <p>- interwencje:</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Pacjenci ≥ 18 r.ż.; 2) Wyczuwalna palpacyjnie śledziona mierzająca ≥ 5 cm poniżej lewego łuku żebrowego lub objętość śledziony ≥ 450 cm³ stwierdzona na podstawie badań obrazowych (TK lub MRI); 	<p><u>I-rzędowe PK:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ w 24 tyg. (SRR24, koniec 6. cyklu) względem wartości wyjściowej,

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Bristol Myers Squibb	Grupa FED: fedratynib 400 mg p.o. QD w cyklach 28 dniowych	<p>3) Potwierdzona PMF (wg kryteriów WHO) lub post-PV MF lub post-ET MF (wg kryteriów IWG-MRT 2007) zgodnie z najnowszym lokalnym raportem patologicznym;</p> <p>4) Grupa ryzyka wg skali DIPSS: wysokie lub pośrednie;</p> <p>5) Wcześniejsza terapia RUX przez ≥ 3 mies. lub ≥ 28 dni, gdy występują powikłania w postaci konieczności transfuzji RBC (≥ 2 jednostki/mies. przez 2 mies.) lub objawy w postaci trombocytopenii, anemii, krwaka lub krwotoku w st. ≥ 3 (podczas stosowania leczenia RUX i/lub jego odstawiania);</p> <p>6) Stan sprawności wg ECOG 0-2;</p> <p>7) Poziom tiaminy 70 nmol/l DGN i 180 nmol/l GGN</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa FED: 38[#]</p>	<p>mierzone za pomocą MRI lub TK.</p> <p><u>II-rzędowe PK:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie objętości śledzony o $\geq 25\%$ w 24 tyg. (koniec 6. cyklu) względem wartości wyjściowej mierzone za pomocą MRI lub TK. • Odsetek pacjentów, u których uzyskano redukcję wielkości śledzony o $\geq 50\%$ w 24. tyg. względem wartości wyjściowej, mierzone w badaniu palpacyjnym. • Odsetek pacjentów, u których uzyskano redukcję wartości całkowitego wskaźnika objawów (TSS) o $\geq 50\%$ w 24. tyg. względem wartości wyjściowej, mierzonego za pomocą formularza MFSAF, • Trwałość odpowiedzi dotyczącej objętości/rozmiaru śledzony oraz odpowiedzi objawowej (TSS $\geq 50\%$). • Bezpieczeństwo terapii <p><u>Eksploacyjne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite • markery prognostyczne
<p>FREEDOM-2</p> <p>Harrison 2024</p> <p>Harrison 2023</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bristol Mores Squibb</p>	<p>- wielośrodkowe,</p> <p>- dwuramienne,</p> <p>- randomizowane,</p> <p>- otwarte,</p> <p>- hipoteza: superiority,</p> <p>- okres obserwacji: 24 tyg. (po zakończeniu udziału w randomizowanej fazie badania, wszyscy pacjenci mogli otrzymywać FED 400mg w ramach przedłużenia badania),</p> <p>- interwencje:</p> <p>Grupa FED: 400 mg fedratynibu QD, podawane ambulatoryjnie w postaci 4 kapsułek po 100 mg. Grupa BAT: najlepsza dostępna terapia, terapia nie ograniczała się do inhibitora JAK i mogła obejmować dowolne leczenie wybrane przez badacza, stosowane lub zmodyfikowane zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Terapia BAT obejmowała, ale nie ograniczała się do: chemioterapii RUX, transfuzji krwinek czerwonych, hydroksymocznika, danazolu, merkaptopuryny, kortykosteroidów, interferonu, talidomidu lub braku terapii).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Pacjenci ≥ 18 r.ż.; 2) Wyczuwalna palpacyjnie śledzona mierząca ≥ 5 cm poniżej lewego łuku żebrowego lub objętość śledzony ≥ 450 cm³ stwierdzona na podstawie badań obrazowych (TK lub MRI); 3) Potwierdzona PMF (wg kryteriów WHO 2016) lub post-PV MF lub post-ET MF (wg kryteriów IWG-MRT 2007) zgodnie z najnowszym lokalnym raportem patologicznym; 4) Grupa ryzyka wg skali DIPSS: wysokie lub pośrednie-2; 5) Wynik TSS ≥ 1 oceniane za pomocą MFSAF 6) Wcześniejsza terapia RUX przy spełnieniu co najmniej jednego z poniższych kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> a) trwająca przez ≥ 3 mies. z niewystarczającą odpowiedzią (oporność) zdefiniowaną jako redukcja $< 10\%$ objętości śledzony względem wartości wyjściowej w badaniu palpacyjnym lub ponowny wzrost parametrów po pierwotnej odpowiedzi (nawrót) lub b) trwająca ≥ 28 dni, gdy występują powikłania w postaci konieczności transfuzji RBC (≥ 2 jednostki/mies. przez 2 mies.) lub objawy w postaci trombocytopenii, anemii, krwaka lub krwotoku w st. ≥ 3 (podczas stosowania terapii RUX); 7) Przewidywana długość życia > 24 tyg. 8) Stan sprawności wg ECOG 0-2; 	<p><u>I-rzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie objętości śledzony o $\geq 35\%$ w 24 tyg. (SRR24, koniec 6. cyklu) względem wartości wyjściowej, mierzone za pomocą MRI lub TK i poddane niezależnej centralnej ocenie na podstawie kryteriów IWG-MRT. <p><u>II-rzędowe (kluczowe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, u których uzyskano redukcję wartości całkowitego wskaźnika objawów (TSS) o $\geq 50\%$ w 24. tyg. względem wartości wyjściowej, mierzonego za pomocą formularza MFSAF, • Odsetek pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie objętości śledzony o $\geq 25\%$ w 24 tyg. (koniec 6. cyklu) względem wartości wyjściowej mierzone za pomocą MRI lub TK i poddane niezależnej centralnej ocenie. <p><u>II-rzędowe (pozostałe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź śledzony w badaniu palpacyjnym. • Trwałość odpowiedzi dotyczącej objętości (MRI/TK)/rozmiaru śledzony (badanie palpacyjne) oraz odpowiedzi objawowej (TSS $\geq 50\%$). • przeżycie całkowite;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		9) Minimalna wartość PLT $\geq 50 \times 10^9/l$ oraz $< 5\%$ mieloblastów we krwi obwodowej <u>Liczba pacjentów</u> Grupa FED: 134 Grupa BAT: 67	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby i od $\geq 25\%$ wzrostu objętości śledziony (zmodyfikowane kryteria IWG-MRT 2013) • Bezpieczeństwo terapii; • Jakość życia oceniana w skali QoL-C30 i EQ-5D-5L
Populacja łączna: JAK-naive + JAK-exp			
MoReLife <i>JiJg 2024</i> <u>Źródło finansowania:</u> Brak finansowania	<ul style="list-style-type: none"> - wielośrodkowe, - jednoramienne, - retrospektywne, - otwarte, - hipoteza: brak danych, - okres obserwacji: 16 tyg. (mediana czasu trwania terapii w analizie wynosiła 12 [zakres: 0,2-45] tyg.) - interwencje: Grupa MMB: mometotyrib stosowany w różnych dawkach, głównie 200mg p.o. QD (nie przedstawiono dokładnego opisu sposobu dawkowania u wszystkich pacjentów). W treści publikacji odnotowano stosowanie dawek 100mg, 150 mg oraz 200 mg. 	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) Pacjenci ≥ 18 lat; 2) Wysokie, pośrednie-2 lub pośrednie-1 ryzyko MF wg skali DIPSS lub DIPSS-plus (IWG-MRT 2009) 3) Potwierdzona PMF lub post-PV MF lub post-ET MF; 4) Pacjentów kwalifikowano niezależnie od wcześniejszej terapii; 5) Związana z chorobą splenomegalia lub jej objawy i anemia; 6) Brak odpowiedzi na dostępną terapię inhibitorem JAK lub brak kwalifikacji do takiej terapii <u>Liczba pacjentów</u> Grupa MMB: 60	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana poziomu hemoglobiny i płytek krwi; • Zależność od transfuzji; • Zmiana rozmiaru śledziony; • Obciążenie objawami; • Bezpieczeństwo

* badanie zostało zamknięte przedwcześnie z powodu zmian w rekrutacji związanych z COVID-19, a także dostępnością leków. Należy zaznaczyć, że 27 z 38 (71%) pacjentów otrzymało ≥ 6 cykli terapii, a 16 (42%) pacjentów otrzymało ≥ 12 cykli terapii. W momencie odcięcia bazy danych (29 listopada 2021 r.) mediana czasu trwania leczenia wynosiła 38 tygodni a leczenie było kontynuowane u 13 pacjentów (34,2%); b) skuteczność analizowano w trzech nakładających się populacjach, poza wymienioną w tabeli populacją dodatkowo uwzględniono populację podlegającą ocenie palpacyjnej śledziony, obejmującą wszystkich pacjentów, u których na początku badania stwierdzono powiększona śledzionę (≥ 5 cm poniżej lewego brzegu żebrowego) oraz populację MFSAF obejmującą pacjentów z wyjściowym TSS > 0 i ≥ 1 ważną oceną TSS po badaniu wyjściowym

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w Aneksie D w AK wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę jakości badań wnioskodawca przeprowadził w skali RoB2 (badania RCT), skali NICE (badania jednoramienne) i skali AMSTAR 2 (przegląd systematyczny).

Poniżej przedstawiono w tabelach szczegółową ocenę włączonych badań.

Agencja zweryfikowała ocenę przeprowadzoną przez wnioskodawcę – nie stwierdzono różnic.

Tabela 11. Skrócona ocena ryzyka błędu systematycznego w skali Cochrane (RoB2) badań RCT dotyczących MMB włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Domena 1	Domena 2	Domena 3	Domena 4	Domena 5	Podsumowanie
SIMPLIFY-1	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
SIMPLIFY-2	Pewne zastrzeżenia	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Pewne zastrzeżenia
MOMENTUM	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
JAKARTA	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
FREEDOM-2	Niskie	Pewne zastrzeżenia	Niskie	Niskie	Niskie	Pewne zastrzeżenia

Domena 1 – Ryzyko błędów wynikające z procesu randomizacji;

Domena 2 – Ryzyko błędów wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji;

Domena 3 – Kompletność danych;

Domena 4 – Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego;
Domena 5 – Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku

Badaniom SIMPLIFY-1, MOMENTUM i JAKARTA przypisano niskie ryzyko błędu systematycznego, a dla badań SIMPLIFY-2 i FREEDOM-2 odnotowano pewne zastrzeżenia. W przypadku badania SIMPLIFY-2 wiązało się to z różnicą w zakresie charakterystyki wyjściowej pacjentów – w przypadku pacjentów w grupie MMB obserwowano wyższy odsetek pacjentów ze stężeniem hemoglobiny <8 g/dl (26% vs 12%). Natomiast w badaniu FREEDOM-2 była to konsekwencja możliwości zmiany terapii przed ukończeniem fazy randomizowanej oraz brakiem precyzyjnych danych dotyczących utraty pacjentów z badania po zakończeniu tej fazy.

Tabela 12. Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych zaproponowany przez NICE

Pytanie	JAKARTA-2	FREEDOM	MoReLife
Czy badanie było wielośrodkowe?	1	1	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	0
Czy badanie było prospektywne?	1	1	0
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1	1	1
SUMA	7/8	7/8	5/8

Jakość badań FREEDOM i JAKARTA-2 uznano za bardzo dobrą (ocena NICE 7/8). Zastrzeżenia wynikają z faktu, iż nie podano informacji czy rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny.

Jakość badania RWD MoReLife uznano za dobrą (ocena NICE 5/8). Zastrzeżenia wynikają z braku dokładnego opisu punktów końcowych, braku informacji czy rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny, a także retrospektywnego kierunku analizy.

Ocena pewności ogólnej przeglądu systematycznego Sureau 2021 wg skali AMSTAR-II została oceniona jako krytycznie niska (szczegóły: Aneks E.3 w AK wnioskodawcy).

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Ograniczone wyniki w podgrupie pacjentów z anemią w badaniach dla FED – w związku z tym jakościowego zestawienia danych dokonano w populacji z anemią (tam, gdzie było to możliwe) oraz szerszej niż wnioskowana (bez względu na występowanie anemii). Niemniej jednak, wykazano skuteczność stosowania obu terapii w populacji ogólnej oraz skuteczność stosowania MMB w populacji pacjentów z anemią, co wskazuje na wysoką skuteczność ocenianej interwencji w populacji docelowej”;
- „W badaniu FREEDOM-2 pacjentom z grupy BAT, u których doszło do progresji choroby, umożliwiono zmianę terapii na FED przed zakończeniem fazy randomizowanej (<24 tyg.), przy czym nie przedstawiono odsetków pacjentów ze zmianą terapii w tym okresie. Brak szczegółowych danych na temat odsetka pacjentów, którzy dokonali zmiany terapii w tym okresie, może ograniczać ocenę skuteczności leczenia w tej fazie badania”;
- „W badaniu SIMPLIFY-2, w którym większość pacjentów przyjmowało wcześniej terapię RUX – nie zastosowano żadnego okresu wmywania. W związku z tym w trakcie badania, zarówno w grupie otrzymującej MMB, jak również w grupie kontrolnej, w której u większości kontynuowano RUX, nie obserwowano dalszej redukcji objętości śledziony, lecz utrzymanie zmniejszenia objętości śledziony”;
- „Dotychczasowe terapie (RUX, FED) wykazywały skuteczność przede wszystkim w zakresie redukcji objętości śledziony i redukcji nasilenia objawów, dlatego w badaniach klinicznych dla komparatorów nt. transfuzji krwinek czerwonych raportowano w sposób niepełny, co uniemożliwiło przeprowadzenie

wnioskowania pośredniego względem FED odnośnie do tego punktu końcowego. MMB jest pierwszym inhibitorem JAK o potwierdzonej skuteczności pod względem uzyskiwania niezależności od transfuzji”;

- „Badania RCT przeprowadzono w stosunkowo krótkim horyzoncie czasowym (24 tyg.), co biorąc pod uwagę przewlekły charakter choroby może być niewystarczające. Tym niemniej, po zakończeniu fazy randomizowanej badań SIMPLIFY-1 i SIMPLIFY-2, pacjenci mogli uczestniczyć w fazie przedłużonej, w ramach której wszyscy otrzymywali MMB. Dane w ten sposób pozyskane pozwalają na ocenę odległych efektów terapii MMB”;
- „W przypadku niektórych punktów końcowych dane odczytywano z wykresów, co może być związane z niepewnością odczytu wyników”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Krótki, 24-tygodniowy okres trwania badań, niewystarczający, aby ocenić długoterminowe wyniki, takie jak przeżycie i progresję choroby, które mają krytyczne znaczenie w leczeniu MF;
- Stosunkowo wysokie współczynniki utraty pacjentów z badań;
- Brak ustalonych wartości MCID (minimalnej klinicznie istotnej różnicy) dla kluczowych punktów końcowych ogranicza możliwość interpretacji istotności klinicznej różnic zaobserwowanych między momelotynibem i komparatorami;
- Analizy MAIC (Platzbecker 2023, Palandri 2024) opublikowane zostały jedynie w postaci abstraktów;
- Większość populacji w badaniu RWD MoReLife stanowili pacjenci stosujący uprzednio terapię JAK – 85%, pozostali pacjenci nie stosowali dotychczas tego typu leczenia;
- Badanie SIMPLIFY-1 nie posiadało mocy statystycznej do oceny momelotynibu w porównaniu z ruksolitynibem w podgrupach pacjentów zdefiniowanych przez wyjściowe poziomy hemoglobiny; stąd główne ograniczenie tych analiz to przeprowadzenie analiz post hoc i ich opisowy charakter;
- Ograniczenia związane z uwzględnieniem crossover w badaniach SIMPLIFY-1 i SIMPLIFY-2, które mogą wpływać na wyniki przeżycia całkowitego: ze względu na crossover, dane dotyczące OS nie są bezpośrednio porównywalne między MMB i ramionami kontrolnymi, a zatem efekt leczenia MMB nie może być dokładnie oszacowany. Oba badania zostały zaprojektowane w celu dostarczenia 24-tygodniowych danych porównawczych, podczas gdy wyniki przeżycia można uznać za opisowe dla pacjentów leczonych MMB o przedłużonym działaniu, ponieważ większość pacjentów z ramienia kontrolnego przeszła na MMB w stosunkowo wczesnym punkcie czasowym w stosunku do mediany obserwacji przeżycia wynoszącej ponad trzy lata. Ponadto protokół badania SIMPLIFY-2 nie przewidywał okresu wymywania (washout) wcześniejszej terapii JAKi, co mogło wpłynąć na specyficzność efektów MMB i wpłynąć na nieistotność związku między klinicznymi punktami końcowymi w 24. tygodniu, a OS w tym badaniu;
- W badaniu SIMPLIFY predefiniowany punkt końcowy TSS opierał się na definicji 50% odpowiedzi, z marginesem non-inferiority opartym na danych historycznych sześciopunktowego wyniku z MPN-SAF do pomiaru TSS, podczas gdy w badaniu SIMPLIFY-1 do określenia odpowiedzi wykorzystano siedmiopunktowy wynik ze zmodyfikowanej skali MPN-SAF v2.0. Sześciopunktowa skala nie obejmuje zmęczenia, które zazwyczaj jest najcięższym i najczęściej występującym elementem. Drugorzędowy punkt końcowy badania SIMPLIFY-1 dotyczący odsetka odpowiedzi TSS w 24. tygodniu nie wykazał braku przewagi momelotynibu nad ruksolitynibem;
- Wyjściowe nasilenie objawów w skali MPN-SAF TSS nie było kryterium włączenia do badania SIMPLIFY-1, co doprowadziło do włączenia do badania znacznej liczby bezobjawowych pacjentów;
- W badaniu SIMPLIFY-1 brakujące dane mogły przyczynić się do różnic w zakresie poprawy objawów między ramionami momelotynibu i ruksolitynibu. Więcej pacjentów w ramieniu momelotynibu przerwało leczenie przedwcześnie z powodu zdarzeń niepożądanych o niskim stopniu nasilenia, co spowodowało nierównowagę we wskaźnikach wczesnego przerwania leczenia między ramionami leczenia (mometotynib: 15%; ruksolitynib: 6%). Protokół badania SIMPLIFY-1 obejmował schemat modyfikacji dawki ukierunkowany na ruksolitynib, co prawdopodobnie doprowadziło do wyższych wskaźników redukcji dawki i przerw, ale niższych wskaźników wczesnego przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych o niskim stopniu nasilenia w przypadku ruksolitynibu. Ponieważ pacjenci, którzy przegrali leczenie przed 24. tygodniem zostali uznani za niereagujących w analizie TSS, przyczyniło się to do niższego wskaźnika odpowiedzi TSS w 24. tygodniu w ramieniu momelotynibu. Ponadto zmiana w stosunku do wartości wyjściowej nie została uwzględniona w strategii pierwszorzędnego lub kluczowego drugorzędowego punktu końcowego. Wyniki zostały podzielone na kategorie odpowiedzi, zamiast wykorzystywać pełną zmienność wyników (np. nie oceniono heterogeniczności wariacji);

- Badanie SIMPLIFY-2 było badaniem otwartym;
- Celem badania SIMPLIFY-2 było wykazanie wyższości momełotynibu nad terapiami innymi niż ruksolitynib, to większość pacjentów w grupie kontrolnej przyjęła ruksolitynib jako najlepszą dostępną metodą leczenia (BAT);
- W badaniu SIMPLIFY-2 niemożliwe było wyodrębnienie efektów leczenia RUX w grupie BAT, wnioskodawca nie przedstawił wyników dla populacji pacjentów, która nie otrzymywała RUX w ramach BAT;
- Analiza wyników w podgrupach (poziom Hb, niezależność od transfuzji) w badaniu SIMPLIFY-2: wykorzystanie analizy post hoc i opisowy charakter badania; badanie to nie posiadało wystarczającej mocy statystycznej, aby prospektywnie ocenić momełotynibu w porównaniu z BAT/RUX w tych podgrupach, stąd niemożliwe było ustalenie istotności statystycznej wyników. Wprowadzenie crossover do badania również stanowi ograniczenie, ponieważ uniemożliwia analizę porównawczą punktów końcowych, takich jak czas trwania niezależności od transfuzji po 24. tyg.;
- Konsekwencją uwzględnienia crossover w 24 tyg. badania MOMENTUM był brak możliwości bezpośredniego i długoterminowego porównania przeżycia między grupami leczonymi;
- Otwarty projekt badania SIMPLIFY-2 wprowadził ryzyko stronniczości na korzyść momełotynibu, zwłaszcza w przypadku wyników zgłaszanych przez pacjentów;
- Istotnym ograniczeniem we wszystkich badaniach był wysoki wskaźnik przerwania leczenia, który był szczególnie zachwiany w badaniu MOMENTUM, w którym więcej pacjentów przerwało leczenie w grupie danazolu niż w grupie momełotynibu;
- Różna definicje niektórych punktów końcowych ocenianych we włączonych badaniach (zmniejszenie nasilenia objawów choroby – TSS, zależność od transfuzji, niezależność od transfuzji – szczegóły definicji w Aneksie F w AK wnioskodawcy);
- Istotne różnice w sposobie raportowania danych dotyczących niezależności od transfuzji, dlatego porównywanie obu interwencji (MMB, FED) obarczone jest dużą niepewnością. W badaniu SIMPLIFY-1 raportowano dane dotyczące odsetka pacjentów zależnych i niezależnych od transfuzji w populacji ITT, natomiast w badaniu JAKARTA podano odsetek pacjentów, którzy uzyskali niezależność spośród chorych wyjściowo zależnych od tej procedury, a także odsetek pacjentów zależnych od transfuzji wśród chorych wyjściowo niezależnych od transfuzji.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- *„Brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z FED, a także brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z tym komparatorem, a co za tym idzie konieczność wnioskowania o względnej skuteczności w oparciu o jakościowe zestawienie wyników cechujące się ograniczoną wiarygodnością z uwagi na heterogeniczność badań. Niemniej jednak, dostępne badania pozwalają na określenie cech wspólnych oraz różnic pomiędzy MMB a FED”*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W przypadku populacji uprzednio stosującej JAK, wnioskodawca nie przedstawił badań bezpośrednio porównujących MMB z komparatorem (FED). Ze względu na brak możliwości porównania pośredniego metodą ilościową z komparatorem, wnioskodawca dokonał jedynie zestawienia jakościowego wyników badań dla MMB oraz FED.
- Jako dowody wnioskodawca zamieścił natomiast dodatkowo wyniki porównań z innymi niż komparator opcjami leczniczymi: wyniki badania RCT porównującego MMB z BAT (SIMPLIFY-2) oraz badania RCT przeprowadzonego wśród pacjentów z anemią, porównującego MMB z DAN (MOMENTUM).
- Jak wskazał wnioskodawca: *„W toku prac za odpowiedni komparator dla analizowanej interwencji uznano również najlepszą opiekę medyczną (BMT, ang. best medical treatment), obejmującą hydroksymocznik lub interferon. Jednakże, ze względu na brak dostępnych dowodów naukowych dla tejże interwencji, odstąpiono od jej uwzględnienia w porównaniu. Warto podkreślić, że takie podejście było wcześniej uznane za właściwe zarówno przez ekspertów klinicznych, jak i przez AOTMiT na wszystkich etapach oceny wniosków refundacyjnych. W związku z powyższym zdecydowano o rezygnacji z przeszukiwania danych dla BMT. Szczegółowe uzasadnienie zaprezentowano w APD będącej częścią wniosku refundacyjnego produktu leczniczego Omjjara”.*

W opinii Agencji niezależnie od faktu nieodnalezienia dowodów naukowych dla BMT, terapia ta nadal stanowi w tym przypadku komparator.

- Warto odnotować, że w polskich warunkach w skład najlepszej opieki medycznej (BMT – best medical therapy) będą wchodzić takie leki jak hydroksymocznik czy interferon, natomiast w badaniu SIMPLIFY-2 grupa BAT (best available therapy) stanowiła najlepszą dostępną terapię podawaną zgodnie ze standardową terapią i decyzją badacza obejmujące, ale nie ograniczające się do: ruksolitynibu, anagrelidu, kortykosteroidów, krwiotwórczych czynników wzrostu, czynników immunomodulujących, androgenu, interferonu alfa lub braku terapii). Co istotne ruksolitynib jest w tym przypadku uznawany za element BAT, natomiast w analizowanym problemie decyzyjnym stanowi on odrębny komparator.
- Brak szczegółowego opisu kwestionariuszy/skal wykorzystanych w badaniach, m.in. MF SAF TSS, MPN SAF TSS czy PROMIS

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Kolorem **zielonym** oznaczono wartości istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Kolorem **różowym** oznaczono wartości istotne statystycznie na niekorzyść ocenianej interwencji.

a. Populacja JAK-naive

Ocenę skuteczności MMB w porównaniu z RUX przeprowadzono w oparciu o badanie RCT SIMPLIFY-1, natomiast w przypadku porównania z FED zestawiono jedynie wyniki badań dla MMB (SIMPLIFY-1) i FED (JAKARTA).

i. MMB vs RUX - porównanie bezpośrednie

➤ Zmniejszenie objętości śledziony

W badaniu SIMPLIFY-1 dla porównania MMB vs RUX **potwierdzono hipotezę non-inferiority** w zakresie I-rzędowego p. k., którym była redukcja objętości śledziony o $\geq 35\%$ względem wartości wyjściowych.

Analiza w podgrupach względem wyjściowego poziomu hemoglobiny (Hb) wskazuje, że obserwowany efekt terapeutyczny był niezależny od poziomu anemii oraz liczby płytek krwi na początku badania.

Tabela 13. Zmniejszenie objętości śledziony w 24 tyg. badania: MMB vs RUX w populacji JAK-naive (SIMPLIFY-1)

Punkt końcowy	MMB	RUX	MMB vs RUX	
	n/N (%)	n/N (%)	PD [95% CI]	p
Redukcja objętości śledziony o $\geq 35\%$ wzgl. wartości wyjściowych	57/215 (26,5)	63/217 (29,0)	0,09 [0,02; 0,16]^a	0,011

a) testowano hipotezę non-inferiority. Dolna granica przedziału ufności dla spełnienia hipotezy wynosiła >0 .

PD - Różnica proporcji (ang. Proportion difference) [tożsame z RRR, ang. relative risk reduction – przypis analit.]

Tabela 14. Zmniejszenie obj. śledziony w 24 tyg. badania: MMB vs RUX w populacji JAK-naive (SIMPLIFY-1) – analiza w podgrupach

Podgrupa		MMB	RUX	MMB vs RUX		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD [95% CI] ^a	p dla interakcji ^a
Wyjściowe stężenie Hb	<10 g/dl	27/86 (31,4)	31/94 (33,0)	0,95 [0,62; 1,46]	-0,02 [-0,15; 0,12]	0,525
	od ≥ 10 do <12 g/dl	19/73 (26,0)	17/69 (24,6)	1,06 [0,60; 1,86]	0,01 [-0,13; 0,16]	
	≥ 10 g/dl	11/56 (19,6)	16/53 (30,2)	0,65 [0,33; 1,27]	-0,11 [-0,27; 0,06]	nd
Wyjściowa liczba płytek krwi	<100 x 10 ⁹ /l	7/18 (38,9)	0/23 (0)	18,95 [1,15; 311,19]	NNT = 3 [2; 7]	nd
	50–100 x 10 ⁹ /l	7/18 (38,9)	0/23 (0)	18,95 [1,15; 311,19]	NNT = 3 [2; 7]	nd

a) Obliczenia własne wnioskodawcy

➤ **Zmniejszenie nasilenia objawów choroby na podstawie zmodyfikowanego dzienniczka TSS**

W ramach badania SIMPLIFY-1 **nie potwierdzono hipotezy non-inferiority** dla II-rzędowego p. k. tj. odsetka pacjentów uzyskujących zmniejszenie wyniku TSS o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowych.

Analiza post-hoc badania SIMPLIFY-1 oceniająca średnią zmianę nasilenia objawów choroby za pomocą kwestionariusza MPN-SAF TSS wskazała natomiast, iż w populacji ITT u większości pacjentów w obu ramionach uzyskano minimalną istotną klinicznie poprawę (tj. poprawę o 1 kategorię). Wyniki te zostały potwierdzone również w podgrupie pacjentów objawowych, w której u większości pacjentów w obu ramionach osiągnięto znaczną poprawę.

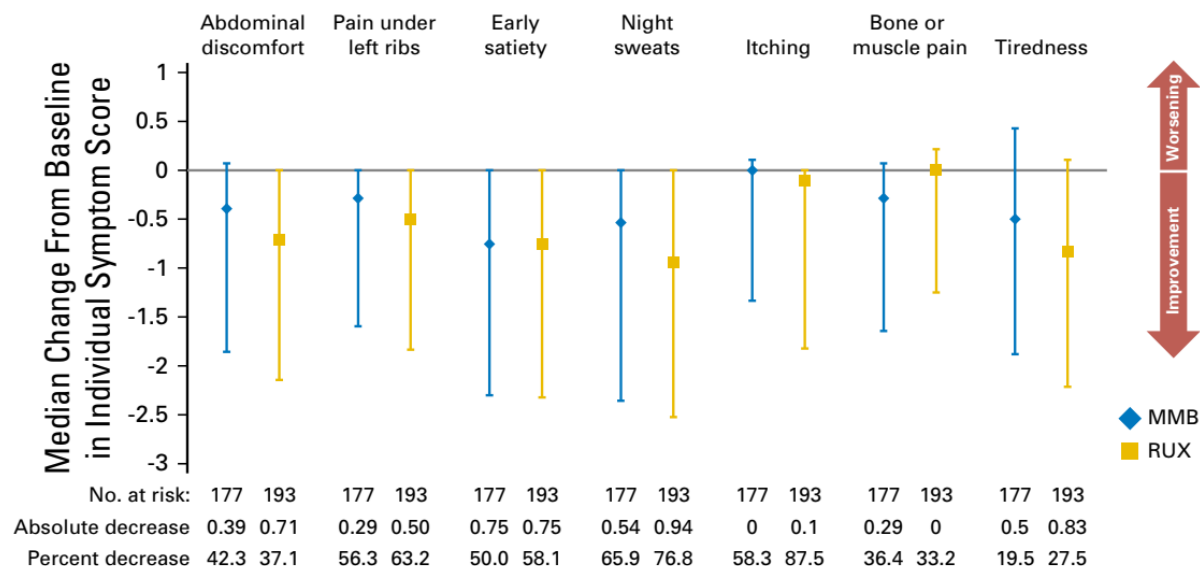
Analiza w podgrupach względem wyjściowego poziomu Hb wskazuje, że obserwowany efekt terapeutyczny był niezależny od poziomu anemii oraz liczby płytek krwi na początku badania.

Tabela 15. Zmniejszenie nasilenia objawów choroby na podstawie zmodyfikowanego dzienniczka TSS w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs RUX w populacji JAK-naive (SIMPLIFY-1)

Punkt końcowy	MMB	RUX	MMB vs RUX	
	n/N (%)	n/N (%)	PD [95% CI]	p
Zmniejszenie wartości TSS o $\geq 50\%$ wzgl. wartości wyjściowych	60/211 (28,4)	89/211 (42,2)	0,09 [-0,08; 0,08]^a	0,98

a) Testowano hipotezę non-inferiority. Dolna granica przedziału ufności dla spełnienia hipotezy wynosiła >0 .

B



Rysunek 1. Zmiana w zakresie poszczególnych objawów w formularzu TSS w 24 tyg. względem wartości wyjściowych dla MMB i RUX w populacji JAK-naive (SIMPLIFY-1)

Tabela 16. Średnia zmiana nasilenia objawów choroby mierzona za pomocą kwestionariusza MPN-SAF TSS dla porównania MMB vs RUX w populacji JAK-naive (SIMPLIFY-1)

Populacja	MMB, N=215		RUX, N=217		MMB vs RUX	
	Baseline, LSM (SE)	Zmiana, LSM (SE)	Baseline, LSM (SE)	Zmiana, LSM (SE)	LSM [95% CI]	p
Ogółem	18,98 (1,73)	-5,87 (0,93)	17,48 (1,74)	-7,11 (0,91)	1,24 [-0,40; 2,88]	bd
Pacjenci objawowi (MPN-SAF TSS ≥ 10)	25,13 (1,92)	-8,12 (1,22)	23,11 (1,92)	-9,39 (1,20)	1,26 [-0,92; 3,45]	bd

LSM - Średnia uzyskana metodą najmniejszych kwadratów (ang. Least square mean)

Tabela 17. Zmniejszenie nasilenia objawów choroby na podstawie zmodyfikowanego dzienniczka TSS w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs RUX w populacji JAK-naive (SIMPLIFY-1) – analiza w podgrupach

Podgrupa		MMB	RUX	MMB vs RUX		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD [95% CI] ^a	p dla interakcji ^a
Wyjściowe stężenie Hb	<10 g/dl	21/84 (25,0)	33/93 (35,5)	0,70 [0,44; 1,12]	-0,10 [-0,24; 0,03]	0,461
	od ≥10 do <12 g/dl	25/71 (35,2)	29/64 (45,3)	0,78 [0,51; 1,18]	-0,10 [-0,27; 0,06]	
	≥10 g/dl	14/56 (25,0)	26/53 (49,1)	0,51 [0,30; 0,87]	NNH = 4 [2; 15]	nd
Wyjściowa liczba płytek krwi	<100 x 10 ⁹ /l	6/17 (35,3)	5/23 (21,7)	1,62 [0,59; 4,45]	0,14 [-0,15; 0,42]	nd
	50–100 x 10 ⁹ /l	6/17 (35,3)	5/23 (21,7)	1,62 [0,59; 4,45]	0,14 [-0,15; 0,42]	nd

a) Obliczenia własne wnioskodawcy

➤ Transfuzja krwinek czerwonych

Po 24 tyg. w grupie MMB w porównaniu do grupy RUX istotnie statystycznie więcej pacjentów było niezależnych od transfuzji ($p < 0,001$) i jednocześnie istotnie mniej zależnych od transfuzji ($p = 0,019$). Mediana wskaźnika transfuzji krwinek czerwonych (zdefiniowanego jako średnia liczba jednostek krwinek czerwonych na pacjenta na mies. podczas leczenia) w grupie MMB wynosiła 0 j/mies. natomiast w grupie RUX 0,4 j/mies. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść MMB.

Wyniki analizy w podgrupach względem wyjściowego poziomu Hb wskazują, iż niezależność od transfuzji była istotnie wyższa u pacjentów otrzymujących MMB w porównaniu z RUX niezależnie od poziomu anemii na początku badania. Jedynie w podgrupie z poziomem Hb <8 g/dl nie uzyskano różnic istotnych statystycznie.

Tabela 18. Niezależność od transfuzji krw. czerwonych w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs RUX w populacji JAK-naive (SIMPLIFY-1)

Punkt końcowy	MMB	RUX	MMB vs RUX		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^b	NNT [95% CI] ^b	p
Niezależność od transfuzji ^a	143/215 (66,5)	107/217 (49,3)	1,35 [1,14; 1,59]	6 [4; 13]	<0,001
Zależność od transfuzji	65/215 (30,2)	87/217 (40,1)	0,75 [0,58; 0,98]	11 [6; 111]	0,019
Nasilenie transfuzji krwinek czerwonych ^{cd}	41/213 (19,2)	23/216 (10,6)	1,81 [1,13; 2,90]	12 [7; 53]	bd
	28/213 (13,1)	99/216 (45,8)	0,29 [0,20; 0,42]	4 [3; 5]	bd

a) Niezależność od transfuzji zdefiniowano jako brak transfuzji krwinek czerwonych i brak anemii (Hb <8 g/dl) w poprzednich 12 tyg.; b) Obliczenia własne wnioskodawcy; c) Poprawę w zakresie nasilenia transfuzji zdefiniowano jako odsetek pacjentów, u których liczba przetoczonych jednostek krwinek czerwonych uległa redukcji względem wartości wyjściowej, natomiast pogorszenie obejmowało odsetek pacjentów, u których odnotowano wzrost liczby przetaczanych jednostek krwinek czerwonych względem wartości wyjściowej; d) U dwóch pacjentów w grupie MMB i jednego pacjenta w grupie RUX ocena intensywności transfuzji była niedostępna.

Tabela 19. Wskaźnik transfuzji krw. czerwonych w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs RUX w pop. JAK-naive (SIMPLIFY-1)

Punkt końcowy		MMB (N = 215)	RUX (N = 217)	MMB vs RUX	
				RR ^a [95% CI] ^b	p
Zmiana nasilenia transfuzji krw. czerw. [j./28 dni]	Średnia (SD)	-0,10 (0,7)	0,39 (1,0)	WMD = -0,49 [-0,65; -0,33] ^c	bd

b) Dostosowane w warstwach (nie podano szczegółów); c) Obliczenia własne wnioskodawcy; WMD - średnia ważona różnica (ang. weighted mean difference)

Tabela 20. Niezależność od transfuzji w 24 tyg. badania: MMB vs RUX w populacji JAK-naive (SIMPLIFY-1) – analiza w podgrupach

Podgrupa		MMB	RUX	MMB vs RUX		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT/NNH/RD [95% CI] ^a	p
	<8 g/dl	8/28 (28,6)	4/22 (18,2)	1,57 [0,54; 4,55]	RD = 0,10 [-0,13; 0,34]	bd
	<10 g/dl	40/86 (46,5)	26/95 (27,4)	1,70 [1,14; 2,53]	NNT = 6 [4; 19]	bd

Podgrupa		MMB	RUX	MMB vs RUX		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT/NNH/RD [95% CI] ^a	p
Wyjściowe stężenie Hb	<12 g/dl	99/159 (62,3)	61/164 (37,2)	1,67 [1,33; 2,11]	NNT = 4 [3; 7]	bd
	<14 g/dl	136/204 (66,7)	87/195 (44,6)	1,49 [1,24; 1,80]	NNT = 5 [4; 8]	bd
	≥14 g/dl	7/11 (63,6)	20/22 (90,9)	0,70 [0,44; 1,12]	RD = -0,27 [-0,58; 0,04]	bd
Wyjściowa liczba płytek krwi	<100 x 10 ⁹ /l	11/18 (61,1)	9/23 (39,1)	1,56 [0,83; 2,93]	RD = 0,22 [-0,08; 0,52]	nd
	50–100 x 10 ⁹ /l	11/18 (61,1)	9/23 (39,1)	1,56 [0,83; 2,93]	RD = 0,22 [-0,08; 0,52]	nd

a) Obliczenia własne wnioskodawcy

➤ **Przeżycie całkowite**

Po 24 tyg. fazy randomizowanej w badaniu SIMPLIFY-1, wszyscy pacjenci mogli przejść do fazy przedłużonej badania, w której przyjmowali MMB. Przeżycie całkowite (OS) było podobne w grupie pacjentów MMB→MMB oraz RUX→MMB (HR=1,02 [0,73; 1,43]). Wskaźnik OS po 2, 4 i 6 latach wynosił odpowiednio 81,6%, 62,9%, 56,5% w grupie MMB oraz 80,6%, 64,4%, 52,7% w grupie RUX→MMB.

Analiza jednoczynnikowa wskazuje, że niezależność od transfuzji na początku fazy przedłużonej badania, wyższy wyjściowy poziom Hb oraz wyższa wyjściowa liczba płytek krwi były czynnikami prognostycznymi poprawy przeżycia całkowitego, natomiast wyższa objętość śledziony, wyższy poziom ryzyka IPSS oraz wyższy poziom WBC stanowiły czynniki predykcyjne skrócenia przeżycia całkowitego (szczegółowe wyniki w tabeli 17 w AK wnioskodawcy).

Analiza wieloczynnikowa wykazała natomiast, iż zależność od transfuzji, wyższe ryzyko w skali IPSS oraz podwyższony poziom białych krwinek były niezależnymi, niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi przeżycia całkowitego (szczegółowe wyniki w tabeli 18 w AK wnioskodawcy).

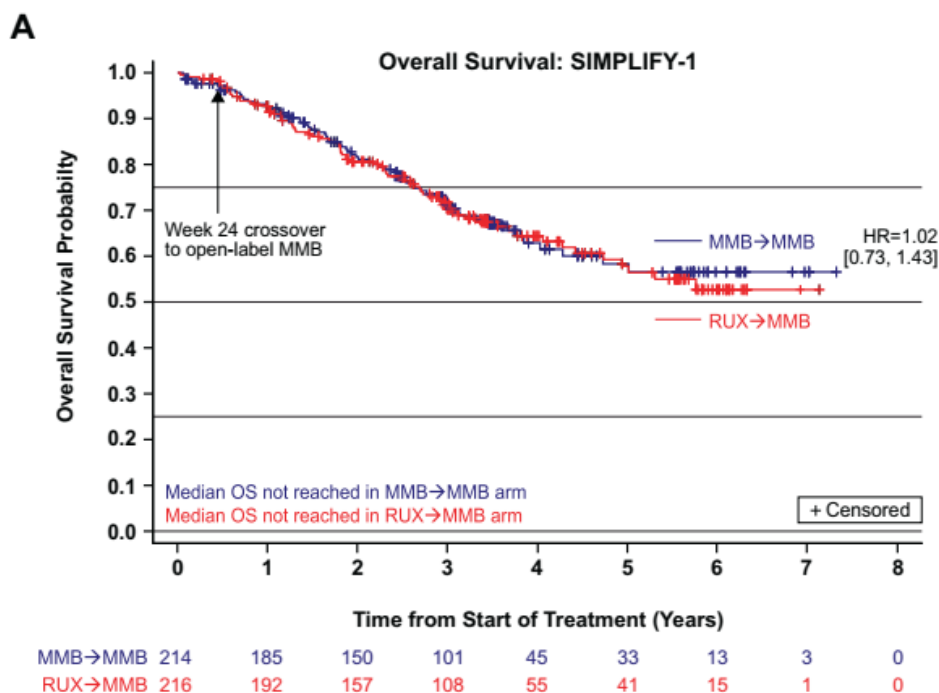
Tabela 21. Analiza przeżycia całkowitego (OS) w populacji JAK-naive w badaniu SIMPLIFY-1

Punkt końcowy	MMB→MMB		RUX→MMB		MMB vs RUX	
	N	mediana [95% CI]	N	mediana [95%CI]	HR [95%CI]	p
OS	214	NR [bd; bd]	216	NR [bd; bd]	1,02 [0,73; 1,43]	bd

Okres obserwacji: mediana 3,43 lata dla ramienia MMB→MMB oraz 3,47 dla ramienia RUX→MMB; NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

Tabela 22. Wskaźnik przeżycia całkowitego (OS) w populacji JAK-naive w badaniu SIMPLIFY-1

Punkt końcowy	Okres obserwacji [lata]	MMB→MMB		RUX→MMB	
		N	%	N	%
Prawdopodobieństwo OS	2	214	81,6	216	80,6
	4	214	62,9	216	64,4
	6	214	56,5	216	52,7



Rysunek 2. Krzywa przeżycia całkowitego dla porównania MMB vs RUX w populacji JAK-naive w badaniu SIMPLIFY-1

➤ **Przeżycie wolne od białaczki**

Przeżycie wolne od białaczki (LFS, ang. leukemia-free survival) nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupami MMB→MMB oraz MMB→RUX (HR=1,08 [0,78; 1,50]). Wskaźnik LFS po 2, 4 i 6 latach wynosił odpowiednio 80,7%, 59,7%, 53,6% w grupie MMB oraz 79,3%, 63,8%, 52,2% w grupie RUX→MMB.

Tabela 23. Analiza przeżycia wolnego od białaczki (LFS) w populacji JAK-naive w badaniu SIMPLIFY-1

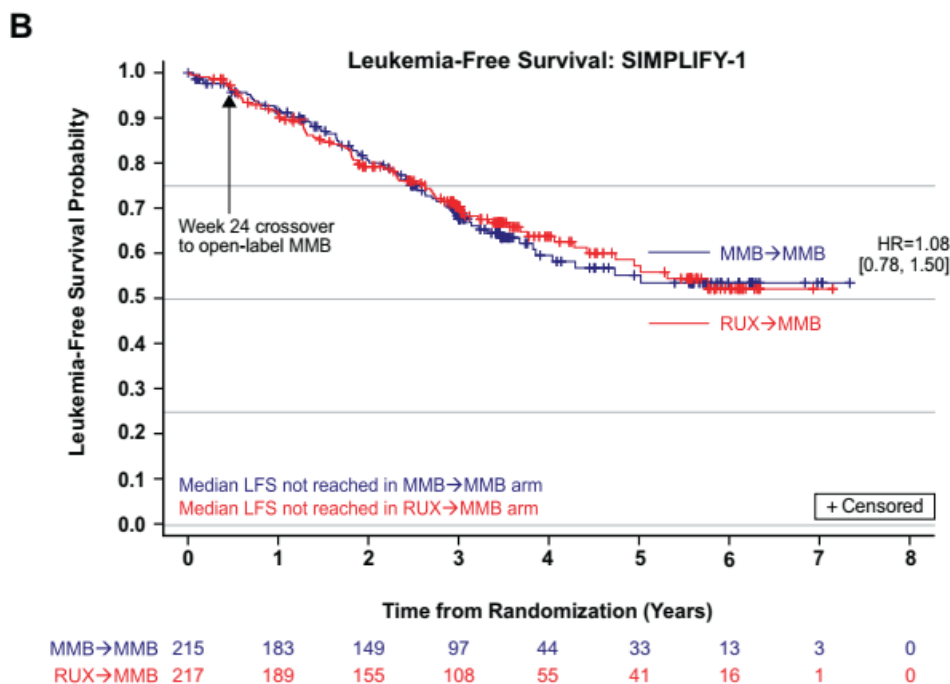
Punkt końcowy	MMB→MMB		RUX→MMB		MMB vs RUX	
	N	mediana [95% CI]	N	mediana [95%CI]	HR [95%CI]	p
LFS	214	NR [bd; bd]	216	NR [bd; bd]	1,08 [0,78; 1,50]	bd

Okres obserwacji: mediana 3,43 lata dla ramienia MMB→MMB oraz 3,47 dla ramienia RUX→MMB; NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

Tabela 24. Wskaźnik przeżycia wolnego od białaczki (LFS) w populacji JAK-naive w badaniu SIMPLIFY-1

Punkt końcowy	Okres obserwacji [lata]	MMB→MMB		RUX→MMB	
		N	%	N	%
Prawdopodobieństwo LFS	2	214	80,7	216	79,3
	4	214	59,7	216	63,8
	6	214	53,6	216	52,2

Okres obserwacji: mediana 3,43 lata dla ramienia MMB→MMB oraz 3,47 dla ramienia RUX→MMB;



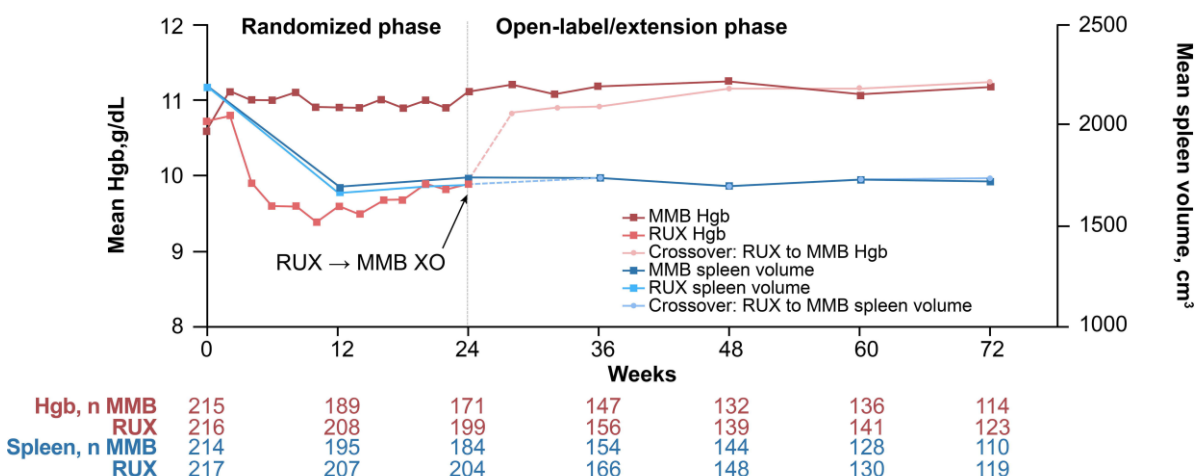
Rysunek 3. Krzywa przeżycia wolnego od białaczki dla porównania MMB vs RUX w populacji JAK-naive SIMPLIFY-1

Wyniki fazy przedłużonej

Pacjenci, którzy ukończyli 24-tygodniowy okres fazy randomizowanej mogli otrzymywać MMB w otwartej fazie przedłużonej badania. Maksymalny czas trwania leczenia MMB to 192 tyg.

Podczas pierwszej oceny, 4 tyg. po zmianie leczenia z RUX na MMB, średnie stężenie Hb szybko się poprawiło (~1 g/dl), natomiast średnia objętość śledziony utrzymywała się na stałym poziomie. Wśród pacjentów kontynuujących terapię MMB, poziom Hb oraz objętość śledziony utrzymywały się mniej więcej na stałym poziomie w fazie otwartej.

Spośród 92 pacjentów zależnych od transfuzji w momencie rozpoczęcia fazy przedłużonej badania SIMPLIFY-1 w grupie RUX/MMB, po 12 tyg. terapii MMB u 46% obserwowano uniezależnienie od transfuzji.



Rysunek 4. Średnie wartości stężenia Hb oraz objętości śledziony w populacji JAK-naive w fazie randomizowanej oraz fazie przedłużonej badania SIMPLIFY-1

Tabela 25. Niezależność od transfuzji po zmianie terapii z RUX na MMB w populacji JAK-naïve (faza przedłuż. badania SIMPLIFY-1)

Liczba pacjentów zależnych od transfuzji po zakończeniu terapii RUX w fazie randomizowanej	Liczba pacjentów niezależnych od transfuzji po zmianie terapii z RUX na MMB w fazie przedłużonej (% pacjentów)		
	Tydzień 4.	Tydzień 8.	Tydzień 12.
92	9 (9,8%)	18 (19,6%)	42 (45,7%)

ii. MMB vs FED - porównanie pośrednie

➤ Zmniejszenie objętości śledziony

Redukcję objętości śledziony o $\geq 35\%$ uzyskano u 27% osób leczonych MMB oraz u 36% pacjentów otrzymujących FED w dawce 400 mg.

Tabela 26. Zestawienie wyników dotyczących zmniejszenia objętości śledziony w 24 tyg. dla MMB i FED w populacji JAK-naïve

Punkt końcowy	SIMPLIFY-1, n/N (%)	JAKARTA, n/N (%)
	MMB	FED 400 mg
Redukcja obj. śledziony o $\geq 35\%$ od wartości początkowej	57/215 (26,5)	35/96 (36,5)

➤ Zmniejszenie nasilenia objawów choroby

Zmniejszenie nasilenia objawów choroby mierzonych na podstawie kwestionariusza TSS o $\geq 50\%$ uzyskano u 28% pacjentów przyjmujących MMB oraz u 36% pacjentów przyjmujących FED w dawce 400 mg.

Tabela 27. Zestawienie wyników dotyczących zmniejszenia nasilenia objawów ocenianych na podstawie kwestionariusza TSS w 24 tyg. dla MMB i FED w populacji JAK-naïve

Punkt końcowy	SIMPLIFY-1, n/N (%)	JAKARTA, n/N (%)
	MMB	FED 400 mg
Zmniejszenie wartości TSS o $\geq 50\%$ wzgl. wartości wyjściowych	60/211 (28,4)	33/91 (36,3)

➤ Transfuzja krwinek czerwonych

Stwierdzono istotne różnice w sposobie raportowania danych dotyczących niezależności od transfuzji, dlatego porównywanie obu interwencji (MMB, FED) obarczone jest dużą niepewnością. W badaniu SIMPLIFY-1 raportowano dane dotyczące odsetka pacjentów zależnych i niezależnych od transfuzji w populacji ITT, natomiast w badaniu JAKARTA podano odsetek pacjentów, którzy uzyskali niezależność spośród chorych wyjściowo zależnych od tej procedury, a także odsetek pacjentów zależnych od transfuzji wśród chorych wyjściowo niezależnych od transfuzji.

W ramieniu MMB (populacja ITT) po 24 tyg. 67% osób było niezależnych od transfuzji, natomiast 30% chorych było zależnych od transfuzji. W trakcie terapii FED, spośród pacjentów wyjściowo zależnych od transfuzji ponad 90% osób uzyskało niezależność od transfuzji po 24 tyg. terapii. Jednocześnie, w podgrupie wyjściowo niezależnej od transfuzji u 17% pacjentów przyjmujących FED pojawiła się zależność od transfuzji.

Tabela 28. Zestawienie wyników dotyczących transfuzji krwinek czerwonych w 24 tyg. dla MMB i FED w populacji JAK-naïve

Punkt końcowy	SIMPLIFY-1, n/N (%)	JAKARTA, n/N (%)
	MMB	FED 400 mg
Niezależność od transfuzji	143/215 (66,5)	7/8 (87,5) ^a
Zależność od transfuzji	65/215 (30,2)	30/178 (16,9) ^b

a) W populacji pacjentów zależnych od transfuzji w baseline; b) W populacji pacjentów niezależnych od transfuzji w baseline. Wynik wspólny dla dwóch ramion FED: 400 mg i 500 mg. Dawka 500mg jest niezarejestrowana – wyniki nie zostały zaprezentowane w niniejszej analizie.

b. Populacja JAK-exp

W przypadku populacji uprzednio stosującej JAK, wnioskodawca nie przedstawił badań bezpośrednio porównujących MMB z komparatorem (FED). Natomiast ze względu na brak możliwości porównania pośredniego metodą ilościową z komparatorem, wnioskodawca dokonał jedynie zestawienia jakościowego wyników badań dla MMB oraz FED.

Jako dowody wnioskodawca zamieścił natomiast dodatkowo wyniki porównań z innymi niż komparator opcjami leczniczymi: wyniki badania RCT porównującego MMB z BAT (SIMPLIFY-2) oraz badania RCT przeprowadzonego wśród pacjentów z anemią, porównującego MMB z DAN (MOMENTUM).

i. MMB vs BAT – porównanie bezpośrednie

➤ **Zmniejszenie objętości śledziony**

W badaniu SIMPLIFY-2 u 7% pacjentów w grupie MMB oraz 6% pacjentów w grupie BAT zaobserwowano redukcję objętości śledziony o $\geq 35\%$ względem wartości wyjściowej, ale różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Według autorów badania niskie odsetki odpowiedzi mogą być związane z brakiem okresu wymywania (ang. washout) pomiędzy interwencjami – pacjenci w obu grupach przyjmowali terapię, do której zostali zrandomizowani od razu po wcześniej stosowanej terapii. Ponadto, w grupie BAT, 89% pacjentów przyjmowało RUX.

(szczegółowe wyniki w tabeli 31 w AK wnioskodawcy).

Tabela 29. Zmniejszenie objętości śledziony w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs BAT w populacji JAK exp (SIMPLIFY-2)

Punkt końcowy	MMB	BAT	MMB vs BAT	
	n/N (%)	n/N (%)	PD [95% CI]	p
Redukcja obj. śledziony o $\geq 35\%$ od wartości początkowej	7/104 (6,7)	3/52 (5,8) ^a	0,01 [-0,09; 0,10]	0,90

a) Wszyscy pacjenci odpowiadający na leczenie w grupie BAT otrzymywali ruksolitynib (monoterapię, ruksolitynib i kortykosteroidy, ruksolitynib, kortykosteroidy i hydroksymocznik).

➤ **Zmniejszenie nasilenia objawów choroby**

Po 24 tyg. terapii, odsetek pacjentów uzyskujących redukcję nasilenia objawów choroby o $\geq 50\%$ mierzoną za pomocą TSS były wyższy w grupie MMB w porównaniu do grupy BAT. Prawdopodobieństwo zmniejszenia nasilenia objawów było prawie 5-krotnie wyższe wśród pacjentów przyjmujących MMB niż w grupie kontrolnej, a różnica pomiędzy interwencjami przekroczyła próg nominalnej istotności statystycznej.

W analizie post-hoc badania SIMPLIFY-2 stwierdzono, że średnie nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą kwestionariusza MPN-SAF TSS w grupie MMB zmniejszyło się o 3,8 pkt. A w grupie BAT zwiększyło się 2,8 pkt. Zaobserwowana różnica między grupami była istotna statystycznie. Analogiczne wyniki uzyskano w podgrupie objawowej tj. MPN-SAF TSS ≥ 10 pkt.

Tabela 30. Zmniejszenie nasilenia objawów choroby na podstawie zmodyfikowanego dzienniczka TSS w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs BAT w populacji JAK-exp (SIMPLIFY-2)

Punkt końcowy	MMB	BAT	MMB vs BAT		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT/NNH/RD [95% CI] ^a	p ^b
Zmniejszenie wartości TSS o $\geq 50\%$	27/103 (26,2)	3/51 (5,9)	4,46 [1,42; 14,00]	NNT = 5 [4; 11]	0,001

a) Obliczenia własne wnioskodawcy; b) W związku z brakiem istotności I-rzędowego punktu końcowego, istotność statystyczna w kolejnych PK oceniana nominalnie.

Tabela 31. Średnia zmiana nasilenia objawów mierzona za pomocą kwestionariusza MPN-SAF TSS w 24. tyg. badania dla porównania MMB vs BAT w populacji JAK-exp w badaniu SIMPLIFY-2

Populacja	MMB, N=104			BAT, N=52			MMB vs BAT	
	N	Baseline, LSM (SE)	Zmiana, LSM (SE)	N	Baseline, LSM (SE)	Zmiana, LSM (SE)	LSM [95% CI]	p
Ogółem	104	16,7 (2,1)	-3,8 (1,4)	52	19,8 (2,7)	2,8 (1,9)	-6,55 [-10,48; -2,61]	bd
Pacjenci objawowi (MPN-SAF TSS ≥ 10)	75	23,1 (2,7)	-5,9 (2,1)	35	28,8 (3,3)	2,5 (2,8)	-8,37 [-13,83; -2,91]	bd

LSM - Średnia uzyskana metodą najmniejszych kwadratów (ang. Least square mean)

Tabela 32. Zmniejszenie nasilenia objawów choroby na podstawie zmodyfikowanego dzienniczka TSS w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs BAT w populacji JAK-exp w badaniu SIMPLIFY-2 – analiza w podgrupach

Podgrupa		MMB	BAT	MMB vs BAT			
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT/RD [95% CI] ^a	p	p dla interakcji
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wyjściowa liczba płytek krwi	<100 x 10 ⁹ /l	10/41 (24,4)	1/26 (3,8)	6,34 [0,86; 46,67]	NNT = 5 [3; 19]	bd	nd
	50–100 x 10 ⁹ /l	9/32 (28,1)	0/19 (0)	11,52 [0,71; 187,30]	NNT = 4 [3; 9]	bd	nd

a) Obliczenia własne wnioskodawcy; b) Pacjenci, którzy 1. wymagali transfuzji ≥ 4 jednostek czerwonych krwinek w czasie 8 tyg. przed oceną punktu końcowego lub 2. Pacjenci ze stężeniem Hb < 8 g/dl lub 3. Pacjenci, którzy pomimo niespełnienia dwóch wymienionych kryteriów otrzymali transfuzję.

➤ Transfuzja krwinek czerwonych

Zgodnie z charakterystyką wyjściową pacjentów, na początku badania około połowa pacjentów w każdej grupie była zależna od transfuzji.

Po 24 tyg. terapii, odsetek pacjentów niezależnych od transfuzji w grupie przyjmującej MMB był istotnie statystycznie wyższy niż w ramieniu BAT.

Średnie obciążenie transfuzją w ciągu 28 dni było porównywalne w obu grupach, przy numerycznie wyższej redukcji w grupie stosującej MMB (0,36 j. vs 0,0 j.).

Tabela 33. Zależność od transfuzji krwinek czerw. w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs BAT w pop. JAK-exp (SIMPLIFY-2)

Punkt końcowy		MMB	BAT	MMB vs BAT		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT/NNH/RD [95% CI] ^a	p
Niezależność od transfuzji		45/104 (43,3)	11/52 (21,2)	2,05 [1,16; 3,61]	NNT = 5 [3; 14]	0,0012^b
Zależność od transfuzji		52/104 (50,0)	33/52 (63,5)	0,79 [0,54; 1,04]	RD = -0,13 [-0,30; 0,03]	0,10 ^a
Niezależność od transfuzji przez cały okres trwania badania		42/104 (40,4)	14/52 (26,9)	1,50 [0,91; 2,49]	RD = 0,13 [-0,02; 0,29]	0,12 ^a
Nasilenie transfuzji krw. czerw. ^{cd}	Poprawa	50/103 (48,5)	20/52 (38,5)	1,26 [0,85; 1,88]	RD = 0,10 [-0,06; 0,26]	bd
	Pogorszenie	24/103 (23,3)	20/52 (38,5)	0,61 [0,37; 0,99]	RD = -0,15 [-0,31; 0,004]	bd

Niezależność od transfuzji zdefiniowano jako brak transfuzji RBC i brak anemii (Hb < 8 g/dl) w poprzednich 12 tyg.

a) Obliczenia własne wnioskodawcy; b) W związku z brakiem istotności I-rzędowego punktu końcowego, istotność statystyczna w kolejnych PK oceniana nominalnie; c) Poprawę w zakresie nasilenia transfuzji zdefiniowano jako odsetek pacjentów, u których liczba jednostek RBC uległa redukcji wzgl. wartości wyjściowej, natomiast pogorszenie obejmowało odsetek pacjentów, u których odnotowano wzrost liczby przetaczanych jednostek RBC; d) U jednego pacjenta w grupie MMB ocena intensywności transfuzji była niedostępna.

Tabela 34. Wskaźnik transfuzji krwinek czerwonych w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs BAT w pop. JAK-exp (SIMPLIFY-2)

Punkt końcowy		MMB (N = 104)		BAT (N = 52)		MMB vs BAT	
		Baseline ^a	EOT	Baseline ^a	EOT	RR ^c [95% CI] ^d	p
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zmiana nasilenia transfuzji krw. czerw. [j./28 dni]	Średnia (SD)	-0,36 (1,4)		0,0 (1,3)		WMD = -0,36 [-0,80; 0,08]^e	bd

a) Dane odczytane z wykresu; b) wartość p podana dotyczy różnicy między wartościami EOT; [redacted]

e) Obliczenia własne wnioskodawcy.

EOT – zakończenie leczenia (ang. ending of treatment)

Tabela 35. Niezależność od transfuzji w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs BAT w populacji JAK-exp (SIMPLIFY-2 – analiza w podgrupach)

Podgrupa	n/N (%)	n/N (%)	MMB vs BAT				
			RR [95% CI] ^a	NNT/RD [95% CI] ^a	p	p dla interakcji	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Wyjściowa liczba płytek krwi	<100 x 10 ⁹ /l	20/42 (47,6)	8/27 (29,6)	1,61 [0,83; 3,12]	RD = 0,18 [-0,05; 0,41]	bd	nd
	50–100 x 10 ⁹ /l	18/33 (54,5)	8/20 (40,0)	1,36 [0,73; 2,54]	RD = 0,15 [-0,13; 0,42]	bd	nd

a) Obliczenia własne wnioskodawcy; b) Pacjenci, którzy 1. wymagali transfuzji ≥ 4 jednostek czerwonych krwinek w czasie 8 tyg. przed oceną punktu końcowego lub 2. Pacjenci ze stężeniem Hb <8 g/dl lub 3. Pacjenci, którzy pomimo niespełnienia dwóch wymienionych kryteriów otrzymali transfuzję.

➤ **Przeżycie całkowite**

Po 24 tyg. fazy randomizowanej w badaniu SIMPLIFY-2, pacjenci mogli uczestniczyć w fazie przedłużonej badania, w której u wszystkich stosowano MMB. Przeżycie całkowite było podobne w grupie pacjentów MMB→MMB oraz BAT→MMB (HR=0,98 [0,59; 1,62]). Mediana OS w grupie MMB→MMB wynosiła 2,9 lat, a w grupie BAT→MMB – 3,1 lat, natomiast estymowane prawdopodobieństwo przeżycia po 2 latach obserwacji wynosiło odpowiednio 65,8% oraz 61,2%.

Analiza jednoczynnikowa wskazuje, że niezależność od transfuzji oraz wyższy poziom Hb po 24 tyg. fazy randomizowanej były czynnikami prognostycznymi poprawy przeżycia całkowitego, natomiast większa objętość śledziony, wysokie ryzyko DIPSS oraz podwyższony poziom WBC stanowiły czynniki predykcyjne skrócenia przeżycia całkowitego (szczegółowe wyniki w tabeli 40 w AK wnioskodawcy).

Analiza wieloczynnikowa wykazała natomiast, iż niezależność od transfuzji oraz poziom Hb (8-10 oraz ≥ 10 mg/dl) były niezależnymi czynnikami prognostycznymi poprawiającymi OS, natomiast większa objętość śledziony oraz WBC ($\geq 10 \times 10^9/l$) były niezależnymi czynnikami prognostycznymi pogarszającymi OS (szczegółowe wyniki w tabeli 41 w AK wnioskodawcy).

Tabela 36. Analiza przeżycia całkowitego (OS) w populacji JAK-exp w badaniu SIMPLIFY-2 [7]

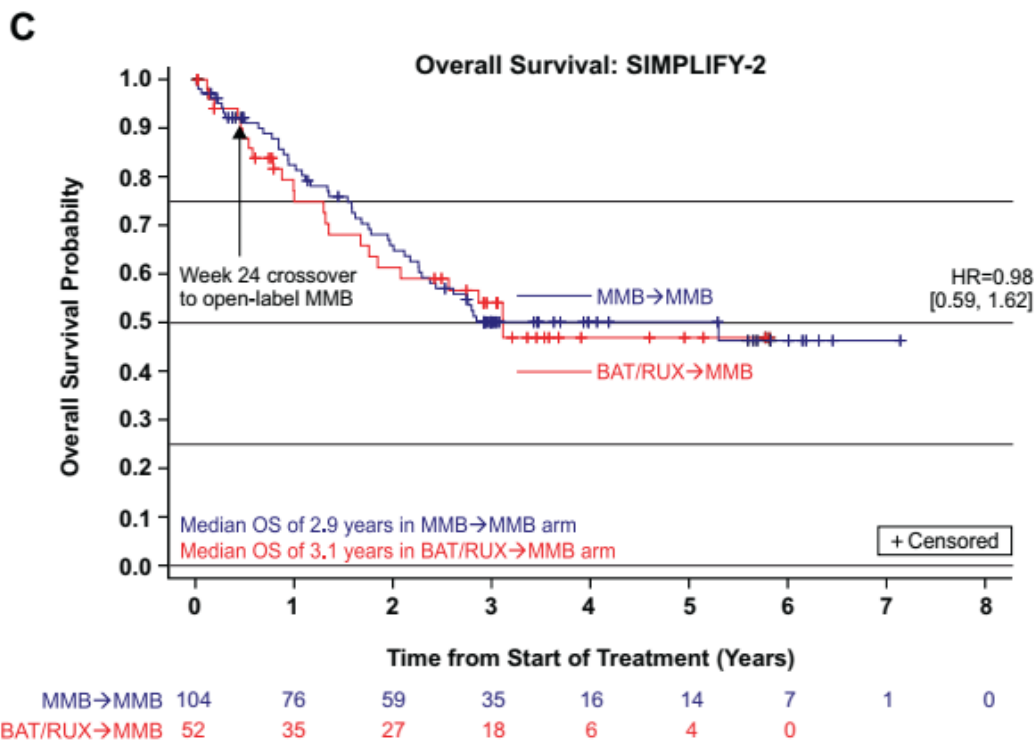
Punkt końcowy	MMB→MMB		BAT→MMB		MMB vs BAT	
	N	mediana [95% CI]	N	mediana [95%CI]	HR [95%CI]	p
OS	104	2,9 [2,3; NE]	52	3,1 [1,8; NE]	0,98 [0,59; 1,62]	bd

Okres obserwacji wynosił mediana 3,07 lata dla ramienia MMB→MMB oraz 3,22 dla ramienia BAT→MMB; NE – nie można oszacować (ang. *not estimable*)

Tabela 37. Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w okresie obserwacji 2 lat w populacji JAK-exp (SIMPLIFY-2)

Punkt końcowy	MMB→MMB		BAT→MMB	
	N	%	N	%
Estymowane prawdopodobieństwo OS	104	65,8	52	61,2

Okres obserwacji wynosił mediana 3,07 lata dla ramienia MMB→MMB oraz 3,22 dla ramienia BAT→MMB;



Rysunek 5. Krzywa przeżycia całkowitego dla porównania MMB vs BAT w populacji JAK-exp w badaniu SIMPLIFY-2

➤ **Przeżycie wolne od białaczki**

Mediana przeżycia wolnego od białaczki (LFS, ang. leukemia-free survival) w grupie BAT→MMB wynosiła 3,1 lat oraz 2,8 lat u pacjentów z grupy MMB→MMB. Wskaźnik LFS po 2 latach obserwacji wyniósł 64,2% w grupie MMB→MMB oraz 59,7% w grupie BAT→MMB.

Tabela 38. Analiza przeżycia wolnego od białaczki (LFS) w populacji JAK-exp w badaniu SIMPLIFY-2

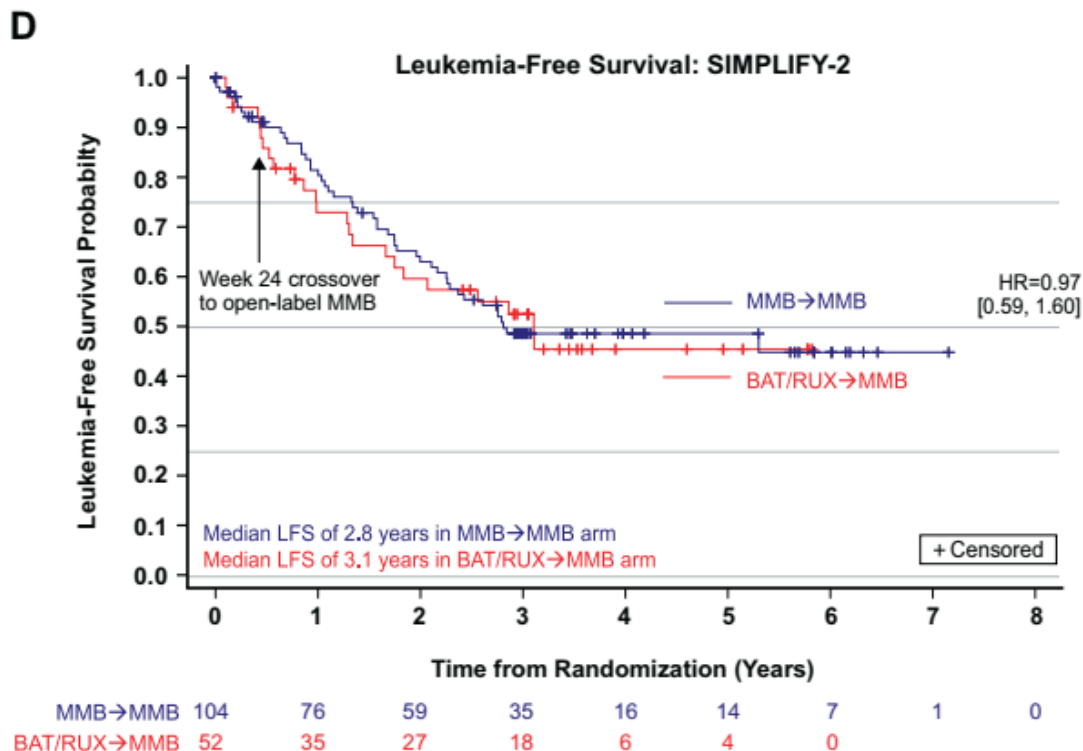
Punkt końcowy	MMB→MMB		BAT→MMB		MMB vs BAT	
	N	mediana [95% CI]	N	mediana [95%CI]	HR [95%CI]	p
LFS	104	2,8 [2,3; NE]	52	3,1 [1,7; NE]	0,97 [0,59; 1,60]	bd

Okres obserwacji wynosił mediana 3,07 lata dla ramienia MMB→MMB oraz 3,22 dla ramienia BAT→MMB; NE – nie można oszacować (ang. not estimable)

Tabela 39. Wskaźnik przeżycia wolnego od białaczki (LFS) w okresie obserwacji 2 lat w populacji JAK-exp w badaniu SIMPLIFY-2

Punkt końcowy	MMB→MMB		BAT→MMB	
	N	%	N	%
Prawdopodobieństwo LFS	104	64,2	52	59,7

Okres obserwacji wynosił mediana 3,07 lata dla ramienia MMB→MMB oraz 3,22 dla ramienia BAT→MMB



Rysunek 6. Krzywa przeżycia wolnego od białaczki dla porównania MMB vs BAT w populacji JAK-exp (SIMPLIFY-2)

ii. MMB vs DAN – porównanie bezpośrednie

➤ **Zmniejszenie objętości śledziony**

Wyniki badania MOMENTUM wskazują, iż stosowanie MMB w porównaniu z DAN wiązało się z istotnie wyższym odsetkiem pacjentów, u których zaobserwowano zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 25\%$ oraz $\geq 35\%$. Istotną różnicę na korzyść MMB zaobserwowano również w podgrupie pacjentów z ciężką anemią.

Tabela 40. Zmniejszenie objętości śledziony w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs DAN w populacji JAK-exp (MOMENTUM)

Punkt końcowy	MMB	DAN	MMB vs DAN		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT [95% CI] ^a	p
Zmniejszenie obj. śledziony o $\geq 25\%$	51/130 (39,2)	4/65 (6,2)	6,37 [1,77; 22,90]	4 [3; 6]	<0001
Zmniejszenie obj. śledziony o $\geq 35\%$	29/130 (22,3)	2/65 (3,1)	7,25 [1,15; 45,74]	6 [4,13]	0,0011

a) Obliczenia własne wnioskodawcy

Tabela 41. Zmniejszenie objętości śledziony w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs DAN w populacji JAK-exp (MOMENTUM) – analiza w podgrupach

Podgrupa		MMB	RUX	MMB vs RUX		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD [95% CI] ^a	p dla interakcji ^a
wyjściowy poziom Hb	<8 g/dl	13/62 (21,0)	1/32 (3,1)	6,71 [0,92; 49,02]	NNT = 6 [4; 17]	bd
Wyjściowa liczba płytek krwi	<100 x 10 ⁹ /l	13/66 (19,7)	2/34 (5,9)	3,35 [0,80; 13,99]	NNT = 8 [4; 73]	0,455
	50–100 x 10 ⁹ /l	9/48 (18,8)	2/21 (9,5)	1,97 [0,46; 8,34]	RD = 0,09 [-0,07; 0,26]	
	<50 x 10 ⁹ /l	4/18 (22,2)	0/13 (0)	6,63 [0,39; 113,39]	RD = 0,22 [-0,01; 0,45]	

a) Obliczenia własne wnioskodawcy.

➤ Zmniejszenie nasilenia objawów choroby

Po 24 tyg. terapii, w grupie MMB w porównaniu do grupy DAN istotnie wyższe było prawdopodobieństwo uzyskania redukcji nasilenia objawów choroby o $\geq 50\%$ mierzonych za pomocą TSS oraz średnie zmniejszenie nasilenia objawów ocenianych za pomocą kwestionariusza MF SAF TSS.

W badaniu zaobserwowano ponadto, iż u większego odsetka pacjentów przyjmujących MMB w porównaniu do DAN uzyskano poprawę objawów mierzonych za pomocą kwestionariusza do oceny jakości życia pacjentów z nowotworem (EORTC QLQ-C30), jak również zmniejszenie nasilenia zmęczenia związanego z nowotworem mierzonym tym samym kwestionariuszem.

Tabela 42. Zmniejszenie nasilenia objawów choroby na podstawie zmodyfikowanego dzienniczka TSS w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs DAN w populacji JAK-exp (MOMENTUM)

Punkt końcowy	MMB	DAN	MMB vs DAN	
	n/N (%)	n/N (%)	PD [95% CI] ^a	p
Zmniejszenie wartości TSS o $\geq 50\%$	32/130 (24,6)	6/65 (9,2)	16 [6; 26]	0,0095

Tabela 43. Zmniejszenie nasilenia objawów choroby na podstawie zmodyfikowanego dzienniczka TSS w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs DAN w populacji JAK-exp (MOMENTUM) – analiza w podgrupach.

Podgrupa		MMB	RUX	MMB vs RUX		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD [95% CI] ^a	p dla interakcji ^a
Wyjściowy poziom Hb < 8 g/dl		10/62 (16,1)	20/32 (6,3)	0,26 [0,14; 0,48]	NNT = 3 [2; 4]	$< 0,0001$
Wyjściowa liczba płytek krwi	$< 100 \times 10^9/l$	19/66 (28,8)	5/34 (14,7)	1,96 [0,80; 4,79]	RD = 0,14 [-0,02; 0,30]	nd
	$50-100 \times 10^9/l$	15/48 (31,3)	4/21 (19,0)	1,64 [0,62; 4,36]	RD = 0,12 [-0,09; 0,34]	0,628
	$< 50 \times 10^9/l$	4/18 (22,2)	1/13 (7,7)	2,89 [0,36; 22,94]	RD = 0,15 [-0,10; 0,39]	

a) Obliczenia własne wnioskodawcy.

Tabela 44. Średnia zmiana nasilenia objawów mierzona za pomocą kwestionariusza MF SAF TSS w 24. tyg. badania dla porównania MMB vs DAN w populacji JAK-exp (MOMENTUM)

Punkt końcowy	MMB		DAN		MMB vs DAN	
	N	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	LSM [95% CI]	p
MF SAF TSS ogółem	130	-11,5 (12,9)	65	-3,9 (11,9)	-6,2 [-10,0; -2,4]	0,0014
Zmęczenie związane z chorobą	92	-1,53 (0,20) ^a	37	-0,82 (0,31) ^a	-0,71 [-1,43; 0,01] ^b	bd
Zmęczenie	92	-1,79 (2,20)	37	-0,81 (2,36)	-0,71 [-1,42; 0] ^c	0,051
Nocne poty	92	-1,86 (2,46)	37	-0,25 (2,24)	-1,27 [-2,00; -0,53] ^c	bd
Swędzenie	92	-1,31 (2,49)	37	-0,73 (2,58)	-0,31 [-1,14; 0,51] ^c	bd
Dyskomfort w obszarze jamy brzusznej	92	-1,92 (2,47)	37	-0,66 (2,51)	-1,11 [-1,91; -0,31] ^c	bd
Ból w obszarze żeber	92	-1,69 (2,63)	37	-0,65 (1,80)	-0,80 [-1,54; -0,05] ^c	bd
Wczesne uczucie sytości	92	-1,93 (2,60)	37	-1,27 (2,05)	-0,78 [-1,58; 0,01] ^c	bd
Ból kości	92	-1,01 (2,45)	37	0,44 (1,97)	-1,19 [-1,92; -0,46] ^c	bd

a) LSM (SE); b) WMD [95% CI], obliczenia własne wnioskodawcy; c) Średnia różnica najmniejszych kwadratów LSMD [95% CI]. Ujemne wartości wskazują na większy korzystny efekt terapii w ramieniu MMB, niż DAN.

Tabela 45. Poprawa objawów związanych z chorobą mierzona za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz PROMIS dla porównania MMB vs DAN w populacji JAK-exp (MOMENTUM)

Punkt końcowy	MMB	DAN	MMB vs DAN	
	n/N (%)	n/N (%)	RRD [95% CI]	p
Poprawa EORTC QLQ-C30				
Ogółem	47/130 (36,2)	14/65 (21,5)	14,6 [1,5; 27,7] ^a	0,04

Punkt końcowy	MMB	DAN	MMB vs DAN	
	n/N (%)	n/N (%)	RRD [95% CI]	p
Zmęczenie	55/130 (42,3)	14/65 (21,5)	0,206 [0,073; 0,339]	0,0053
Ból	52/130 (40,0)	12/65 (18,5)	0,209 [0,083; 0,336]	0,0030
Funkcjonowanie społeczne	44/130 (33,8)	9/65 (13,8)	0,209 [0,092; 0,326]	0,0020
Funkcjonowanie w rolach	39/130 (30,0)	10/65 (15,4)	0,144 [0,020; 0,267]	0,0314
Funkcjonowanie emocjonalne	33/130 (25,4)	12/65 (18,5)	0,071 [-0,050; 0,192]	0,2683
Funkcje poznawcze	31/130 (23,8)	13/65 (20,0)	0,051 [-0,073; 0,174]	0,4375
Funkcjonowanie fizyczne	33/130 (25,4)	11/65 (16,9)	0,067 [-0,051; 0,186]	0,2888
Utrata apetytu	42/130 (32,3)	17/65 (26,2)	0,074 [-0,067; 0,215]	0,2983
Bezsenna	43/130 (33,1)	9/65 (13,8)	0,205 [0,088; 0,322]	0,0028
Bezdech	33/130 (25,4)	16/65 (24,6)	0,001 [-0,129; 0,132]	0,9833
Nudności i wymioty	26/130 (20,0)	11/65 (16,9)	0,033 [-0,80; 0,146]	0,5875
Zaparcia	20/130 (15,4)	8/65 (12,3)	0,026 [-0,04; 0,126]	0,6251
Biegunki	12/130 (9,2)	12/65 (18,5)	-0,087 [-0,193; 0,020]	0,0945
PROMIS SF 10b				
Funkcjonowanie fizyczne	23/130 (17,7)	3/65 (4,6)	0,128 [0,045; 0,212]	0,0137

RRD (ang. *response rate difference*) – różnica odsetka odpowiedzi

a) PD [95% CI].

Tabela 46. Średnia zmiana nasilenia objawów choroby mierzona za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz PROMIS w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs DAN w populacji JAK-exp (MOMENTUM)

Punkt końcowy	MMB		DAN		MMB vs DAN	
	N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	WMD [95% CI] ^a	p
EORTC QLQ-C30 – zmęczenie związane z nowotworem	89	-14,34 (2,35)	35	-3,52 (3,65)	-10,82 [-19,33; -2,31] ^b	0,011
PROMIS SF 10b – funkcjonowanie fizyczne	89	1,19 (0,77)	32	-0,11 (1,21)	1,30 [-1,51; 4,11] ^c	0,357

a) Obliczenia własne wnioskodawcy; b) Średnia różnica najmniejszych kwadratów LSMD [95% CI] = -10,82 [-19,15; -2,48]; c) Średnia różnica najmniejszych kwadratów LSMD [95% CI] = 1,31 [-1,49; 4,11].

➤ **Transfuzja krwinek czerwonych**

Po 24 tyg. terapii, niezależność od transfuzji uzyskało 30% pacjentów w grupie MMB oraz 20% pacjentów w grupie DAN, co pozwoliło na potwierdzenie, że MMB jest nie gorszy od DAN w odniesieniu do tego punktu końcowego ($p=0,0116$ dla hipotezy non-inferiority), przy czym różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła istotności statystycznej ($p=0,1265$). Z kolei odsetek pacjentów całkowicie niezależnych od transfuzji (tj. brak transfuzji podczas trwania badania) po 24 tyg. leczenia w grupie MMB był znamienne wyższy niż w ramieniu DAN ($p=0,0012$). Istotną poprawę na korzyść MMB odnotowano także w przypadku odsetka pacjentów ze wzrostem liczby przetaczanych jednostek krwinek czerwonych względem wartości wyjściowej. Średnia zmiana nasilenia transfuzji krwinek czerwonych (zdefiniowana jako liczba jednostek krwinek czerwonych na dzień w okresie obserwacji, przeliczona na 28 dni) w grupie MMB wynosiła -0,86 j., natomiast w grupie DAN -0,28 j. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść MMB.

W przypadku pacjentów zależnych od transfuzji na początku badania, 26% chorych leczonych MMB oraz 15% osób stosujących DAN było niezależnych od transfuzji po 24 tyg. leczenia, przy czym różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła istotności statystycznej. W analizie w podgrupach nie stwierdzono interakcji w zależności od wyjściowego poziomu hemoglobiny, co pozwala wnioskować, że zaobserwowane różnice pomiędzy MMB a DAN są niezależne od tego czynnika.

Tabela 47. Zależność od transfuzji krwinek czerwonych w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs DAN w populacji JAK-exp (MOMENTUM)

Punkt końcowy		MMB	DAN	MMB vs DAN		
		n/N (%)	n/N (%)	RR ^a /PD [95% CI]	NNT/NNH/RD [95% CI] ^a	p
Niezależność od transfuzji		39/130 (30,0)	13/65 (20,0)	PD = 10 [-2; 22] ^b	bd	0,1265
Niezależność od transfuzji w grupie pacjentów zależnych od transfuzji na początku badania		29/113 (25,7)	8/55 (14,5)	RR = 1,76 [0,69; 4,51]	RD = 0,11 [-0,05; 0,27]	bd
Całkowita niezależność od transfuzji ^c		46/130 (35,4)	11/65 (16,9)	RR = 2,09 [1,16; 9,76]	NNT = 6 [4; 17]	0,0012
Zależność od transfuzji		20/130 (15,4)	16/65 (24,6)	RR = 0,63 [0,35; 1,12]	RD = -0,09 [-0,21; 0,03]	bd
Nasilenie transfuzji krwinek czerwonych ^d	Poprawa	85/130 (65,4)	34/65 (52,3)	1,25 [0,96; 1,63]	RD = 0,13 [-0,02; 0,28]	bd
	Pogorszenie	20/130 (15,4)	24/65 (36,9)	0,42 [0,25; 0,70]	NNT = 5 [3;13]	bd

a) Obliczenia własne wnioskodawcy; b) Non-inferiority: PD= 14 [2; 25], p=0,0116; c) Odsetek pacjentów, u których nie wykonano żadnej transfuzji krwinek czerwonych w trakcie trwania badania; e) Poprawę w zakresie nasilenia transfuzji zdefiniowano jako odsetek pacjentów, u których liczba przetoczonych jednostek krwinek czerwonych uległa redukcji względem wartości wyjściowej, natomiast pogorszenie obejmowało odsetek pacjentów, u których odnotowano wzrost liczby przetaczanych jednostek krwinek czerwonych względem wartości wyjściowej.

Tabela 48. Zmiana nasilenia transfuzji krwinek czerwonych względem wartości wyjściowych w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs DAN w populacji JAK-exp (MOMENTUM)

Punkt końcowy		MMB (N = 130)	DAN (N = 65)	MMB vs DAN	
				WMD [95% CI]	p
Zmiana nasilenia transfuzji krw. czerw. [./28 dni]	Średnia (SD)	-0,86 (1,7)	-0,28 (1,6)	-0,58 [-0,96; -0,20]	bd

Tabela 49. Niezależność od transfuzji w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs DAN w populacji JAK-exp (MOMENTUM – analiza w podgrupach)

Podgrupa		MMB	DAN	MMB vs DAN			
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT/NNH/RD [95% CI] ^a	p	p dla interakcji
Niezależność od transfuzji^b							
Wyjściowe stężenie Hb	≥8 g/dl	26/67 (38,8)	9/33 (27,3)	1,42 [0,62; 3,27]	RD = 0,12 [-0,14; 0,37]	bd	0,915
	<8 g/dl	12/62 (19,4)	4/32 (12,5)	1,55 [0,39; 6,14]	RD = 0,07 [-0,13; 0,27]	bd	
Wyjściowa liczba płytek krwi	<100 x 10 ⁹ /l	18/66 (27,3)	7/34 (20,6)	1,32 [0,61; 2,86]	RD = 0,07 [-0,11; 0,24]	bd	0,839
	50–100 x 10 ⁹ /l	15/48 (31,3)	5/21 (23,8)	1,31 [0,55; 3,14]	RD = 0,07 [-0,15; 0,30]	bd	
	<50 x 10 ⁹ /l	3/18 (16,7)	2/13 (15,4)	1,08 [0,21; 5,59]	RD = 0,01 [-0,25; 0,27]	bd	
Całkowita niezależność od transfuzji^c							
Wyjściowe stężenie Hb	≥8 g/dl	33/67 (49,3)	8/33 (24,3)	2,03 [1,06; 3,89]	NNT = 4 [3; 17]	bd	0,886
	<8 g/dl	13/62 (21,0)	3/32 (9,4)	2,24 [0,69; 7,28]	RD = 0,12 [-0,03; 0,26]	bd	

a) Obliczenia własne wnioskodawcy; b) Niezależność od transfuzji zdefiniowano jako brak transfuzji krwinek czerwonych i brak anemii (Hb <8 g/dl) w poprzednich 12 tyg.; c) Całkowita niezależność od transfuzji zdefiniowana jako odsetek pacjentów, u których nie wykonano żadnej transfuzji RBC w trakcie trwania badania.

➤ **Przeżycie całkowite**

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy MMB a DAN w zakresie przeżycia całkowitego zarówno w fazie randomizowanej (HR=0,73 [0,38; 1,41]), jak i w fazie przedłużonej badania (HR=0,95 [0,53; 1,69]). Wskaźnik OS po 24 tyg. wynosił 88% w grupie MMB oraz 80% w grupie DAN.

Analiza przeżycia całkowitego przy wykorzystaniu metody wstecznej selekcji zmiennych wskazuje, że status transfuzji krwinek czerwonych jest zmienną istotnie związaną z przeżyciem całkowitym na korzyść niezależności od transfuzji (HR=5,18 [1,86 14,47], p=0,0017).

Tabela 50. Analiza przeżycia całkowitego (OS) dla porównania MMB vs DAN w populacji JAK-exp (MOMENTUM)

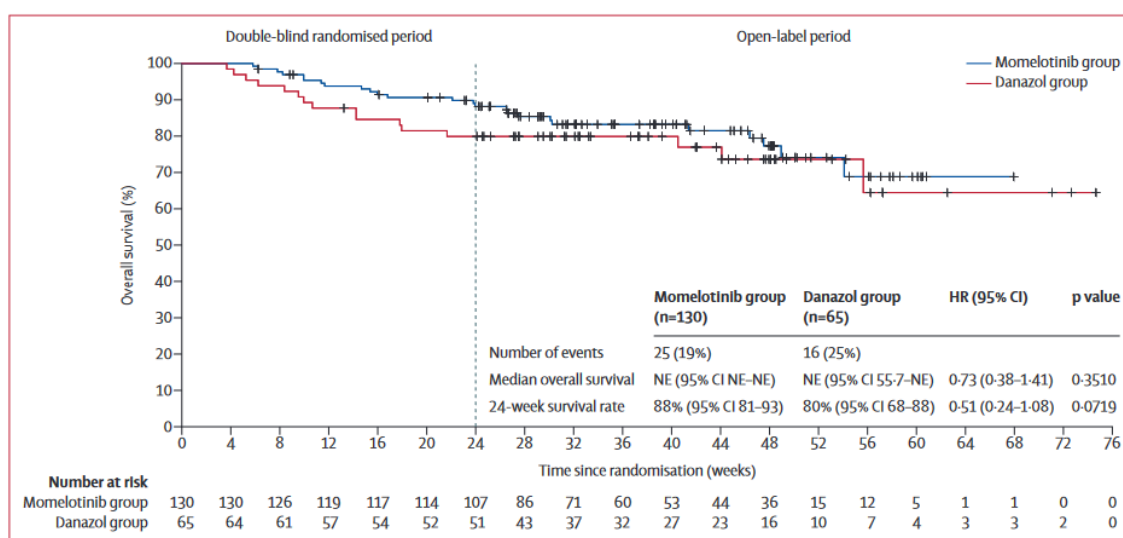
Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	MMB		DAN		MMB vs DAN	
		N	mediana [95% CI]	N	mediana [95%CI]	HR [95%CI]	p
OS	24 ^a	130	NE [NE; NE]	65	NE [55,7; NE]	0,73 [0,38; 1,41]	0,351
	48 ^b	130	bd	65	bd	0,95 [0,53; 1,69]	bd

NE – nie można oszacować (ang. *not estimable*);

a) mediana (zakres) okresu obserwacji wynosiła 275 (241-476) dni dla ramienia MMB oraz 295 (26-523) dni dla ramienia DAN; b) mediana (IQR) okresu obserwacji wynosiła 56 (52-65) tyg. dla ramienia MMB oraz 54 (49-70) tyg. dla ramienia DAN;

Tabela 51. Wskaźnik przeżycia całkowitego (OS) w okresie obserwacji 24 tyg. populacji JAK-exp (MOMENTUM)

Punkt końcowy	MMB		DAN	
	N	%	N	%
Prawdopodobieństwo OS	130	88	65	80



Rysunek 7. Krzywa przeżycia całkowitego dla porównania MMB vs DAN w populacji JAK-exp na podstawie badania MOMENTUM

Tabela 52. Analiza przeżycia całkowitego metodą wstecznej selekcji zmiennych w zależności od statusu transfuzji krwinek czerwonych w populacji JAK-exp (MOMENTUM)

Podgrupa	HR [95% CI]	p
Niezależność od transfuzji: TAK vs NIE	5,18 [1,86; 14,47]	0,0017

Niezależność od transfuzji (TI, *transfusion independent*) definiowana jako brak przetoczenia krwinek czerwonych i brak poziomu hemoglobiny <8 g/dl; Zgodnie z treścią abstraktu porównanie dotyczy TI vs non-TI, jednakże przedstawione przez autorów wartości HR [95%CI] – także dla pozostałych badań - nie odpowiadają obserwacjom z dostępnych analiz pierwotnych (patrz analiza dla SIMPLIFY-1 oraz SIMPLIFY-2) oraz są niespójne z prezentowanymi wnioskami.

➤ Przeżycie wolne od białaczki

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy MMB a DAN w zakresie przeżycia wolnego od białaczki zarówno w fazie randomizowanej (HR=0,65 [0,35; 1,21]), jak i w fazie przedłużonej badania (HR=0,83 [0,47; 1,46]).

Tabela 53. Analiza przeżycia wolnego od białaczki (LFS) w populacji JAK-exp w badaniu MOMENTUM

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	MMB		DAN		MMB vs DAN	
		N	mediana [95% CI]	N	mediana [95%CI]	HR [95%CI]	p
LFS	24 ^a	130	bd	65	bd	0,65 [0,35; 1,21]	0,17
	48,4 ^b	130	bd	65	bd	0,83 [0,47; 1,46]	bd

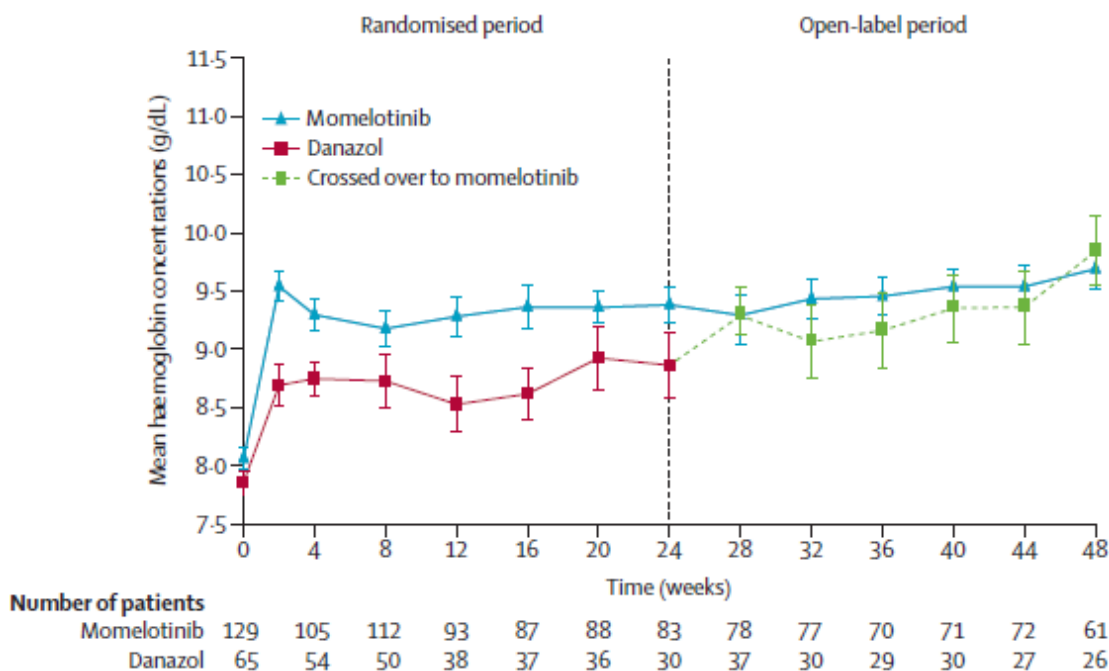
a) Mediana (zakres) okresu obserwacji wynosiła: 281 (41-476) dni dla ramienia MMB oraz 275 (26-509) dla ramienia DAN; b) mediana okresu obserwacji dla całego badania

Wyniki fazy przedłużonej

Po zakończeniu udziału w randomizowanej fazie badania, wszyscy pacjenci mogli otrzymywać MMB w ramach przedłużenia badania. Mediana okresu obserwacji wynosiła 48,4 tyg.

Średnie stężenie Hb uległo poprawie (~1 g/dl) po 4 tyg. od zmiany leczenia z DAN na MMB w otwartej fazie badania a wzrost był obserwowany do 48. tyg. badania. U pacjentów pozostających na terapii MMB poziom Hb utrzymywał się na względnie stabilnym poziomie w fazie otwartej.

Odpowiedzi w 24. tyg. u pacjentów, którzy pierwotnie zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących MMB lub DAN, utrzymały się w trakcie otwartej fazy leczenia MMB, przy nielicznych przypadkach utraty odpowiedzi. U pacjentów nieodpowiadających w 24. tyg., którzy mogli zostać ocenieni w 48. tyg., pojawiły się natomiast nowe, późne odpowiedzi zarówno u chorych kontynuujących leczenie MMB (MMB→MMB), jak i u tych, którzy przeszli z DAN na MMB (DAN→MMB). W tej ostatniej grupie (DAN→MMB), spośród 20 pacjentów zależnych od transfuzji na początku fazy przedłużonej, połowa uzyskała niezależność od transfuzji po przejściu na MMB.



Rysunek 8. Średnie wartości stężenia hemoglobiny w populacji JAK-exp w fazie randomizowanej oraz fazie przedłużonej badania MOMENTUM

Tabela 54. Wyniki skuteczności MMB w 48 tyg. w fazie przedłużonej badania MOMENTUM w populacji JAK-exp

Punkt końcowy	MMB→MMB			DAN→MMB		
	Ogółem	TR	TNR	Ogółem	TR	TNR
Zmniejszenie wartości TSS o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowych	30/67 (45)	18/25 (72)	12/42 (29)	15/30 (50)	5/5 (100)	10/25 (40)
Niezależność od transfuzji ^a	38/67 (57)	30/34 (88)	8/33 (24)	18/30 (60)	8/10 (80)	10/20 (50)
Zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 25\%$	43/67 (64)	35/43 (81)	8/24 (33)	11/30 (37)	3/3 (100)	8/27 (30)
Zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$	29/67 (43)	19/24 (79)	10/43 (23)	4/30 (13)	1/2 (50)	3/28 (11)

TR – pacjenci, u których uzyskano odpowiedzi na leczenie w 24 tyg. fazy randomizowanej (*treatment responders*); TNR – pacjenci, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie w 24 tyg. fazy randomizowanej (*treatment non-responders*).

a) definiowana jako odsetek pacjentów, u których nie wykonano transfuzji krwi lub których poziom hemoglobiny wynosił < 80 g/l oraz poddali się wymaganym badaniom poziomu hemoglobiny w ciągu 12 tyg. bezpośrednio poprzedzających 48. tydz.

iii. MMB vs FED – porównanie pośrednie (zestawienie jakościowe)

➤ Zmniejszenie objętości śledziona

Zestawienie wyników badań dla MMB oraz FED wskazuje, iż obie interwencje są skuteczne i obniżają objętość śledziona. Redukcję objętości śledziona o $\geq 35\%$ względem wartości wyjściowych uzyskano u 7-22% pacjentów w grupie MMB oraz 26-36% pacjentów w grupie FED (30-43% biorąc pod uwagę imputację danych utraconych). W przypadku redukcji objętości śledziona o $\geq 25\%$ odnotowano wyższe odsetki odpowiedzi, przy zachowaniu zbliżonych proporcji pomiędzy interwencjami (MMB: 39% vs FED: 47-51%).

Analiza w podgrupach wykazała, że efekt terapeutyczny obserwowany dla obu interwencji był niezależny od poziomu anemii oraz liczby płytek krwi na początku badania.

Tabela 55. Zestawienie wyników dotyczących zmniejszenia obj. śledziona w 24 tyg. badania dla MMB i FED w populacji JAK-exp

Populacja	MMB, n/N (%)		FED, n/N (%)			
	SIMPLIFY-2	MOMENTUM	JAKARTA-2		FREEDOM	FREEDOM-2
			Populacja ITT	Kohorta o rygor. kryteriach ^a		
Redukcja objętości śledziona o $\geq 35\%$ względem wartości wyjściowych						
Ogółem	7/104 (6,7)	29/130 (22,3)	30/97 (30,9)	24/79 (30,4)	9/35 (25,7) 13/35 (37,1) ^b	48/134 (35,8) 58/134 (43,3) ^b
Hb <10 g/dl		29/130 (22,3) ^c	14/51 (27,4)	12/46 (26,1)	6/14 (42,9)	30/90 (33,3)
Hb ≥ 10 g/dl	bd	bd	16/46 (34,8)	12/33 (36,4)	3/21 (14,3)	18/44 (40,9)
PLT 50-100 x 10 ⁹ /l	1/33 (3,0)	9/48 (18,8)	12/33 (36,4)	11/28 (39,3) ^d	bd	16/34 (47,1)
PLT <100 x 10 ⁹ /l	1/42 (2,4)	13/66 (19,7)	bd	bd	1/9 (11,1)	bd
Redukcja objętości śledziona o $\geq 25\%$ względem wartości wyjściowych						
Ogółem	bd	51/130 (39,2)	bd	bd	18/35 (51,4) 24/35 (68,6) ^b	63/134 (47,0)

a) kohorta obejmująca pacjentów z kryteriami włączenia dotyczącymi wcześniejszej terapii RUX zbliżonymi do stosowanych w innych badaniach tj. wcześniej leczeni RUX przez ≥ 3 mies. z opornością na leczenie (SVR <10% lub <30% redukcja wielkości śledziona względem wartości wyjściowej) lub nawrotem (SVR <10% lub <30% redukcja wielkości śledziona po pierwotnej odpowiedzi) lub pacjenci leczeni RUX przez ≥ 28 dni przy obecności powikłań w postaci konieczności transfuzji RBC (≥ 2 jednostki/mies. przez 2 mies.) lub trombocytopenii, anemii, krwawka lub krwotoku w st. ≥ 3 ; b) wartości z imputacją danych utraconych; c) przedstawiono na populację ITT, gdyż w grupie MMB tylko trzech pacjentów miało Hb >10g/dl (wartości wyjściowe Hb 10,0; 10,6 i 10,7 g/dl); d) raportowano jako 50-<100 x 10⁹/l.

➤ Zmniejszenie nasilenia objawów

Wyniki badań wskazują, iż zarówno MMB, jak i FED są skuteczne w redukcji nasilenia objawów choroby mierzonych na podstawie kwestionariusza TSS. Zmniejszenie wartości TSS o $\geq 50\%$ uzyskano u 25-26% pacjentów przyjmujących MMB oraz u 27-44% pacjentów przyjmujących FED. Analiza w podgrupach wykazała, że efekt terapeutyczny obserwowany dla obu interwencji był niezależny od poziomu anemii oraz liczby płytek krwi na początku badania.

W przypadku obu interwencji obserwowano również redukcję nasilenia objawów wyrażoną średnią zmianą punktacji kwestionariusza MFSAF TSS (-3,8 do -11,5 dla MMB oraz -8,3 dla FED) oraz poprawę jakości życia związanej z nowotworem mierzonej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30.

Tabela 56. Zestawienie wyników dotyczących zmniejszenia nasilenia objawów ocenianej na podstawie kwestionariusza TSS dla MMB i FED w 24. tyg. badania w populacji JAK-exp

Punkt końcowy	MMB, n/N (%)		FED, n/N (%)			
	SIMPLIFY-2	MOMENTUM	JAKARTA-2		FREEDOM	FREEDOM-2
			Populacja ITT	Kohorta o rygor. kryteriach ^a		
Zmniejszenie wartości TSS o $\geq 50\%$ - ogółem						
Ogółem	27/103 (26,2)	32/130 (24,6)	24/90 (26,7)	20/74 (27,0)	16/36 (44,4)	43/126 (34)
Zmniejszenie wartości TSS o $\geq 50\%$ - podgrupy						

Punkt końcowy	MMB, n/N (%)		FED, n/N (%)			
	SIMPLIFY-2	MOMENTUM	JAKARTA-2		FREEDOM	FREEDOM-2
			Populacja ITT	Kohorta o rygor. kryteriach ^a		
Hb <10 g/dl		32/130 (24,6) ^b	12/47 (25,5)	bd	bd	bd
PLT <50 x 10 ⁹ /l	bd	4/18 (22,2)	0/1 (0,0)	bd	bd	bd
PLT 50-100 x 10 ⁹ /l	9/32 (28,1)	15/48 (31,3)	12/30 (40,0)	(39) ^{cd}	bd	bd
PLT <100 x 10 ⁹ /l	10/41 (24,4)	19/66 (28,8)	12/31 (38,7)	bd	bd	bd

a) kohorta obejmująca pacjentów z kryteriami włączenia dotyczącymi wcześniejszej terapii RUX zbliżonymi do stosowanych w innych badaniach tj. wcześniej leczeni RUX przez ≥ 3 mies. z opornością na leczenie (SVR <10% lub <30% redukcja wielkości śledziona względem wartości wyjściowej) lub nawrotem (SVR <10% lub <30% redukcja wielkości śledziona po pierwotnej odpowiedzi) lub pacjenci leczeni RUX przez ≥ 28 dni przy obecności powikłań w postaci konieczności transfuzji RBC (≥ 2 jednostki/mies. przez 2 mies.) lub trombocytopenii, anemii, krwaka lub krwotoku w st. ≥ 3 .; b) przedstawiono na pop. ITT, gdyż w grupie MMB tylko trzech pacjentów miało Hb >10g/dl (wartości wyjściowe Hb 10,0; 10,6 i 10,7 g/dl); c) w badaniu zaraportowano wyłącznie odsetek odpowiedzi; d) raportowano jako 50-<100 x 10⁹/l; e) raportowano jako ≥ 100 x 10⁹/l.

Tabela 57. Średnia zmiana nasilenia objawów mierzona za pomocą kwestionariusza MF SAF TSS oraz poprawa objawów związanych z chorobą oceniana za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w 24. tyg. badania – zestawienie wyników dla MMB i FED w populacji JAK-exp

Punkt końcowy	MMB				FED	
	SIMPLIFY-2		MOMENTUM		JAKARTA-2	
	N	Zmiana LSM (SE)	N	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SE)
MFSAF TSS	104	-3,8 (1,4)	130	-11,5 (bd)	51	-8,3 (1,3)
EORTC QLQ-C30	bd		bd ^a		48	11,1 (3,1)

a) W badaniu nie podano wyniku dotyczącego zmiany dla poszczególnych ramion. Nastąpiła jednak istotna poprawa, którą wyrażono różnicą LSM w porównaniu do komparatora: **14,6 [1,5; 27,7]**.

Tabela 58. Poprawa objawów związanych z chorobą mierzona za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz PROMIS dla porównania MMB vs DAN w populacji JAK-exp (MOMENTUM)

Punkt końcowy	MMB	FED
	MOMENTUM (N = 130)	JAKARTA-2 (N = 48)
Poprawa EORTC QLQ-C30		
Ogółem	47 (36,2)	21 (43,8)
Zmęczenie	55 (42,3)	33 (68,8)
Ból	52 (40,0)	23 (47,9)
Funkcjonowanie społeczne	44 (33,8)	19 (39,6)
Funkcjonowanie w rolach	39 (30,0)	19 (39,6)
Funkcjonowanie emocjonalne	33 (25,4)	14 (29,1)
Funkcje poznawcze	31 (23,8)	18 (37,5)
Funkcjonowanie fizyczne	33 (25,4)	26 (54,1)
Utrata apetytu	42 (32,3)	24 (50,0)
Bezsenna	43 (33,1)	20 (41,7)
Bezdech	33 (25,4)	17 (35,4)
Nudności i wymioty	26 (20,0)	6 (12,5)
Zaparcia	20 (15,4)	8 (16,7)
Biegunki	12 (9,2)	9 (18,8)

c. Badanie RWE MoReLife - populacja łączna JAK-naive i JAK-exp

➤ **Zmniejszenie objętości śledziony**

W badaniu zmniejszenie śledziony analizowano bez użycia standaryzowanych metod oceny redukcji rozmiaru śledziony. Analiza polegała na dokumentowaniu przez badaczy czy powiększenie śledziony jest istotnym ustaleniem oraz czy podczas leczenia MMB wykryto pogorszenie, brak zmian lub poprawę w zakresie jej wielkości.

Terapia MMB wiązała się z pozytywnym wpływem na redukcję wielkości śledziony, nawet w populacji wcześniej leczonych. Spośród 53 pacjentów ze splenomegalią u 13 pacjentów (25%) odnotowano redukcję rozmiaru śledziony w ciągu mediana 5,7 tyg. [zakres: 2-13]. Większość pacjentów, u których uzyskano odpowiedź śledziony (85%) była w przeszłości leczona ≥ 1 inhibitorem JAK, w tym 8 pacjentów leczonych RUX oraz 3 pacjentów leczonych RUX i FED.

Tabela 59. Zmniejszenie objętości śledziony w 16 tyg. terapii MMB w badaniu MoReLife

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MMB			
		N	Ogółem	JAK-exp (RUX) ^b	JAK-exp (RUX+FED) ^b
Zmniejszenie objętości śledziony w opinii badacza, n (%)	16 ^a	53	13 (24,5)	8 (61,5)	3 (23,1)
Czas do uzyskania poprawy, tyg. mediana [zakres]			5,7 [2-13]		

a) mediana 12 [zakres: 0,2-45]; b) spośród 13 pacjentów, u których odnotowano redukcję wielkości śledziony

➤ **Zmniejszenie nasilenia objawów choroby**

W badaniu ocenę nasilenia objawów choroby przeprowadzano opierając się jedynie na subiektywnych obserwacjach badaczy, którzy określali, czy nasilenie objawów jest istotne oraz czy podczas leczenia MMB nastąpiło pogorszenie, brak zmian, czy też poprawa.

Analizę obciążenia objawami przeprowadzono u 85% pacjentów. Poprawę podczas leczenia MMB odnotowano u 47% z nich. U większości z tych pacjentów (75%) wcześniejsze leczenie obejmowało RUX, a u 17% także FED. Mediana czasu do poprawy wynosiła 4 tyg. [zakres: 2–11].

Tabela 60. Zmniejszenie nasilenia objawów w 16 tyg. terapii MMB w badaniu MoReLife

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MMB			
		N	Ogółem	JAK-exp (RUX) ^b	JAK-exp (RUX+FED) ^b
Zmniejszenie nasilenia objawów w opinii badacza, n (%)	16 ^a	51	24 (47,1)	18 (75,0)	3 (12,5)
Czas do uzyskania poprawy, tyg. mediana [zakres]			4 [2-11]		

a) mediana 12 [zakres: 0,2-45]; b) spośród 24 pacjentów, u których odnotowano redukcję obciążenia objawami

➤ **Transfuzja krwinek czerwonych**

Zgodnie z charakterystyką wyjściową pacjentów, na początku badania ponad połowa osób (63%) była zależna od transfuzji. W tej grupie pacjentów, zmniejszenie zapotrzebowania na transfuzję odnotowano u 15 pacjentów (39%), a 8 pacjentów (21%) osiągnęło niezależność od transfuzji. Mediana czasu do uzyskania niezależności od transfuzji wynosiła 4 tyg. [zakres: 2–12].

W przypadku pacjentów, którzy nie osiągnęli niezależności od transfuzji, poprawę częstości transfuzji zaobserwowano również w ciągu mediany 4 tyg. [zakres: 2–6].

Tabela 61. Zależność od transfuzji krwinek czerwonych w 16 tyg. terapii MMB w badaniu MoReLife - analiza w grupie pacjentów zależnych od transfuzji na początku badania (n=38)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MMB		
		Ogółem	JAK-naive ^b	JAK-exp
Zmniejszenie zapotrzebowania na transfuzję, n/N (%)	16 ^a	15/38 (39,5)	1/5 (20,0)	bd
Niezależność od transfuzji, n/N (%)		8/38 (21,1)	2/5 (40,0)	bd
Zależność od transfuzji, n/N (%)		bd	2/5 (40,0)	bd

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MMB		
		Ogółem	JAK-naive ^b	JAK-exp
Czas do uzyskania poprawy częstości transfuzji, tyg. mediana [zakres]		4 [2-6]		
Czas do uzyskania niezależności od transfuzji, tyg. mediana [zakres]		4 [2-12]		

a) mediana 12 [zakres: 0,2-45]; b) spośród 24 pacjentów, u których odnotowano redukcję obciążenia objawami; b) u wszystkich 6. pacjentów JAK-naive zaobserwowano wzrost wartości Hb.

d. Porównanie pośrednie (MAIC) Palandri 2024

Wyniki porównania pośredniego metodą MAIC wskazują, iż w populacji JAK-exp FED w porównaniu do MMB wykazał się istotnie wyższą skutecznością w przypadku odsetka pacjentów z SVR \geq 35% (OR = 1,98 [95% CI: 1,13; 3,48]), natomiast nie wykazano istotnych różnic pomiędzy interwencjami w przypadku odsetka pacjentów, u których wystąpiła redukcja TSS \geq 50%

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Kolorem **zielonym** oznaczono wartości istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Kolorem **różowym** oznaczono wartości istotne statystycznie na niekorzyść ocenianej interwencji.

a. Populacja JAK-naive

Ocenę bezpieczeństwa MMB w porównaniu z RUX przeprowadzono w oparciu o badanie RCT SIMPLIFY-1, natomiast w przypadku porównania z FED zestawiono jedynie wyniki badań dla MMB (SIMPLIFY-1) i FED (JAKARTA).

i. MMB vs RUX – porównanie bezpośrednie

AE ogółem, AE \geq 3 st., SAE oraz zgony występowały z podobną częstością w obu grupach. Stosowanie MMB wiązało się z istotnie wyższym ryzykiem AE prowadzących do przerwania terapii lub utraty z badania oraz AE powiązanych z efektem 1. dawki, natomiast z niższym ryzykiem AE prowadzących do redukcji dawki lub chwilowego przerwania leczenia. Zdarzenia niepożądane związane z efektem pierwszej dawki w obu grupach cechowały się niewielkim nasileniem (w większości stopnia 1-2). Wyjątek stanowił 1 epizod w grupie MMB – niedociśnienie st. 3, który wymagał redukcji dawki i został zakwalifikowany jako SAE.

Analiza w podgrupach względem wyjściowego poziomu Hb nie wykazała nowych ani nieoczekiwanych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Profil bezpieczeństwa zaobserwowany w podgrupach był zasadniczo spójny z populacją ogólną.

Szczegółowa analiza profilu bezpieczeństwa wskazuje, że w grupie pacjentów przyjmujących MMB obserwowano niższe ryzyko anemii ogółem i anemii \geq 3 st. oraz trombocytopenii, natomiast wyższe ryzyko nudności i neuropatii obwodowej w porównaniu do RUX. Neuropatię obwodową obserwowano w obu grupach, przy czym większość zdarzeń cechowała się niewielkim nasileniem (st. 1 do 2), z wyjątkiem 1 zdarzenia w grupie RUX – czuciowej neuropatii obwodowej st. 3. Żaden z pacjentów, u którego wystąpiła neuropatia obwodowa nie przerwał terapii z tego powodu.

Tabela 62. TEAE ogółem dla porównania MMB vs RUX w 24 tyg. badania w populacji JAK-naive (SIMPLIFY-1)

Punkt końcowy	MMB	RUX	MMB vs RUX		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT/NNH/RD [95% CI] ^a	p
Ogółem	198/214 (92,5)	206/216 (95,4)	0,97 [0,92; 1,02]	RD = -0,03 [-0,07; 0,02]	bd
\geq 3 st.	77/214 (36,0)	94/216 (43,5)	0,83 [0,65; 1,05]	RD = -0,08 [-0,17; 0,02]	bd
SAE	49/214 (22,9)	39/216 (18,1)	1,27 [0,89; 1,85]	RD = 0,05 [-0,03; 0,12]	bd
Zgon	7/214 (3,3)	7/216 (3,2)	1,01 [0,36; 2,83]	RD = 0,00 [-0,03; 0,03]	NS
Prowadzące do przerwania terapii	27/214 (12,6)	12/216 (5,6)	2,27 [1,18; 4,36]	NNH = 14 [8; 60]	bd

Punkt końcowy	MMB	RUX	MMB vs RUX		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT/NNH/RD [95% CI] ^a	p
Prowadzące do utraty z badania	19/215 (8,8)	2/217 (0,9)	9,59 [2,26; 40,66]	NNH = 12 [8; 25]	bd
Prowadzące do redukcji dawki lub chwilowego przerwania leczenia	39/214 (18,2)	79/216 (36,6)	0,50 [0,36; 0,70]	NNT = 6 [4; 10]	bd
Powiązane z efektem 1. dawki	14/214 (6,5)	2/216 (0,9)	7,07 [1,63; 30,71]	NNH = 17 [10; 48]	bd

NS – nieistotne statystycznie.

a) Obliczenia własne wnioskodawcy.

Tabela 63. TEAE ogółem dla porównania MMB vs RUX w populacji JAK-naive w 24. tyg. badania (SIMPLIFY-1 – analiza w podgrupach)

Punkt końcowy	MMB	RUX	MMB vs RUX		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT/NNH/RD [95% CI] ^a	p
Podgrupa pacjentów z umiarkowaną lub ciężką anemią (stężenie Hb <10 g/dl)					
Ogółem	81/86 (94,2)	91/94 (96,8)	0,97 [0,91; 1,04]	RD = -0,03 [-0,09; 0,03]	bd
≥3 stopnia	42/86 (48,8)	52/94 (55,3)	0,88 [0,67; 1,17]	RD = -0,06 [-0,21; 0,08]	bd
SAE	26/86 (30,2)	23/94 (24,5)	1,24 [0,77; 1,99]	RD = 0,06 [-0,07; 0,19]	bd
Zgon	4/86 (4,7)	3/94 (3,2)	1,46 [0,34; 6,33]	RD = 0,01 [-0,04; 0,07]	bd
ZN prowadzące do przerwania terapii	17/86 (19,8)	5/94 (5,3)	3,72 [1,43; 9,64]	NNH = 6 [4; 20]	bd
ZN prowadzące do redukcji dawki lub chwilowego przerwania leczenia	19/86 (22,1)	34/94 (36,2)	0,61 [0,38; 0,99]	NNT = 8 [4; 101]	bd
Podgrupa pacjentów z anemią o łagodnym nasileniu (stężenie Hb od ≥10 g/dl do <12 g/dl)					
Ogółem	71/73 (97,3)	66/69 (95,7)	1,02 [0,95; 1,08]	RD = 0,02 [-0,04; 0,08]	bd
≥3 stopnia	22/73 (30,1)	31/69 (44,9)	0,67 [0,43; 1,04]	RD = -0,15 [-0,31; 0,01]	bd
SAE	13/73 (17,8)	12/69 (17,4)	1,02 [0,50; 2,09]	RD = 0,004 [-0,12; 0,13]	bd
Zgon	2/73 (2,7)	3/69 (4,3)	0,63 [0,11; 3,66]	RD = -0,02 [-0,08; 0,04]	bd
ZN prowadzące do przerwania terapii	5/73 (6,8)	4/69 (5,8)	1,18 [0,33; 4,22]	RD = 0,01 [-0,07; 0,09]	bd
ZN prowadzące do redukcji dawki lub chwilowego przerwania leczenia	9/73 (12,3)	29/69 (42,0)	0,29 [0,15; 0,57]	NNT = 4 [3; 7]	bd
Podgrupa pacjentów bez anemii (stężenie Hb ≥12 g/dl)					
Ogółem	46/55 (83,6)	48/52 (92,3)	0,91 [0,79; 1,04]	RD = -0,09 [-0,21; 0,03]	bd
≥3 stopnia	13/55 (23,6)	11/52 (21,2)	1,12 [0,55; 2,27]	RD = 0,02 [-0,13; 0,18]	bd
SAE	10/55 (18,2)	4/52 (7,7)	2,36 [0,79; 7,07]	RD = 0,10 [-0,02; 0,23]	bd
Zgon	1/55 (1,8)	1/52 (1,9)	0,95 [0,06; 14,73]	RD = -0,001 [-0,05; 0,05]	bd
ZN prowadzące do przerwania terapii	5/55 (9,1)	3/52 (5,8)	1,58 [0,40; 6,26]	RD = 0,03 [-0,07; 0,13]	bd
ZN prowadzące do redukcji dawki lub chwilowego przerwania leczenia	11/55 (20,0)	16/52 (30,8)	0,65 [0,33; 1,27]	RD = -0,11 [-0,27; 0,06]	bd

NS – nieistotne statystycznie.

a) Obliczenia własne wnioskodawcy.

Tabela 64. TEAE szczegółowe dla porównania MMB vs RUX w 24. tyg. badania w populacji JAK-naive (SIMPLIFY-1)

Punkt końcowy	MMB	RUX	MMB vs RUX		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT/NNH/RD [95% CI] ^a	p
Anemia	31/214 (14,5)	81/216 (37,5)	0,39 [0,27; 0,56]	NNT = 5 [4; 7]	bd
Anemia ≥ 3 st.	13/214 (6,1)	49/216 (22,7)	0,27 [0,15; 0,48]	NNT = 7 [5; 10]	bd

Punkt końcowy	MMB	RUX	MMB vs RUX		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT/NNH/RD [95% CI] ^a	p
Biegunka	39/214 (18,2)	43/216 (19,9)	0,92 [0,62; 1,35]	RD = -0,02 [-0,09; 0,06]	bd
Trombocytopenia	40/214 (18,7)	63/216 (29,2)	0,64 [0,45; 0,91]	NNT = 10 [6; 41]	bd
Trombocytopenia ≥ 3 st.	15/214 (7,0)	10/216 (4,6)	1,51 [0,70; 3,29]	RD = 0,02 [-0,02; 0,07]	bd
Neutropenia	9/214 (4,2)	14/216 (6,5)	0,65 [0,29; 1,47]	RD = -0,02 [-0,07; 0,02]	bd
Neutropenia ≥ 3 st.	6/214 (2,8)	10/216 (4,6)	0,61 [0,22; 1,64]	RD = -0,02 [-0,05; 0,02]	bd
Niedociśnienie	19/214 (8,9)	1/216 (<1)	19,18 [2,59; 141,98]	NNH = 11 [8; 22]	bd
Nadciśnienie	9/214 (4,2)	20/216 (9,3)	0,45 [0,21; 0,97]	NNT = 20 [11; 291]	bd
Kaszel	18/214 (8,4)	17/216 (7,9)	1,07 [0,57; 2,02]	RD = 0,01 [-0,05; 0,06]	bd
Duszność	19/214 (8,9)	17/216 (7,9)	1,13 [0,60; 2,11]	RD = 0,01 [-0,04; 0,06]	bd
Nudności	34/214 (15,9)	8/216 (3,7)	4,29 [2,03; 9,05]	NNH = 8 [5; 14]	bd
Zaparcia	21/214 (9,8)	15/216 (6,9)	1,41 [0,75; 2,67]	RD = 0,03 [-0,02; 0,08]	bd
Zmęczenie	31/214 (14,5)	26/216 (12,0)	1,20 [0,74; 1,96]	RD = 0,02 [-0,04; 0,09]	bd
Ból głowy	38/214 (17,8)	43/216 (19,9)	0,87 [0,58; 1,29]	RD = -0,03 [-0,10; 0,05]	bd
Neuropatia obwodowa ^b	22/214 (10,3)	10/216 (4,6)	2,22 [1,08; 4,58]	NNH = 17 [9; 140]	bd
Neuropatia obwodowa typu czuciowego	20/214 (9,3)	12/216 (5,5)	1,68 [0,84; 3,35]	RD = 0,04 [-0,01; 0,09]	bd
Transformacja w ostrą białaczkę szpikową	1/214 (0,5)	2/216 (0,9)	0,50 [0,05; 5,52]	RD = -0,005 [-0,02; 0,01]	NS
Zawroty głowy	34/214 (15,9)	25/216 (11,6)	1,37 [0,85; 2,22]	RD = 0,04 [-0,02; 0,11]	bd
Ból brzucha	22/214 (10,3)	25/216 (11,6)	0,89 [0,52; 1,53]	RD = -0,01 [-0,07; 0,05]	bd
Gorączka	14/214 (6,5)	17/216 (7,9)	0,83 [0,42; 1,64]	RD = -0,01 [-0,06; 0,04]	bd

NS – nieistotnie statystycznie

a) Obliczenia własne wnioskodawcy; b) dane z publikacji Mesa 2017, obejmują dwóch pacjentów w grupie MMB i 1 pacjenta w grupie RUX z neuropatią obwodową na początku badania. Zaobserwowano rozbieżność z wartościami prezentowanymi w aktualniejszej analizie (Gupta 2024), gdzie prezentowano wyższą liczbę zdarzeń w grupie RUX.

Wyniki fazy przedłużonej

W grupie pacjentów zmieniających terapię z RUX na MMB anemia ≥ 3 st. wystąpiła u 3% pacjentów, natomiast trombocytopenia u 2% pacjentów. Nie zaobserwowano żadnego przypadku zespołu odstawienia RUX, zdefiniowanego jako ostry nawrót objawów lub powiększenie śledziony, pogorszenie cytopenii lub dekompensacja hemodynamiczna w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej i wstrząs.

Tabela 65. Zdarzenia niepożądane (częstotliwość ≥5% oraz anemia), które wystąpiły w ciągu 2 tyg. od rozpoczęcia fazy przedłużonej badania SIMPLIFY-1 w populacji JAK-naive

Punkt końcowy	RUX→MMB (N=197), n (%)	MMB→MMB (N=171), n (%)
AE ogólne		
Ogółem	88 (44,7)	49 (28,7)
≥ 3 st.	19 (9,6)	6 (3,5)
AE szczegółowe		
Nudności	14 (7,1)	3 (1,8)
Biegunka	12 (6,1)	3 (1,8)
Zmęczenie	12 (6,1)	1 (0,6)

Punkt końcowy	RUX→MMB (N=197), n (%)	MMB→MMB (N=171), n (%)
Anemia	8 (4,1)	4 (2,3)
Anemia ≥ 3 st.	6 (3,0)	3 (1,8)

ii. MMB z FED – porównanie pośrednie

Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa MMB i FED wskazuje, iż w grupie przyjmującej MMB niższy był odsetek pacjentów raportujących zdarzenia niepożądane wszystkich kategorii, a różnice wynoszące ok. 20 pp. lub więcej, odnotowano w przypadku AE ≥3 st., anemii (ogółem i ≥3 st.), trombocytopenii, neutropenii, biegunki oraz nudności.

Tabela 66. Zestawienie wyników dotyczących profilu bezpieczeństwa dla MMB i FED w populacji JAK-naive w 24. tyg. badań

Punkt końcowy	SIMPLIFY-1, n/N (%)	JAKARTA, n/N (%)
	MMB	FED 400 mg
AE ogólne		
Ogółem	198/214 (92,5)	96/96 (100)
≥3 st.	77/214 (36,0)	52/96 (54,2)
SAE	49/214 (22,9)	26/96 (27,1)
Zgon	7/214 (3,3)	4/96 (4,2) ^a
Prowadzące do przerwania terapii	27/214 (12,6)	13/96 (13,5)
Prowadzące do utraty z badania	19/215 (8,8)	13/96 (13,5)
Szczegółowe		
Anemia	31/214 (14,5)	59/96 (61,5)
Anemia ≥3 st.	13/214 (6,1)	41/96 (42,7)
Biegunka	39/214 (18,2)	63/96 (65,6)
Trombocytopenia	40/214 (18,7)	60/96 (62,5)
Trombocytopenia ≥ 3 stopnia	15/214 (7,0)	16/96 (16,7)
Neutropenia	9/214 (4,2)	27/96 (28,1)
Neutropenia ≥ 3 stopnia	6/214 (2,8)	8/96 (8,3)
Duszność	19/214 (8,9)	8/96 (8,3)
Zaparcia	21/214 (9,8)	10/96 (10,4)
Nudności	34/214 (15,9)	61/96 (63,5)
Zmęczenie	31/214 (14,5)	15/96 (19,8)
Transformacja w ostrą białaczkę szpikową	1/214 (0,5)	1/96 (1,0)
Ból brzucha	22/214 (10,3)	14/96 (14,6)

a) 1 zgon związany z AE; b) 4 zgony związane z AE.

b. Populacja JAK-exp

W przypadku populacji uprzednio stosującej JAK, wnioskodawca nie przedstawił badań bezpośrednio porównujących MMB z komparatorem (FED). Natomiast ze względu na brak możliwości porównania pośredniego metodą ilościową z komparatorem, wnioskodawca dokonał jedynie zestawienia jakościowego wyników badań dla MMB oraz FED.

Jako dowody wnioskodawca zamieścił natomiast dodatkowo wyniki porównań z innymi niż komparator opcjami leczniczymi: wyniki badania RCT porównującego MMB z BAT (SIMPLIFY-2) oraz badania RCT przeprowadzonego wśród pacjentów z anemią, porównującego MMB z DAN (MOMENTUM).

i. MMB vs BAT – porównanie bezpośrednie

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania AE ogółem, AE związanych z leczeniem, SAE, zgonów czy działań niepożądanych prowadzących do redukcji dawki pomiędzy grupami. Wyższe ryzyko występowania AE stopnia ≥ 3 oraz przerwania terapii z powodu AE zaobserwowano w grupie pacjentów przyjmujących MMB. Należy zaznaczyć, że raportowanie przypadków przerwania terapii w grupie BAT było niespójne, gdyż zmiany w leczeniu lub zamierzone niestosowanie terapii były dopuszczalnymi opcjami w tej grupie pacjentów.

Szczegółowa analiza profilu bezpieczeństwa wskazuje, że w grupie pacjentów przyjmujących MMB istotnie wyższe było ryzyko biegunki oraz neuropatii obwodowej, natomiast istotnie niższe ryzyko bólu kości. Nie zaobserwowano natomiast różnic pomiędzy grupami w częstości występowania kluczowych działań niepożądanych, czyli anemii, trombocytopenii, neuropatii obwodowej czy transformacji w ostrą białaczkę szpikową.

Tabela 68. TEAE szczegółowe dla porównania MMB vs BAT w 24 tyg. badania w populacji JAK-exp (SIMPLIFY-2)

Punkt końcowy	MMB	BAT	MMB vs BAT		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT/NNH/RD [95% CI] ^a	p
Anemia	18/104 (17,3)	8/52 (15,4)	1,13 [0,41; 3,07]	RD = 0,02 [-0,14; 0,18]	bd
Anemia ≥ 3 stopnia	14/104 (13,5)	7/52 (13,5)	1,00 [0,43; 2,33]	RD = 0,0 [-0,11; 0,11]	bd
Biegunka	34/104 (32,7)	8/52 (15,4)	2,13 [1,06; 4,26]	NNH = 5 [3; 25]	bd
Kaszel	18/104 (17,3)	6/52 (11,5)	1,50 [0,48; 4,66]	RD = 0,06 [-0,09; 0,21]	bd
Astenia	20/104 (19,2)	11/52 (21,2)	0,91 [0,38; 2,15]	RD = -0,02 [-0,20; 0,16]	bd
Trombocytopenia	13/104 (12,5)	6/52 (11,5)	1,08 [0,33; 3,57]	RD = 0,01 [-0,13; 0,15]	bd
Nudności	20/104 (19,2)	5/52 (9,6)	2,00 [0,60; 6,72]	RD = 0,10 [-0,05; 0,24]	bd
Zmęczenie	16/104 (15,4)	10/52 (19,2)	0,80 [0,31; 2,05]	RD = -0,04 [-0,21; 0,13]	bd
Ból głowy	16/104 (15,4)	3/52 (5,8)	2,67 [0,56; 12,70]	RD = 0,10 [-0,03; 0,22]	bd
Neuropatia obwodowa	11/104 (10,6)	0/52 (0)	11,61 [0,70; 193,24]	NNH = 9 [5; 25]	bd
Transformacja w ostrą białaczkę szpikową	3/104 (2,9)	1/52 (1,9)	1,50 [0,08; 28,43]	RD = 0,01 [-0,06; 0,07]	bd
Zawroty głowy	16/104 (15,4)	4/52 (7,7)	2,00 [0,51; 7,89]	RD = 0,08 [-0,05; 0,21]	bd
Ból brzucha	16/104 (15,4)	8/52 (15,4)	1,00 [0,36; 2,79]	RD = 0,00 [-0,16; 0,16]	bd
Świąd	13/104 (12,5)	4/52 (7,7)	1,63 [0,40; 6,63]	RD = 0,05 [-0,08; 0,17]	bd
Gorączka	15/104 (14,4)	4/52 (7,7)	1,87 [0,47; 7,47]	RD = 0,07 [-0,06; 0,20]	bd
Duszność	13/104 (12,5)	7/52 (13,5)	0,93 [0,30; 2,86]	RD = -0,01 [-0,16; 0,14]	bd
Zaparcia	12/104 (11,5)	2/52 (3,8)	3,00 [0,44; 20,42]	RD = 0,08 [-0,03; 0,18]	bd
Zakażenie dróg moczowych	11/104 (10,6)	4/52 (7,7)	1,38 [0,33; 5,80]	RD = 0,03 [-0,09; 0,15]	bd
Obrzęk obwodowy	10/104 (9,6)	6/52 (11,5)	0,83 [0,24; 2,93]	RD = -0,02 [-0,16; 0,12]	bd
Krwawienie z nosa	8/104 (7,7)	6/52 (11,5)	0,67 [0,18; 2,50]	RD = -0,04 [-0,17; 0,09]	bd
Ból kości	2/104 (1,9)	6/52 (11,5)	0,17 [0,03; 0,80]	NNT = 11 [6; 186]	bd

a) Obliczenia własne wnioskodawcy.

Analiza w podgrupach względem wyjściowego poziomu Hb nie wykazała nowych ani nieoczekiwanych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Profil bezpieczeństwa zaobserwowany w podgrupach był zasadniczo spójny z populacją ogólną.

Tabela 67. TEAE ogółem (częstotliwość $\geq 5\%$) dla porównania MMB vs BAT w 24 tyg. badania w populacji JAK-exp (SIMPLIFY-2)

Punkt końcowy	MMB	BAT	MMB vs BAT		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT/NNH/RD [95% CI] ^a	p
Ogółem	101/104 (97,1)	46/52 (88,5)	1,10 [0,99; 1,22]	RD = 0,09 [-0,01; 0,18]	bd
≥ 3 stopnia	62/104 (59,6)	20/52 (38,5)	1,55 [1,06; 2,26]	NNH = 4 [2; 20]	bd
SAE	36/104 (34,6)	12/52 (23,1)	1,50 [0,85; 2,63]	RD = 0,12 [-0,03; 0,26]	bd
Zgon	8/104 (7,7) ^b	5/52 (9,6) ^c	0,80 [0,28; 2,32]	RD = -0,02 [-0,11; 0,08]	bd
Prowadzące do przerwania terapii	22/104 (21,2)	1/52 (1,9)	11,00 [1,52; 79,37]	NNH = 5 [3; 9]	bd
Związane z leczeniem	101/104 (97,1)	46/52 (88,5)	1,10 [0,99; 1,22]	RD = 0,09 [-0,01; 0,18]	bd
Prowadzące do utraty z badania	14/104 (13,5)	0/52 (0)	14,64 [0,89; 240,67]	NNH = 7 [4; 15]	bd
Prowadzące do redukcji dawki lub chwilowego przerwania leczenia	17/104 (16,3)	9/52 (17,3)	0,94 [0,36; 2,49]	RD = -0,01 [-0,17; 0,15]	bd

a) Obliczenia własne wnioskodawcy; b) W tym 6 zgonów związanych z AE; c) W tym 4 zgony związane z AE.

Tabela 68. TEAE szczegółowe dla porównania MMB vs BAT w 24 tyg. badania w populacji JAK-exp (SIMPLIFY-2)

Punkt końcowy	MMB	BAT	MMB vs BAT		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT/NNH/RD [95% CI] ^a	p
Anemia	18/104 (17,3)	8/52 (15,4)	1,13 [0,41; 3,07]	RD = 0,02 [-0,14; 0,18]	bd
Anemia ≥ 3 stopnia	14/104 (13,5)	7/52 (13,5)	1,00 [0,43; 2,33]	RD = 0,0 [-0,11; 0,11]	bd
Biegunka	34/104 (32,7)	8/52 (15,4)	2,13 [1,06; 4,26]	NNH = 5 [3; 25]	bd
Kaszel	18/104 (17,3)	6/52 (11,5)	1,50 [0,48; 4,66]	RD = 0,06 [-0,09; 0,21]	bd
Astenia	20/104 (19,2)	11/52 (21,2)	0,91 [0,38; 2,15]	RD = -0,02 [-0,20; 0,16]	bd
Trombocytopenia	13/104 (12,5)	6/52 (11,5)	1,08 [0,33; 3,57]	RD = 0,01 [-0,13; 0,15]	bd
Nudności	20/104 (19,2)	5/52 (9,6)	2,00 [0,60; 6,72]	RD = 0,10 [-0,05; 0,24]	bd
Zmęczenie	16/104 (15,4)	10/52 (19,2)	0,80 [0,31; 2,05]	RD = -0,04 [-0,21; 0,13]	bd
Ból głowy	16/104 (15,4)	3/52 (5,8)	2,67 [0,56; 12,70]	RD = 0,10 [-0,03; 0,22]	bd
Neuropatia obwodowa	11/104 (10,6)	0/52 (0)	11,61 [0,70; 193,24]	NNH = 9 [5; 25]	bd
Transformacja w ostrą białaczkę szpikową	3/104 (2,9)	1/52 (1,9)	1,50 [0,08; 28,43]	RD = 0,01 [-0,06; 0,07]	bd
Zawroty głowy	16/104 (15,4)	4/52 (7,7)	2,00 [0,51; 7,89]	RD = 0,08 [-0,05; 0,21]	bd
Ból brzucha	16/104 (15,4)	8/52 (15,4)	1,00 [0,36; 2,79]	RD = 0,00 [-0,16; 0,16]	bd
Świąd	13/104 (12,5)	4/52 (7,7)	1,63 [0,40; 6,63]	RD = 0,05 [-0,08; 0,17]	bd
Gorączka	15/104 (14,4)	4/52 (7,7)	1,87 [0,47; 7,47]	RD = 0,07 [-0,06; 0,20]	bd
Duszność	13/104 (12,5)	7/52 (13,5)	0,93 [0,30; 2,86]	RD = -0,01 [-0,16; 0,14]	bd
Zaparcia	12/104 (11,5)	2/52 (3,8)	3,00 [0,44; 20,42]	RD = 0,08 [-0,03; 0,18]	bd
Zakażenie dróg moczowych	11/104 (10,6)	4/52 (7,7)	1,38 [0,33; 5,80]	RD = 0,03 [-0,09; 0,15]	bd
Obrzęk obwodowy	10/104 (9,6)	6/52 (11,5)	0,83 [0,24; 2,93]	RD = -0,02 [-0,16; 0,12]	bd
Krwawienie z nosa	8/104 (7,7)	6/52 (11,5)	0,67 [0,18; 2,50]	RD = -0,04 [-0,17; 0,09]	bd
Ból kości	2/104 (1,9)	6/52 (11,5)	0,17 [0,03; 0,80]	NNT = 11 [6; 186]	bd

a) Obliczenia własne wnioskodawcy.

Tabela 69. TEAE dla porównania MMB vs BAT w populacji JAK-exp w 24 tyg. badania SIMPLIFY-2 – analiza w podgrupie pacjentów z anemią oraz pacjentów zależnych od transfuzji

Punkt końcowy	MMB	BAT	MMB vs BAT		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT/NNH/RD [95% CI] ^a	p
Podgrupa pacjentów z umiarkowaną lub ciężką anemią (stężenie Hb <10 g/dl)					
Ogółem	66/66 (100)	35/39 (89,7)	1,12 [0,9996; 1,25]	NNH = 9 [4; 3085]	bd
≥3 stopnia	40/66 (60,6)	18/39 (46,2)	1,31 [0,89; 1,94]	RD = 0,14 [-0,05; 0,34]	bd
SAE ^b	23/66 (34,8)	9/39 (23,1)	1,51 [0,78; 2,93]	RD = 0,12 [-0,06; 0,29]	bd
Zgon	4/66 (6,1)	4/39 (10,3)	0,59 [0,16; 2,23]	RD = -0,04 [-0,15; 0,07]	bd
Związane z leczeniem	49/66 (74,2)	15/39 (38,5)	1,93 [1,27; 2,94]	NNH = 2 [1; 5]	bd
Prowadzące do przerwania terapii ^c	14/66 (21,2)	1/39 (2,6)	8,27 [1,13; 60,50]	NNH = 5 [3; 13]	bd
Prowadzące do redukcji dawki lub chwilowego przerwania leczenia	9/66 (13,6)	8/39 (20,5)	0,66 [0,28; 1,58]	RD = -0,07 [-0,22; 0,08]	bd
Podgrupa pacjentów zależnych od transfuzji					
Ogółem	71/72 (99)	30/33 (91)	1,08 [0,97; 1,21]	RD = 0,08 [-0,2; 0,18]	bd
≥3 stopnia	45/72 (63)	14/33 (42)	1,47 [0,95; 2,28]	RD = 0,20 [-0,002; 0,40]	bd
SAE ^d	27/72 (38)	8/33 (24)	1,55 [0,79; 3,03]	RD = 0,13 [-0,05; 0,32]	bd
Zgon	5/72 (7)	3/33 (9)	0,76 [0,19; 3,01]	RD = -0,02 [-0,14; 0,09]	bd
Związane z leczeniem	52/72 (72)	11/33 (33)	2,17 [1,31; 3,58]	NNH = 2 [1; 5]	bd
Prowadzące do przerwania terapii ^c	17/72 (24)	1/33 (3)	7,79 [1,08; 56,11]	NNH = 4 [3; 10]	bd
Prowadzące do redukcji dawki lub chwilowego przerwania leczenia	9/72 (13)	6/33 (18)	0,69 [0,27; 1,77]	RD = -0,06 [-0,21; 0,10]	bd

a) Obliczenia własne wnioskodawcy; b) W tym 7 (10,6) SAE związanych z leczeniem MMB oraz 2 (5,1) SAE związanych z leczeniem BAT c) przerwanie terapii BAT, zgłaszane niekonsekwentnie, ponieważ zmiany w terapii lub celowy brak terapii były dopuszczalnymi opcjami dla tej grupy terapeutycznej; d) W tym 9 (12,5) SAE związanych z leczeniem MMB oraz 1 (3,0) SAE związanych z leczeniem BAT

Tabela 70. Wyniki analizy bezpieczeństwa fazy przedłużonej badania SIMPLIFY-2 w populacji JAK-exp

Punkt końcowy	OI, mediana [mies.]	N pacjentów	n (%)
AE ogólne			
Ogółem	10	144	142 (98,6)
≥3 st.	10	144	9 (6,3)
AE szczegółowe			
Biegunka	10	144	53 (36,8)
Kaszel	10	144	39 (27,1)
Anemia	10	144	38 (26,4)
Anemia ≥3 stopnia	10	144	34 (23,6)
Astenia	10	144	36 (25,0)
Trombocytopenia	10	144	35 (24,3)
Nudności	10	144	33 (22,9)
Zmęczenie	10	144	30 (20,8)
Ból głowy	10	144	25 (17,4)
Neuropatia obwodowa	10	144	20 (13,9)

ii. MMB vs DAN – porównanie bezpośrednie

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy MMB a DAN pod względem ryzyka występowania AE ogółem, SAE, zgonów czy AE prowadzących do przerwania terapii, jak i poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

Tabela 71. TEAE ogółem dla porównania MMB vs DAN w 24 tyg. badania w populacji JAK-exp (MOMENTUM)

Punkt końcowy	MMB	DAN	MMB vs DAN		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT/NNH/RD [95% CI] ^a	p
Ogółem	122/130 (93,8)	62/65 (95,4)	0,98 [0,90; 1,08]	RD = -0,02 [-0,10; 0,07]	bd
≥3 stopnia	70/130 (53,8)	42/65 (64,6)	0,83 [0,61; 1,14]	RD = -0,11 [-0,30; 0,08]	bd
SAE	45/130 (34,6)	26/65 (40,0)	0,87 [0,53; 1,43]	RD = -0,05 [-0,24; 0,14]	bd
Zgon	25/130 (19,2)	16/65 (24,6)	0,78 [0,38; 1,61]	RD = -0,05 [-0,22; 0,11]	bd
AE prowadzące do zgonu	16/130 (12,3)	11/65 (16,9)	0,73 [0,29; 1,84]	RD = -0,05 [-0,19; 0,09]	bd
Prowadzące do przerwania terapii	23/130 (17,7)	15/65 (23,1)	0,77 [0,36; 1,64]	RD = -0,05 [-0,21; 0,11]	bd
Związane z leczeniem	75/130 (57,7)	29/65 (44,6)	1,29 [0,86; 1,94]	RD = 0,13 [-0,06; 0,32]	bd
Prowadzące do utraty z badania	16/130 (12,3)	11/65 (16,9)	0,73 [0,29; 1,84]	RD = -0,05 [-0,19; 0,09]	bd
Prowadzące do redukcji dawki lub chwilowego przerwania leczenia	44/130 (33,8)	19/65 (29,2)	1,16 [0,64; 2,09]	RD = 0,05 [-0,13; 0,23]	bd

a) Obliczenia własne wnioskodawcy

Tabela 72. TEAE szczegółowe (częstotliwość ≥5%) dla porównania MMB vs DAN w 24 tyg. badania w populacji JAK-exp (MOMENTUM)

Punkt końcowy	MMB	DAN	MMB vs DAN		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT/NNH/RD [95% CI] ^a	p
Anemia ^b	129/130 (99,2)	65/65 (100,0)	1,00 [0,96; 1,03]	RD = -0,01 [-0,04; 0,03]	bd
Anemia ≥3 stopnia	79/130 (60,8)	49/65 (75,4)	0,81 [0,62; 1,04]	RD = -0,15 [-0,32; 0,03]	bd
Biegunka	29/130 (22,3)	6/65 (9,2)	2,42 [0,81; 7,17]	RD = 0,13 [-0,00; 0,26]	bd
Astenia	17/130 (13,1)	6/65 (9,2)	1,42 [0,44; 4,51]	RD = 0,04 [-0,08; 0,16]	bd
Trombocytopenia ^b	99/130 (76,2)	40/65 (61,5)	1,24 [0,93; 1,64]	RD = 0,15 [-0,04; 0,33]	bd
Nudności	21/130 (16,2)	6/65 (9,2)	1,75 [0,57; 5,40]	RD = 0,07 [-0,06; 0,19]	bd
Zmęczenie	8/130 (6,2)	7/65 (10,8)	0,57 [0,16; 2,04]	RD = -0,05 [-0,16; 0,07]	bd
Transformacja w ostrą białaczkę szpikową	3/130 (2,3)	4/65 (6,2)	0,38 [0,05; 2,58]	RD = -0,04 [-0,12; 0,05]	bd
Świąd	14/130 (10,8)	7/65 (10,8)	1,00 [0,32; 3,08]	RD = 0,00 [-0,12; 0,12]	bd
Neutropenia ^b	54/130 (41,5)	23/65 (35,4)	1,17 [0,71; 1,95]	RD = 0,06 [-0,13; 0,25]	bd
Utrata wagi	14/130 (10,8)	4/65 (6,2)	1,75 [0,43; 7,15]	RD = 0,05 [-0,06; 0,15]	bd

a) Obliczenia własne wnioskodawcy; b) AE hematologiczne określone są na podstawie wyników badań laboratoryjnych. Dane dotyczą zdarzeń o najgorszym stopniu nasilenia podczas 24-tyg. fazy randomizowanej, niezależnie od tego czy stopień ten stanowił zmianę w stosunku do wartości wyjściowej.

Wyniki fazy przedłużonej

Profil bezpieczeństwa oceniany w fazie przedłużonej badania był spójny z obserwowanym w fazie randomizowanej. Zdarzenia niepożądane obserwowane w całym okresie badania występowały z porównywalną częstością. Zmiana terapii z DAN na MMB oraz kontynuacja terapii MMB były dobrze tolerowane przez pacjentów, a odsetek zdarzeń niepożądanych nie przekraczał 15% w którejkolwiek z grup. Najczęściej występującymi AE ≥3 stopnia w grupie DAN→MMB była trombocytopenia (15%), natomiast w grupie kontynuującej MMB trombocytopenia (9%), anemia (9%) i neutropenia (5%).

Tabela 73. Wyniki profilu bezpieczeństwa MMB w całym okresie badania MOMENTUM w populacji JAK-exp

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MMB → MMB (N=93), n (%)	DAN → MMB (N=41), n (%)
Ogółem	24/48	92 (99)	39 (95)
≥3 stopnia	24/48	56 (60)	27 (66)
SAE	24/48	38 (41)	16 (39)
AE prowadzące do zgonu	24/48	10 (11)	4 (10)
Prowadzące do przerwania terapii	24/48	18 (19)	5 (12)

Tabela 74. Zdarzenia niepożądane (TEAE) szczegółowe w 48 tyg. w fazie przedłużonej badania MOMENTUM w populacji JAK-exp

Punkt końcowy	MMB → MMB (N=93), n (%)	DAN → MMB (N=41), n (%)
AE występujące u ≥5% pacjentów w którejkolwiek z grup		
Biegunka	13 (14,0)	5 (12,2)
Gorączka	13 (14,0)	3 (7,3)
Astenia	11 (11,8)	0 (0)
Trombocytopenia	13 (14,0)	7 (17,1)
Trombocytopenia ≥3 stopnia	8 (8,6)	6 (14,6)
Anemia	10 (10,8)	3 (7,3)
Anemia ≥3 stopnia	8 (8,6)	1 (2,4)
Utrata wagi	7 (7,5)	6 (14,6)
Duszność	7 (7,5)	0 (0)
Wzrost stężenia kreatyniny	6 (6,5)	4 (10,0)
Świąd	6 (6,5)	1 (2,4)
COVID-19	6 (6,5)	0 (0)
Zmęczenie	5 (5,4)	3 (7,3)
Neutropenia	5 (5,4)	2 (4,9)
Neutropenia ≥3 stopnia	5 (5,4)	0 (0)
Zakażenie układu moczowego	5 (5,4)	1 (2,4)
Nadciśnienie	3 (3,2)	5 (12,2)
Ostre uszkodzenie nerek	3 (3,2)	3 (7,3)
Hiperkaliemia	2 (2,2)	3 (7,3)
AE szczególnego zainteresowania		
Transformacja w ostrą białaczkę szpikową	0 (0)	1 (2,4)
COVID-19 (pneumonia)	4 (4,3)	0 (0)

iii. MMB vs FED – porównanie pośrednie (zestawienie jakościowe)

Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa MMB i FED wskazuje, iż w grupie przyjmującej MMB numerycznie niższy był odsetek pacjentów z AE prowadzącymi do redukcji dawki/ chwilowego przerwania leczenia oraz AE żołądkowo-jelitowych (nudności, biegunka, zaparcia) niż grupie leczonej FED. W grupie leczonej MMB w ramach badania SIMPLIFY-2 odsetek chorych z anemią (w tym anemią stopnia ≥3) oraz trombocytopenią był numerycznie niższy niż w grupie leczonej FED w ramach badań JAKARTA-2 i FREEDOM. Z kolei u pacjentów leczonych MMB w badaniu MOMENTUM odsetki pacjentów z anemią oraz trombocytopenią były bardzo wysokie, przy czym obecność anemii stanowiła kryterium włączenia do badania MOMENTUM.

Tabela 75. Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa dla MMB i FED w 24 tyg. badań w populacji JAK-exp

Punkt końcowy	MMB, n/N (%)		FED, n/N (%)			
	SIMPLIFY-2	MOMENTUM	JAKARTA-2		FREEDOM	FREEDOM-2
			Populacja ITT	Kohorta o rygor. kryteriach		
AE ogólne						
Ogółem	101/104 (97,1)	122/130 (93,8)	97/97 (100)	79/79 (100)	38/38 (100)	132/134 (99,0)
≥ 3 stopnia	62/104 (59,6)	70/130 (53,8)	61/97 (62,9)	bd	28/38 (73,7)	bd
Związane z leczeniem	101/104 (97,1)	75/130 (57,7)	bd	bd	34/38 (89,5)	109/134 (81,3)
SAE	36/104 (34,6)	45/130 (34,6)	33/97 (34,0) ^a	bd	9/38 (23,7)	44/134 (32,8)
Zgony	8/104 (7,7) ^b	25/130 (19,2)	7/97 (7,2) ^b	bd	2/38 (5,3)	6/134 (4,5) ^d
Prowadzące do przerwania terapii	22/104 (21,2)	23/130 (17,7)	19/97 (16,6) ^c	bd	bd	13/134 (9,7)
Prowadzące do redukcji dawki / przerwania leczenia	17/104 (16,3)	44/130 (33,8)	bd	bd	bd	70/134 (52,2)
Prowadzące do utraty z badania	14/104 (13,5)	16/130 (12,3)	18/97 (18,6)	bd	bd	bd
AE szczegółowe						
Anemia	18/104 (17,3)	129/130 (99,2)	47/97 (48,5)	44/79 (55,7)	23/38 (60,5)	bd
Anemia ≥ 3 stopnia	14/104 (13,5)	79/130 (60,8)	37/97 (38,1)	35/79 (44,3)	15/38 (39,5)	bd
Trombocytopenia	13/104 (12,5)	99/130 (76,2)	26/97 (26,8)	21/79 (26,6)	13/38 (34,2)	bd
Biegunka	34/104 (32,7)	29/130 (22,3)	60/97 (61,9)	51/79 (64,6)	15/38 (39,5)	bd
Nudności	20/104 (19,2)	21/130 (16,2)	54/97 (55,7)	42/79 (53,2)	15/38 (39,5)	bd
Zaparcia	12/104 (11,5)	11/130 (8,5)	20/97 (20,6)	17/79 (21,5)	19/38 (50,0)	bd
Świąd	13/104 (12,5)	14/130 (10,8)	16/97 (16,5)	14/79 (17,7)	9/38 (23,7)	bd
Zmęczenie	16/104 (15,4)	8/130 (6,2)	15/97 (15,5)	11/79 (13,9)	11/38 (28,9)	bd
Ból głowy	16/104 (15,4)	bd	13/97 (13,4)	10/79 (12,7)	bd	bd
Kaszel	18/104 (17,3)	9/130 (6,9)	13/97 (13,4)	12/79 (15,2)	bd	bd
Zawroty głowy	16/104 (15,4)	8/130 (6,2)	11/97 (11,3)	9/79 (11,4)	9/38 (23,7)	bd
Ból brzucha	16/104 (15,4)	10/130 (7,7)	12/97 (12,4)	9/79 (11,4)	7/38 (18,4)	bd
Transformacja do ostrej białaczki szpikowej	3/104 (2,9)	3/130 (2,3)	1/97 (1,0)	bd	bd	bd
Gorączka	15/104 (14,4)	12/130 (9,2)	11/97 (11,3)	7/79 (8,9)	bd	bd
Duszność	13/104 (12,5)	10/130 (7,7)	12/97 (12,4)	9/79 (11,4)	10/38 (26,3)	bd
Zakażenie dróg mocz.	11/104 (10,6)	bd	12/97 (12,4)	11/79 (13,9)	bd	bd
Astenia	20/104 (19,2)	17/130 (13,1)	11/97 (11,3)	10/79 (12,7)	bd	bd

a) U 11 pacjentów SAE związane z leczeniem; b) Wszystkie zgony związane z AE, w tym jeden zgon związany z progresją choroby; c) u 10 pacjentów związane z leczeniem; d) u 1 pacjenta zgon związany z leczeniem (ostre uszkodzenie nerek po 12 dniach terapii), u pozostałych 3 pacjentów nie odnotowano związku z terapią (progresja choroby, posocznica, niewydolność wielonarządowa oraz oddechowa związane z COVID-19).

c. Badanie RWE MoReLife - populacja łączna JAK-naive i JAK-exp

Dane dotyczące bezpieczeństwa MMB raportowano po okresie interwencji, którego mediana wynosiła 12 tyg. Wystąpienie co najmniej jednego TEAE raportowano u 78% pacjentów, przy czym większość zdarzeń miała charakter łagodny do umiarkowanego (TEAE st. 1 i 2). Konieczność przerwania terapii w wyniku TEAE odnotowano u 8% pacjentów (głównie trombocytopenia – 60% pacjentów). Zgon wystąpił u 2 pacjentów, w tym u jednego z powodu niekontrolowanej choroby mieloproliferacyjnej po 6 tyg. terapii oraz jednego w wyniku niewydolności serca, niezależnie od leczenia MMB i po zaprzestaniu jego stosowania.

Najczęściej raportowanymi TEAE była trombocytopenia (37% w tym trombocytopenia ≥ 3 st. u 25% pacjentów), zmęczenie (23%), biegunka (17%), wzrost kreatyniny (17%), ból brzucha (15%) oraz zawroty głowy (13%).

Tabela 76. TEAE raportowane dla MMB (częstotliwość $\geq 5\%$) stosowanego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (MoReLife)

Punkt końcowy	Okres interwencji [tyg.]	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń (%) ^a
TEAE ogólne			
Ogółem	16	60	46 (76,7)
Zgon	16	60	2 (3,3) ^b
Prowadzące do przerwania terapii	16	60	5 (8,3)
Prowadzące do redukcji dawki	16	60	7 (11,7) ^c
TEAE szczegółowe			
Trombocytopenia	16	60	22 (36,7)
Trombocytopenia ≥ 3 stopnia	16	60	15 (25,0)
Zmęczenie	16	60	14 (23,3)
Biegunka	16	60	10 (16,7)
Wzrost kreatyniny	16	60	10 (16,7)
Ból brzucha	16	60	9 (15,0)
Zawroty głowy	16	60	8 (13,3)
Nudności	16	60	7 (11,7)
Ból głowy	16	60	6 (10,0)
Infekcja	16	60	5 (8,3)
Neutropenia	16	60	3 (5,0)
Gorączka	16	60	3 (5,0)
Zakażenie dróg moczowych	16	60	3 (5,0)

a) obliczenia własne wnioskodawcy na podstawie odsetków zaraportowanych w badaniu; b) 1 pacjent zmarł z powodu niekontrolowanej choroby mieloproliferacyjnej po 6 tyg. leczenia oraz 1 pacjent w wyniku niewydolności serca, niezależnie od leczenia MMB po zaprzestaniu stosowania leku; c) w wyniku AE 2 pacjentów (3%) zredukowało dawkę do 150mg, a 5 pacjentów (8,3%) do dawki 100 mg.

d. Porównanie pośrednie (MAIC) Platzbecker 2023

Wyniki porównania pośredniego dokonane metodą MAIC wskazują, iż w populacji JAK-naive:

- w grupie MMB w porównaniu do grupy FED istotnie niższe było ryzyko wystąpienia AE ≥ 3 stopnia, SAE oraz SAE prowadzących do redukcji dawki lub chwilowego przerwania leczenia;
- w przypadku szczegółowych AE, w grupie pacjentów przyjmujących MMB obserwuje się istotnie niższe ryzyko wystąpienia anemii (ogółem i ≥ 3 stopnia), trombocytopenii (ogółem), bólu głowy (≥ 3 stopnia), biegunki oraz nudności.

W populacji JAK-exp:

- w grupie pacjentów przyjmujących MMB w porównaniu do FED, występuje istotnie niższe ryzyko wystąpienia AE prowadzących do przerwania terapii oraz redukcji dawki lub chwilowego przerwania leczenia;

- w przypadku szczegółowych AE, w grupie pacjentów przyjmujących MMB obserwuje się istotnie niższe ryzyko wystąpienia anemii (ogółem i ≥ 3 stopnia), bólu głowy (≥ 3 stopnia), biegunki oraz nudności.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Agencja odnalazła dodatkowe badania na etapie weryfikacji wymagań minimalnych dla analiz. Wnioskodawca uwzględnił wyniki dla części badań (pozostałe badania zostały ostatecznie wykluczone z AK wraz z podaniem odpowiedniego uzasadnienia) w ramach uzupełnienia analiz.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Najczęściej występujące działania niepożądane wg ChPL Omjjara

Ogólne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Omjjara, oceniane na podstawie trzech randomizowanych badań (MOMENTUM, SIMPLIFY-1 i SIMPLIFY-2): wśród pacjentów leczonych produktem leczniczym Omjjara w dawce 200 mg na dobę w randomizowanym okresie leczenia w badaniach klinicznych ($n = 448$) najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były biegunka (23%), małopłytkowość (21%), nudności (17%), ból głowy (13%), zawroty głowy (13%), zmęczenie (12%), astenia (11%), ból brzucha (11%) i kaszel (10%).

Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi (≥ 3 stopnia) była małopłytkowość (11%). Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do zaprzestania stosowania produktu leczniczego Omjjara była małopłytkowość (2%). Najczęstszym działaniem niepożądanym wymagającym zmniejszenia dawki i (lub) przerwania leczenia była małopłytkowość (7%).

Ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania wg ChPL Omjjara (wybrane)

Zakażenia

U pacjentów leczonych produktem Omjjara występowały zakażenia bakteryjne i wirusowe (w tym COVID-19), w tym ciężkie, i śmiertelne. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Omjjara u pacjentów z czynnym zakażeniem. Lekarze powinni uważnie obserwować pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Omjjara pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia (w tym między innymi gorączki, kaszlu, biegunki, wymiotów, nudności i bólu podczas oddawania moczu) i niezwłocznie rozpocząć odpowiednie leczenie.

Reaktywacja zapalenia wątroby typu B

U pacjentów z przewlekłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) przyjmujących inhibitory kinazy janusowej, w tym produkt leczniczy Omjjara, zgłaszano zwiększenie miana wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV-DNA titer) ze zwiększeniem lub bez zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej lub aminotransferazy asparaginianowej. Działanie produktu leczniczego Omjjara na replikację wirusa u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HBV nie jest znane. Pacjenci z przewlekłym zakażeniem HBV przyjmujących produkt leczniczy Omjjara powinni być leczeni i monitorowani zgodnie z klinicznymi wytycznymi dotyczącymi leczenia HBV.

Trombocytopenia i neutropenia

Podczas leczenia produktem leczniczym Omjjara u pacjentów obserwowano występowanie nowych przypadków ciężkiej małopłytkowości (stopnia ≥ 3 .) i neutropenii. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Omjjara należy wykonać pełną morfologię krwi, w tym liczbę płytek krwi. Następnie badania należy powtarzać okresowo w trakcie leczenia oraz w uzasadnionych klinicznie sytuacjach. Może być konieczne przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki.

Kontrola wątroby

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Omjjara należy wykonać badania oceniające czynność wątroby. Następnie badania należy powtarzać okresowo w trakcie leczenia oraz w uzasadnionych klinicznie sytuacjach.

W przypadku wystąpienia związanego z leczeniem zwiększenia aktywności AlAT, AspAT lub zwiększenia stężenia bilirubiny, może być konieczne przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki.

Poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE)

W dużym randomizowanym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną tofacytynib (inny inhibitor JAK) u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku 50 lat i starszych z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, zaobserwowano wyższy odsetek MACE, zdefiniowany jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem (ang. myocardial

infarction, MI) i udar mózgu niezakończony zgonem, wśród pacjentów otrzymujących tofacytynib w porównaniu z inhibitorami czynnika martwicy nowotworów (TNF).

Zgłaszano przypadki MACE u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Omjjara, jednak nie ustalono związku przyczynowego. U każdego pacjenta przed rozpoczęciem lub kontynuowaniem leczenia produktem Omjjara należy rozważyć związane z tym korzyści i ryzyko, szczególnie w przypadku pacjentów w wieku 65 lat i starszych, pacjentów będących obecnie lub w przeszłości wieloletnimi palaczami oraz u pacjentów z miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego lub innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego w wywiadzie.

Zakrzepica

W dużym randomizowanym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną tofacytynib (inny inhibitor JAK) u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku 50 lat i starszych z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, zaobserwowano większy odsetek, zależny od dawki, żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. venous thromboembolic events, VTE), w tym zakrzepicy żył głębokich (ang. deep venous thrombosis, DVT) i zatorowości płucnej (ang. pulmonary embolism, PE) wśród pacjentów otrzymujących tofacytynib w porównaniu z grupą otrzymującą inhibitory TNF.

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Omjjara zgłaszano przypadki DVT i PE. Nie ustalono jednak związku przyczynowego. Częstość występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z włóknieniem szpiku otrzymujących produkt leczniczy Omjjara w badaniu klinicznym i otrzymujących leczenie w grupie kontrolnej była podobna.

U każdego pacjenta przed rozpoczęciem lub kontynuowaniem leczenia produktem leczniczym Omjjara należy rozważyć związane z tym korzyści i ryzyko dla poszczególnych pacjentów, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. Pacjentów z objawami zakrzepicy należy niezwłocznie ocenić i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Komunikaty dot. bezpieczeństwa ze stron URPL, EMA, FDA

Na stronach EMA i URPL nie odnaleziono komunikatów i ostrzeżeń dotyczących innych zdarzeń niż wskazane w ChPL Omjjara. Na stronie FDA odnaleziono informacje nt. bezpieczeństwa w zakresie potencjalnego występowania zespołu odstawienia leku, jednak FDA jest w trakcie oceny podjęcia działań regulacyjnych w tym zakresie (FDA 2025).

4.3. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przedstawił wyniki przeglądu systematycznego z metaanaliza siecią Sureau 2021, do którego włączono m. in. badania SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2 oraz JAKARTA-1 (oraz badania dla pakrytynibu, który nie stanowi komparatora w niniejszym problemie decyzyjnym)

Wyniki metaanalizy wskazywały, iż w populacji JAK-naive, MMB oraz FED charakteryzowały się porównywalną skutecznością do RUX w przypadku zmniejszenia objętości śledziony. Nie wykazano jednak statystycznie istotnej różnicy między MMB, FED i RUX w odniesieniu do redukcji objętości śledziony.

Analizę przypadków anemii stopnia 3/4 podczas terapii inhibitorem JAK przeprowadzono w populacji łącznej (JAK-naive + JAK-exp). Metaanaliza wykazała istotnie mniej przypadków anemii stopnia 3/4 w przypadku MMB niż w przypadku RUX czy FED, ale nie wykazała żadnej statystycznie istotnej różnicy między RUX i FED.

Wyniki ww. metaanalizy można uznać za zbieżne z wynikami AK wnioskodawcy.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

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

Porównywane interwencje

Za komparator dla terapii mometotynibem przyjęto:

- w populacji z ryzykiem pośrednim-2 i wysokim:
 - chorzy wcześniej nieleczeni inhibitorami JAK: ruksolitynib (RUX), fedratynib (FED);
 - chorzy wcześniej leczeni inhibitorami JAK: fedratynib (FED);
- w populacji z ryzykiem pośrednim-1, wcześniej nieleczonych inhibitorami JAK - najlepsza dostępna terapia (BAT, ang. *best available therapy*).

Technika analityczna

Analizy zostały przedstawione z zastosowaniem następujących technik:

- analiza kosztów-użyteczności (CUA) – MMB vs RUX;
- analiza kosztów-konsekwencji (CCA) – MMB vs FED oraz MMB vs BAT.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent).

Horyzont czasowy

Uwzględniono dożywny horyzont czasowy analizy dla techniki CUA (ok. 30 lat), roczny dla porównania MMB vs FED oraz miesięczny dla porównania MMB vs BAT.

Przedstawiono dodatkowy scenariusz analizy CUA w horyzoncie 4-letnim.

Dyskontowanie

Przyjęto roczną stopę dyskontowania kosztów w wysokości 5% oraz stopę dyskontowania efektów zdrowotnych w wysokości 3,5% w modelu stosującym metodę CUA.

W pozostałych przypadkach nie uwzględniono dyskontowania efektów zdrowotnych i kosztów.

Model elektroniczny

Wnioskodawca dla celów oceny ekonomicznej wykorzystał model globalny oraz kalkulator stworzone *de novo* dla analizowanej technologii, które zbudowano w środowisku Microsoft Excel z użyciem narzędzi VBA (ang. *Visual Basic for Applications*) i zaadaptowano do warunków polskich.

Analiza kosztów użyteczności (CUA)

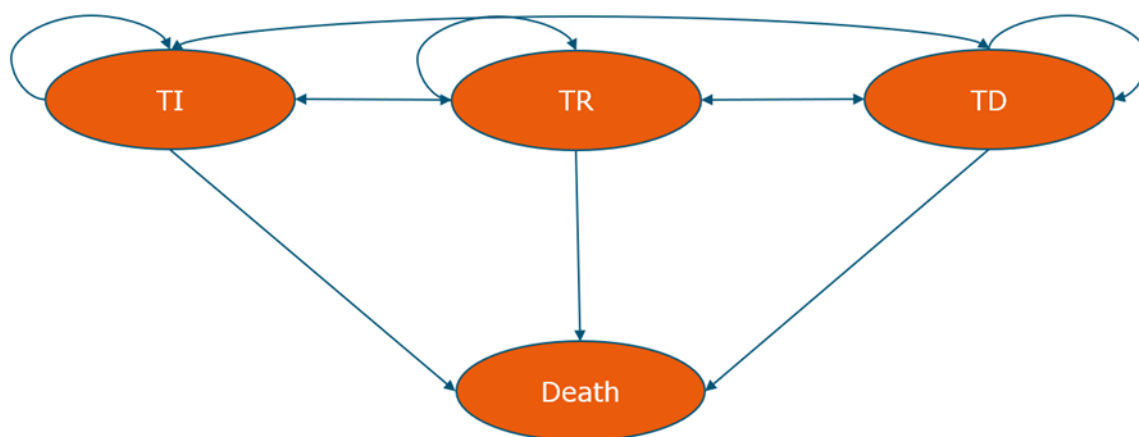
Do szacowania efektów zdrowotnych i kosztów w analizie kosztów użyteczności wykorzystano kohortowy model Markowa (dalej – model CUA), w którym efekty zdrowotne i koszty szacowane są na podstawie macierzy przejść pomiędzy stanami zdrowia związanymi z koniecznością przetoczenia krwinek czerwonych:

- niezależny od przetoczeń (TI, ang. *transfusion independent*) – brak RBCT i stężenie hemoglobiny powyżej 8 g/dL w 3 poprzednich cyklach (tj. w ciągu 12 tygodni);
- zależny od przetoczeń (TD, ang. *transfusion dependent*) – przetoczenie co najmniej 4 jednostek koncentratu krwinek czerwonych lub stężenie hemoglobiny poniżej 8 g/dL w 2 poprzednich cyklach (tj. w ciągu 8 tygodni);
- wymagający przetoczeń (TR, ang. *transfusion requiring*) – niespełniający kryteriów TI lub TD;
- zgon (stan pochłaniający).

Niezależnie od zdefiniowanych stanów zdrowia uwzględniono również możliwość wystąpienia przerwania leczenia (TTD, ang. *time-to-treatment discontinuation*) oraz zdarzeń niepożądanych.

Przebieg modelu rozpoczyna się od rozkładu chorych do kohort reprezentujących stany zdrowia. Następnie chorzy przechodzą między stanami zdrowia zgodnie z macierzą przejść określoną na podstawie liczby chorych w danym stanie zdrowia z badania *SIMPLIFY-1* do cyklu 6 (24 tyg.). W kolejnych cyklach (7+) w wariancie podstawowym analizy stosuje się podejście przesunięcia ostatniej obserwacji w przód (LOCF, ang. *last observation carried forward*) przyjmując uśrednioną macierz przejść dla cykli 5. i 6. Równolegle naliczane jest prawdopodobieństwo przerwania leczenia oraz prawdopodobieństwo zgonu.

Schemat modelu CUA wnioskodawcy przedstawiono na poniższym rysunku.



Rysunek 9. Schemat modelu Markowa wnioskodawcy (AE wnioskodawcy)

Efekt kliniczny, rozumiany jako QALY, szacowany jest głównie z uwzględnieniem:

- przebywania w stanach zależności od transfuzji krwi (lepszy stan skorelowany z lepszym przeżyciem);
- uniknięcie zdarzeń niepożądanych, w szczególności anemii;
- przyjętej parametryzacji użyteczności stanów zdrowia.

Cykl w modelu trwa cztery tygodnie.

Uwzględniono korektę połowy cyklu.

Analiza kosztów-konsekwencji (CCA)

MMB vs FED

Do oceny kosztów stosowania technologii MMB i FED zastosowano kalkulator uwzględniający koszty terapii lekowej, koszty podania oraz koszty przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (RBCT, ang. *red blood cell transfusion*). Efekt kliniczny uwzględnia się tylko w celu określenia współczynników CUR i oszacowania ceny progowej.

MMB vs BAT

Dla analizy MMB vs BAT w populacji z ryzykiem pośrednim-1 wykorzystano dodatkowe arkusze stworzone w skrócie i czerpiące dane z modelu CUA. W oszacowaniach uwzględniono wyłącznie koszty leków i podania technologii wnioskowanej i poszczególnych składowych BAT (hydroksymocznik, anagrelid, melfalan, busulfan, peginterferon alfa). Efekt kliniczny uwzględnia się tylko w celu określenia współczynników CUR i oszacowania ceny progowej.

W analizach CCA nie zastosowano korekty połowy cyklu.

Szczegółowy opis modeli przedstawiono w rozdziale 2.2. AE wnioskodawcy.

Ograniczenia dotyczące struktury modelu przedstawiono w rozdziale 5.3.1. niniejszej AWA.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów

W analizie podstawowej charakterystykę początkową pacjentów, w szczególności wiek, masa ciała określono na podstawie badania *SIMPLIFY-1* i *SIMPLIFY-2*.

Tabela 77. Charakterystyka populacji docelowej w modelu (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie		Dane początkowe	Źródło
Wiek [w latach]		60,0	SIMPLIFY-1
Odsetek mężczyzn		56,5%	SIMPLIFY-1
Masa ciała [kg]		72,5/	SIMPLIFY-1/ SIMPLIFY-2
Rozkład początkowy względem zależności od transfuzji	Niezależny od transfuzji RCB (TI)		SIMPLIFY-1
	Wymagający transfuzji RCB (TR)		
	Zależny od transfuzji (TD)		

Ograniczenia dotyczące charakterystyki populacji przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną określono na podstawie wyników przeprowadzonej analizy klinicznej, w szczególności badań: *SIMPLIFY-1* (MMB vs RUX), *SIMPLIFY-2* (MMB vs BAT), *JAKARTA* (FED vs BAT).

Dla analizy MMB vs FED wyniki kliniczne zestawiono z kosztocłonnością terapii w ramach części dot. wyników ekonomicznych. Przedstawiono dane związane z:

- zmniejszeniem objętości śledziony,
- zmniejszeniem nasilenia objawów choroby.

Wyniki zdrowotne, celem oszacowania współczynnika CUR, określono arbitralnie jako rok trwania życia w danym stanie klinicznym (0,72 QALY).

Dla analizy MMB vs BAT w populacji JAK-naive w populacji z ryzykiem pośrednim-1 nie przedstawiono porównania kosztów i konsekwencji klinicznych (nie przedstawiono efektów obserwowanych we wskazanej populacji). Wyniki zdrowotne, celem oszacowania współczynnika CUR, określono arbitralnie jako rok trwania życia w danym stanie klinicznym (0,72 QALY), podzielony na 12 mies.

Macierz przejść między stanami TI, TR i TD dla porównania MMB vs RUX

Macierze przejść określono na podstawie badania *SIMPLIFY-1* dla podgrupy chorych z ryzykiem pośrednim-2 i wysokim oraz anemią zdefiniowaną jako wyjściowe stężenie hemoglobiny <10 g/dl.

Po okresie dostępnych danych (24 tyg.) zakłada się stałość macierzy przejść w horyzoncie dożywotnym, którą opracowano na podstawie skumulowania danych z ramienia MMB i RUX. W wariantach analizy wrażliwości (R_4a i R_4b) testowano alternatywne macierze przejść.

W tabeli poniżej przedstawiono macierze zależne od czasu i terapii zastosowane w analizie podstawowej.

Tabela 78. Parametryzacja modelu – macierz przejść między stanami choroby – z (wiersz) do (kolumna) [odsetek kohorty] (opracowanie Agencji na podstawie AE i modelu wnioskodawcy)

Cykl	Przejście		Mometotynib			Ruksolitynib		
	Z→	DO↑	TI	TR	TD	TI	TR	TD
1-2	TI							
	TR							
	TD							
3	TI							
	TR							
	TD							
4	TI							
	TR							
	TD							
5	TI							
	TR							
	TD							
6	TI							
	TR							
	TD							
7+	TI							
	TR							
	TD							

Czas do przerwania leczenia

Obserwacje czasu do przerwania terapii (TTD, ang. *time to treatment discontinuation*) dopasowano, podobnie jak dane dot. zgonów, do rozkładów parametrycznych.

W przypadku MMB wykorzystano dane z całego dostępnego zakresu obserwacji (242 tyg.), w którym wystąpiło 90% zdarzeń przerwania leczenia. W przypadku RUX wykorzystano wyłącznie zakres obserwacji z fazy zaślepionej (ok. 27 tyg.), w którym wystąpiło 10% zdarzeń przerwania leczenia. W analizie podstawowej zastosowano rozkład uogólniony gamma dla MMB i log-logistyczny dla RUX.

Dopasowanie krzywych dot. przerwania leczenia przedstawiono w rozdziale 3.3.1.3. AE wnioskodawcy (str. 45-50).

Zdarzenia niepożądane

Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych określono na podstawie okresu randomizowanego z badania klinicznego *SIMPLIFY-1* (pierwsze 24 tygodnie), które jest przeliczane na 4-tygodniowe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia, stosowane w kolejnych cyklach modelu, odpowiednio dla ramienia stosującego MMB i RUX.

W analizie podstawowej zaimplementowano dane dla populacji z ryzykiem pośrednim-2 i wysokim, w analizie wrażliwości (scenariusz R_3) zaimplementowano dane ITT, tj. uwzględniające populację z ryzykiem pośrednim-1. Zestawienia dot. parametrów częstości występowania zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabelach 12-13 str. 51 AE wnioskodawcy.

Ograniczenia dotyczące danych o skuteczności i bezpieczeństwie terapii przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

Śmiertelność

W modelu śmiertelność określono na podstawie następujących parametrów i założeń:

- śmiertelność w populacji generalnej (GUS 2024);
- śmiertelność związana z zależnością od przetoczeń RCBT (*SIMPLIFY-1*) – w przypadku CUA.

Śmiertelność w populacji generalnej, uwzględniająca wiek i płeć, stanowi minimalne ryzyko zgonu pacjentów w modelu – określoną na podstawie tablic trwania życia GUS na rok 2023 (GUS 2024).

Śmiertelność związaną z zależnością od przetoczeń modelowano:

- do 24. tygodnia (6 cykl) – zgodnie ze śmiertelnością obserwowaną w pełnej kohorcie chorych;
- po 24 tyg. (od cyklu 7.) ze względu na niespełnienie założenia proporcjonalności hazardów między krzywymi OS TI i OS non-TI (TR+TD), oddzielnie dla podgrup zależnych i niezależnych od transfuzji w 24 tyg.

Krzywe po 24. tyg. zostały opracowane na podstawie podgrupy zrandomizowanej do terapii mometotynibem – ze względu na przejście populacji RUX→MMB po 24. tygodniu badania dane z ramienia RUX nie są dostępne. Do zaobserwowanych danych dopasowano rozkłady parametryczne, spośród których jako najbardziej wiarygodny przyjęto rozkład Weibulla, mimo iż w przypadku populacji non-TI najlepsze dopasowanie wskazywało na krzywe Gompertza/ wykładniczą [różnice między wynikami kryteriów informacyjnych marginalne – przyp. analityka Agencji].

Tabela 79. Parametryzacja modelu – śmiertelność (AE wnioskodawcy)

Czynnik	Parametr/źródło
Śmiertelność podstawowa	Tablice trwania życia (GUS 2023)
Śmiertelność związana z zależnością od transfuzji krwi – analiza podstawowa	
Niezależny od transfuzji (TI)	
Zależny od transfuzji (TR+TD)	
S(t) – funkcja prawdopodobieństwa przeżycia, e – podstawa logarytmu naturalnego	

W analizie wrażliwości testowano różne rozkłady parametryczne dopasowania modeli przeżycia do danych obserwowanych oraz brak zróżnicowania między modelami.

Ograniczenia związane z przyjętymi danymi dot. śmiertelności przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

Uwzględnione koszty

W ramach analizy uwzględniono następujące kategorie kosztów różniących:

- koszt interwencji;
- koszt komparatorów;

- koszt leczenia wspomagającego;
- koszt kolejnych linii leczenia;
- koszt podania;
- koszt diagnostyki i monitorowania;
- koszt stanów zdrowia;
- koszt zdarzeń niepożądanych;
- koszt opieki paliatywnej.

Uwzględnienie kategorii kosztów zależne jest od analizowanej populacji, porównania zrealizowane w formie analizy kosztów konsekwencji uwzględniają mniejszy zakres kategorii kosztowych.

Dawkowanie MMB i RUX dla porównania CUA określono na podstawie badania SIMPLIFY-1 (Mesa 2022). Dawkowanie MMB i FED dla porównania CCA określono na podstawie ChPL MMB i FED.

Dawkowanie BAT określono na podstawie przeglądu literatury (AE Jakavi 2016, ChPL Myleran, Iannotto 2013).

Szczegółowe informacje i oszacowania przedstawiono w rozdziale 3.7-3.9 AE wnioskodawcy, poniżej przedstawiono zestawienie najważniejszych informacji dla poszczególnych grup kosztowych.

Koszt interwencji i komparatorów

W ramach analizy ekonomicznej zastosowano ceny produktu Omijara (mometotynib) pozyskane od podmiotu odpowiedzialnego wraz z instrumentami podziału ryzyka (RSS).

Podmiot odpowiedzialny w ramach polityki cenowej [redacted]

Wnioskodawca zaproponował dla wnioskowanych interwencji RSS w postaci:

Koszt komparatorów refundowanych w programie lekowym B.81 określono na podstawie danych o refundacji produktów leczniczych przedstawionych w agregacie IKARPro⁷.

W poniższej tabeli przedstawiono informacje o cenach i dziennym (w przeliczeniu na 30 dni terapii) koszcie leków uwzględnionych w oszacowaniach wnioskodawcy.

Tabela 80. Zestawienie kosztu wnioskowanych produktów leczniczych [w zł] (opracowanie Agencji na podstawie AE wnioskodawcy)

Lek	RSS	Wyszczególnienie kosztu	CZN	UCZ*	CH	CHB
Omijara (mometotynib)	Bez RSS	Opak. 30 tabl.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		Dzienny*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Z RSS	Opak. 30 tabl.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		Dzienny*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Jakavi (ruksolitynib)	efektywna**	Opak. 56 tabl.	7 914,18*	8 547,31*	8 389,03*	9 060,15
		Dzienny*	302,84	327,07	321,01	346,69
Inrebic (fedratynib)	efektywna**	Opak. 120 kaps.	9 846,96*	10 634,72*	10 437,78*	11 272,80
		Dzienny*	328,23	354,49	347,93	375,76

* oszacowanie Agencji

** efektywna cena określona przez wnioskodawcę na podstawie publicznie dostępnych danych.

Skróty: CZN – cena zbytu netto, UCZ – CZN + VAT (8%), CH – cena hurtowa (CZN + marża 6%, marża maksymalna = 2 000 zł), CHB – cena hurtowa brutto (CH+VAT 8%),

Dla CUA:

- Dawkowanie MMB wynosi 200 mg dziennie, z możliwością zmniejszenia dawki do 150 mg, 100 mg lub czasowego wstrzymania/ pominięcia dawki, które przyjęto jako występujące u 1,3% pacjentów.
- Dawkowanie RUX określono w sposób zbliżony do MMB, przyjmując, że chorzy stosują dawki 10/15/20 mg 2 razy dziennie, czasowe wstrzymania/ pominięcie dawki występuje u 1,3% chorych.

Dla CCA:

- Dawkowanie MMB wynosi 200 mg dziennie;
- Dawkowanie FED wynosi 400 mg dziennie.

Dla zestawienia MMB vs BAT:

- Dawkowanie MMB określono na zgodnie z analizą CUA;

⁷ https://ikarpro.pl/pl/baza/#/drugProgrammes/pricesExFactory?group_id=ceny&id=czn&locale=pl& [dostęp: 27.02.2025 r.]

- Dawkowanie BAT – zgodnie z podpunktem *Koszty kolejnej linii leczenia*.

Koszt leczenia wspomagającego

Wnioskodawca w oszacowaniach CCA uwzględnił koszt leczenia wspomagającego – suplementację tiaminy (witamina B1) oraz leków przeciwwymiotnych (ondasetron).

Przyjęto, że:

- tiaminę suplementować będzie 11% chorych (na podstawie badania JAKARTA-2) w dawkach odpowiadających leczniczym (25-100 mg, 1-4 tabletki) lub zapobiegawczym (3-9 mg, 1-3 tabletki) na podstawie dostępności w aptekach i cen zagregowanych w portalu *GdziePoLek*.
- Ondasetron będą stosować wszyscy leczeni fedratynibem, przyjmując lek przez 8 tygodni, na podstawie liczby sprzedanych opakowań i cen detalicznych zgromadzonych w agregacie *IKARPro*.

Koszt kolejnej linii leczenia

Koszt leków stosowanych w ramach najlepszej dostępnej terapii (BAT) określono na podstawie danych sprzedażowych skumulowanych w agregacie *IKARPro*, komunikatu DGL dot. średniego kosztu rozliczania wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii oraz zarządzenia 78/2024/DGL (dla talidomidu).

Dawkowanie BAT:

- hydroksymocznik – 76,3%, 10 mg/kg mc/d;
- anagrelid – 5,2%, 2 mg/d;
- melfalan – 8,2%, 2 mg/ 3 razy w tyg.;
- busulfan – 5,2%, 3 mg/d;
- peginterferon alfa – 5,2%, 107 mcg/tyg. przez pierwsze 12 mies., 90 mcg/tyg., kolejne 12 mies., następnie 70 mcg/tyg. (przyjęto wartość średnią).

Szczegółowy koszt substancji czynnych uwzględnionych w oszacowaniu przedstawiono w tabeli 45 AE wnioskodawcy.

Koszt podania

Koszt podania leków z programu lekowego B.81 i wnioskowanego określono na podstawie Zarządzenia 76/2024/DGL Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. Przyjęto, że wydanie leków będzie następowało raz na 3 miesiące na podstawie świadczenia 5.08.07.0000004 (108,16 pkt). Przyjęto dodatkowo wycenę produktu kontraktowego 03.0000.381.02 w wartości 1,77 zł/pkt. na podstawie *Informatora o umowach NFZ* – koszt podania na cykl oszacowano na 63,81 zł.

W przypadku pozostałych leków koszt wydania/podania określono na podstawie Zarządzenia 10/2024/DGL Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Przyjęto dodatkowo wycenę produktu kontraktowego 03.0000.111.02 w wartości 1,77 zł/pkt. na podstawie *Informatora o umowach NFZ*. Dla leków stosowanych doustnie zastosowano wycenę podstawowej porady ambulatoryjnej (181 pkt), natomiast dla leków podawanych podskórnie – wycenę kompleksowej porady ambulatoryjnej (313 pkt). Szczegółową wycenę cyklicznych kosztów podania BAT przedstawiono w tabeli 53 AE wnioskodawcy.

Koszt diagnostyki i monitorowania

Koszt monitorowania określono na podstawie istniejącego ryczału „Diagnostyka w programie leczenia chorych na nowotwory mieloproliferacyjne Ph (-) – 1 rok terapii (kod: 5.08.08.0000121) oraz Diagnostyka w programie leczenia chorych na nowotwory mieloproliferacyjne Ph (-) – 2 i kolejny rok terapii (kod: 5.08.08.0000122) pochodzący z Zarządzenia 76/2024/DGL Prezesa NFZ. Zastosowano dodatkowo korektę ceny wartości jednostek rozliczeniowych (1,77 zł/pkt). Koszt ponoszony w cyklu określono na 118,12 zł w roku 1. oraz 36,09 zł w kolejnych latach.

Koszt monitorowania terapii lekami spoza programu lekowego B.81. wbudowany został w *koszt stanów zdrowia*.

Koszt stanów zdrowia

Wnioskodawca w przedstawionym modelu dostosował naliczanie kosztu związanego z monitorowaniem terapii do okresu leczenia lekami w PL B.81 oraz poza programem.

W przypadku pacjentów przerywających leczenie w PL B.81 koszt wizyty specjalistycznej określono na podstawie Zarządzenia 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.

Dla stanu zdrowia TI przyjęto monitorowanie w ramach świadczenia specjalistycznego 1-go typu (W11, 44 pkt), natomiast w przypadku pozostałych stanów, uwzględniających poradę hematologiczną i badania laboratoryjne z listy podstawowej W1, zastosowano świadczenie specjalistyczne 2-go typu (W12, 75 pkt). Wycenę punktów korygowano o wartość 1,80 zł/pkt na podstawie *Informatora o umowach NFZ* dla kodu 02.1070.001.02).

Koszt terapii chelatującej żelazo na cykl przyjęto na 2 044,86 zł w populacji JAK-naive oraz [redacted] zł w populacji JAK-exp.

Koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych (RBCT) określono na podstawie Zarządzenia 68/2024/DSOZ Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne dla kodów 5.53.01.0001512 (195 pkt) oraz 5.53.01.0001513 (276 pkt). Wycenę świadczeń korygowano o wycenę produktu kontraktowego 03.4070.030.02 o wartości 1,76 zł/pkt. określoną na podstawie *Informatora o umowach NFZ*. Koszt średni oszacowano na podstawie częstości rozliczanych świadczeń określonych na podstawie portalu *Statystyki NFZ*.

Szczegółowy koszt ponoszony na cykl oraz wykorzystanie świadczeń zależnie od stanu zdrowia przedstawiono w tabeli 61 AE wnioskodawcy. Częstość zużycia zasobów przedstawiono w rozdziale 3.8. AE wnioskodawcy.

Koszt zdarzeń niepożądanych

W oszacowaniach uwzględniono koszt wystąpienia zdarzeń niepożądanych określony na podstawie:

- Wyceny jednorodnych grup pacjentów (JGP) na podstawie Zarządzenia nr 68/2024/DSOZ Prezesa NFZ;
- Wyceny punktu kontraktowego na podstawie *Informatora o umowach NFZ* dla kodu 03.4070.030.02 (1,76 zł/pkt);
- Liczby i odsetka hospitalizacji w grupie JGP w roku 2023 (2021 dla neutropenii) (statystyki NFZ);
- Założenia:
 - dot. kosztu astenii – przyjęto najniższy koszt zdefiniowany dla pozostałych ocenianych zdarzeń niepożądanych;
 - dot. kosztu anemii – przyjęto wartość 0,00 zł ze względu na pośrednie ujęcie kosztu w ramach stanu zdrowia związanego z przetoczeniem koncentratu krwinek czerwonych.

Szczegółowe zestawienie kosztów zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabeli 65 AE wnioskodawcy.

Koszt opieki paliatywnej

W modelu uwzględniono koszt opieki paliatywnej – przyjęto, że okres opieki końca życia trwa 2 tygodnie.

Koszt określono na podstawie Zarządzenia 54/2024/DSOZ Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna oraz *Informatora o umowach NFZ*.

Na podstawie przyjętych założeń oszacowano średni koszt opieki końca życia o wartości 7 295,54 zł.

Ograniczenia związane z przyjętymi danymi kosztowymi przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

Użyteczności stanów zdrowia

Przeprowadzony przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia (HSU, ang. *health state utility*) przedstawiono w aneksie A.1.2. AE wnioskodawcy (str. 137-138).

Wartości stanów zdrowia

Dane dotyczące HSU użyte w analizie podstawowej pochodzą z badania *SIMPLIFY-1* (stan zależności od transfuzji), które pozyskano kwestionariuszem EQ-5D-5L, a także przeglądu literatury (zdarzenia niepożądane), które są dodatkowo korygowane o wartości HSU dla populacji ogólnej (Golicki 2021).

Założono, że HSU nie jest zależne od stosowanej terapii, tj. MMB/RUX, jest natomiast zależne od zależności od transfuzji krwi.

Dekrementy użyteczności stanów zdrowia

Dane dot. zdarzeń niepożądanych cytowano za wnioskami refundacyjnymi składanymi do NICE (TA813 – dla asciminibu w przewlekłej białaczce szpikowej oraz TA756 – dla fedratynibu w leczeniu splenomegalii i objawów mielofibrozy).

Korekta o wiek chorych

Korektę o wiek przeprowadzono dla populacji 55+ (średnia w analizie 64,7 lat), przyjmując średnią wartość HSU w populacji docelowej jako wartość równą 1,00 (dla kohorty 55-64), którą standaryzowano wartości obserwowane w badaniu klinicznym (odpowiednio 0,963 w kohorcie 65-74 lat i 0,854 w kohorcie 75+).

W tabeli poniżej przedstawiono dane przyjęte w AE wnioskodawcy bez korekcji o wiek.

Tabela 81. Użyteczności stanów zdrowia zastosowane w analizie wnioskodawcy (AE wnioskodawcy)

Stan zdrowia	Wartość
Stany zależne od transfuzji	
Niezależny od transfuzji (TI)	
Wymagający transfuzji (TR)	
Zależny od transfuzji (TD)	
Zdarzenia niepożądane (dekrementy)	
Anemia	0,09
Trombocytopenia	0,05*
Astenia	0,09
Neutropenia	0,05*
* wartości przyjęte arbitralnie	

Parametry dla oceny MMB vs FED oraz MMB vs BAT określono na podstawie badań *JAKARTA* i *SIMPLIFY-1* przyjmując brak korekty o wiek. Ze względu na metodę analizy (CCA) przyjęta wartość HSU () ma wyłącznie charakter informacyjny dla oszacowania współczynnika CUR.

Ograniczenia związane z przyjętymi założeniami i wartościami przedstawiono w rozdziałach 5.3.1. i 5.3.2. niniejszej AWA.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Porównanie MMB vs RUX

5.2.1.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki zdrowotne

W poniższej tabeli przedstawiono zdyskontowane wyniki zdrowotne uzyskane w drodze przeprowadzonego modelowania.

Tabela 82. Zestawienie wyników zdrowotnych uzyskanych w ramach modelowania – (AE wnioskodawcy)

Miara	Interwencja	Komparator	Wartość inkrementalna
LY			
QALY			

W wyniku przeprowadzonych oszacowań stwierdzono wzrost długości życia (LY) oraz długości życia skorygowanego o jakość (QALY) względem przyjętych komparatorów w dożywotnim horyzoncie modelowania.

Wyniki ekonomiczne

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki ekonomiczne oraz różnice w koszcie dla ocenianej technologii i komparatorów w analizowanym problemie decyzyjnym z perspektywy NFZ oraz wspólnej w wariacie z RSS oraz bez RSS (wartości w nawiasie) w dożywotnim horyzoncie analizy.

Tabela 83. Zestawienie kosztów – perspektywa NFZ [w zł] (AE wnioskodawcy, opracowanie Agencji)

Grupa kosztów	Interwencja	Komparator	Wartość Inkrementalna
Koszt leków (bez RSS)			
W tym momelotynib (bez RSS)			
Koszt kolejnych linii leczenia			
Koszt stanów zdrowia i monitorowania			
Koszt podania			
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych			
Koszt opieki paliatywnej			
Koszty całkowite			

Tabela 84. Zestawienie kosztów – perspektywa wspólna [w zł] (AE wnioskodawcy, opracowanie Agencji)

Grupa kosztów	Interwencja	Komparator	Wartość Inkrementalna
Koszt leków (bez RSS)			
W tym momelotynib (bez RSS)			
Koszt kolejnych linii leczenia			
Koszt stanów zdrowia i monitorowania			
Koszt podania			
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych			
Koszt opieki paliatywnej			
Koszty całkowite			

Tabela 85. Zestawienie inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (ICER [zł/LYg]) oraz inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR [zł/QALYg]) (AE wnioskodawcy, model wnioskodawcy)

Współczynnik	Wariant ceny	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
ICER	bez RSS	6 692 153	6 647 086
	z RSS		
ICUR	bez RSS	5 914 445	5 874 615
	z RSS		

Stosowanie technologii wnioskowanej wiąże się z wyższymi kosztami leczenia względem aktualnie dostępnych technologii, w szczególności różnice wynikają z wyższego kosztu technologii wnioskowanej w porównaniu z przyjętymi komparatorami.

Dodatkowe oszacowania przedstawiono w rozdziale 5.3.4. niniejszej AWA. Wyniki omówiono również w rozdziale 5.4. AWA.

5.2.1.2. Wyniki analizy progowej

W związku z przedstawieniem badania RCT wykazującego przewagę w porównaniu z przyjętym komparatorem w opinii analityków Agencji w analizowanej populacji (JAK-naive, z ryzykiem pośrednim-2 i wysokim) **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania ceny progowej zgodnie z §5 ust. 2 pkt 4 (kalkulacja względem progu opłacalności) Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych z perspektywy NFZ oraz wspólnej. Dane zaktualizowano o aktualną wartość progu opłacalności⁸ (w analizie domyślnie 190 380 zł).

Tabela 86. Zestawienie progowych cen dla analizowanej technologii (oszacowanie Agencji na podstawie materiałów wnioskodawcy)

Perspektywa	Progowa CZN zgodnie z §5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia [zł]	
	Opakowanie 100 mg/ 150 mg/ 200 mg x 30 tabl.	
Perspektywa NFZ		
Perspektywa wspólna		

Oszacowane progowe ceny zbytu (rozdział 4.1.2. AE wnioskodawcy oraz tabela powyżej) są

5.2.1.3. Wyniki analiz wrażliwości

Założenia

W analizie scenariuszowej (określonej w AE wnioskodawcy jako jednokierunkowa) przedstawiono 18 alternatywnych wariantów oszacowań – opis przedstawiono w rozdziale 5.1. AE wnioskodawcy (tab. 89, str. 103).

Deterministyczna analiza jednokierunkowa (OWSA, ang. *one-way sensitivity analysis*) nie została przeprowadzona, pomimo dostępności predefiniowanego arkusza w modelu elektronicznym.

W ramach analizy probabilistycznej przeprowadzono 1000 symulacji zgodnie z parametrami rozkładu przedstawionymi w rozdziale 2.12. AE wnioskodawcy (str. 30).

⁸ 217 641 zł - <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-aotmit-w-sprawie-obowiazujacej-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jakosc/> [dostęp: 05.03.2025 r.]

Pełne wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 5.2.1 AE wnioskodawcy.

Ograniczenia dot. przyjętych rozkładów przedstawiono w rozdziale 5.3.1. i 5.3.2. niniejszej AWA.

Analiza scenariuszowa

Zgodnie z wynikami przedstawionymi przez wnioskodawcę najwyższą zmienność wyników ICUR stwierdzono w przypadku przyjęcia alternatywnych scenariuszy:



Poniżej przedstawiono wykresy tornado



A)



B)



Rysunek 10. Rozrzut wyników *net-monetary benefit* (NMB) w zależności od wariantu analizy -z perspektywy: A) NFZ, B) wspólnej. (opracowanie Agencji na podstawie AE wnioskodawcy)

Czerwoną linią oznaczono wartość graniczną, tj. określającą zmianę wnioskowania dot. efektywności kosztowej terapii.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziale 5.2.1 AE wnioskodawcy.

Deterministyczna analiza wrażliwości

Nie przeprowadzono.

⁹ <https://yhec.co.uk/glossary/net-monetary-benefit/> [dostęp: 06.03.2025 r.]

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Na poniższych wykresach przedstawiono rozrzut wyników na płaszczyźnie opłacalności dla wariantu z RSS z perspektywy NFZ (wykresy mają zbliżony wygląd do perspektywy wspólnej) oraz krzywe akceptowalności kosztów (CEAC, ang. *cost-effectiveness acceptability curve*).

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej wskazują na wysoką niestabilność modelu. Indywidualne wyniki znajdują się we wszystkich ćwiartkach modelu, stwierdzono istotną kumulację w okolicach punktów (0;0) wykresu oraz znaczącą dyspersję wyników zdrowotnych w porównaniu z wynikami ekonomicznymi. Dodatkowo należy zwrócić uwagę na średni wynik generowany w ramach analizy probabilistycznej, istotnie odbiegający od analizy deterministycznej, który przedstawiono w tabeli poniżej. W celu dodatkowej walidacji i określenia stabilności modelu PSA przeprowadzono analizę zwiększając liczbę iteracji 10-krotnie (do 10 tysięcy powtórzeń).

Tabela 87. Zestawienie wyników analizy probabilistycznej oraz wyniku analizy deterministycznej - perspektywa NFZ, z RSS (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Interwencja	Komparator	Wartość inkrementalna
QALY			
Koszt całkowity [zł]			
Współczynnik ICUR [z/QALY]	probabilistyczny		
	deterministyczny		



Rysunek 11. Wykres rozrzutu wyników na płaszczyźnie opłacalności – perspektywa NFZ, z RSS (model wnioskodawcy)



Rysunek 12. Wykres krzywej akceptowalności kosztów (CEAC) – model wnioskodawcy, wykres zmodyfikowany przez Agencję

5.2.2. Porównanie MMB vs FED

5.2.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki zdrowotne

W tabeli przedstawiono zestawienie danych klinicznych obserwowanych w okresie randomizowanym badań klinicznych wynoszącym 24 tygodnie. Celem oceny ekonomicznej przyjęto wartość referencyjną ocenianego stanu zdrowia ().

Tabela 88. Zestawienie wyników zdrowotnych z badań dla MMB i FED (AE wnioskodawcy)

Punkt końcowy	MMB		FED	
JAK-naive	SIMPLIFY-1		JAKARTA	
Redukcja objętości śledziona o $\geq 35\%$ od wartości początkowej	57/215 (26,5)		35/96 (36,5)	
Zmniejszenie wartości TSS o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowych	60/211 (28,4)		33/91 (36,3)	
JAK-exp	SIMPLIFY-2	MOMENTUM	JAKARTA-2	
			ITT	Kohorta o rygorystycznych kryteriach
Redukcja objętości śledziona o $\geq 35\%$ od wartości początkowej	7/104 (6,7)	29/130 (22,3)	30/97 (30,9)	24/79 (30,4)
Zmniejszenie wartości TSS o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowych	27/103 (26,2)	32/130 (24,6)	24/90 (26,7)	20/74 (27,0)

Wyniki ekonomiczne

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki ekonomiczne oraz różnice w koszcie dla ocenianej technologii i komparatora w analizowanym problemie decyzyjnym z perspektywy NFZ oraz wspólnej w wariacie z RSS oraz bez RSS (wartości w nawiasie) w dożywotnym horyzoncie analizy.

Tabela 89. Zestawienie kosztów – perspektywa NFZ [w zł] (AE wnioskodawcy, opracowanie Agencji)

Grupa kosztów	Interwencja	Komparator
Koszt leków (bez RSS):		
Koszt terapii wspomagającej		
Koszt terapii chelatującej żelazo		
Koszt przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych		
Koszty całkowite		

Tabela 90. Zestawienie kosztów – perspektywa wspólna [w zł] (AE wnioskodawcy, opracowanie Agencji)

Grupa kosztów	Interwencja	Komparator
Koszt leków (bez RSS)		
Koszt terapii wspomagającej		
Koszt terapii chelatującej żelazo		
Koszt przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych		
Koszty całkowite		

Uwaga – w tabeli przedstawiono wyłącznie wyniki dla populacji JAK-exp. Wyniki w porównaniu dla populacji JAK-naive różnią się wyłącznie kosztem terapii chelatującej żelazo i nie mają istotnego (<1% vs basecase) wpływu na wyniki. Pełne wyniki w AE wnioskodawcy (str. 100-1)

Tabela 91. Zestawienie współczynników kosztów-użyteczności (CUR [zł/QALY]) (AE wnioskodawcy, opracowanie Agencji)

Współczynnik	Wariant ceny	Mometylnib		Fedratynib	
		NFZ	wspólna	NFZ	wspólna
CUR	bez RSS	458 868	460 006	201 845	204 723
	z RSS				

Uwaga – w tabeli przedstawiono wyłącznie wyniki dla populacji JAK-exp. Wyniki w porównaniu dla populacji JAK-naive różnią się wyłącznie kosztem terapii chelatującej żelazo i nie mają istotnego (<1% vs basecase) wpływu na wyniki. Pełne wyniki w AE wnioskodawcy (str. 100-1)

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami stosowanie wnioskowanej technologii wiąże się [redacted] względem fedratynibu dla obu perspektyw analizy.

5.2.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z brakiem badania RCT wykazującego przewagę w porównaniu z przyjętym komparatorem w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji** dla danej populacji chorych.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania ceny progowej zgodnie z §5 ust. 6 pkt 3 (kalkulacja względem technologii o najkorzystniejszym współczynniku efektów do kosztu) Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych z perspektywy NFZ oraz wspólnej.

Tabela 92. Zestawienie progowych cen dla analizowanej technologii (oszacowanie Agencji na podstawie materiałów wnioskodawcy)

Perspektywa	Progowa CZN zgodnie z §5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia [zł]	
	Opakowanie 100 mg/ 150 mg/ 200 mg x 30 tabl.	
Perspektywa NFZ		
Perspektywa wspólna		

Oszacowane progowe ceny zbytu (rozdział 4.2.2 AE wnioskodawcy oraz tabela powyżej) są [redacted].

5.2.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Założenia

W analizie scenariuszowej przedstawiono 6 alternatywnych wariantów oszacowań – opis przedstawiono w rozdziale 5.1. AE wnioskodawcy (tab. 90, str. 104).

Deterministyczna analiza jednokierunkowa oraz analiza probabilistyczna nie zostały przeprowadzone.

Pełne wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 5.2.2. AE wnioskodawcy.

Ograniczenia dot. przyjętych założeń i danych przedstawiono w rozdziale 5.3.1. i 5.3.2. niniejszej AWA.

Analiza scenariuszowa

Zgodnie z wynikami przedstawionymi przez wnioskodawcę najwyższą zmienność progowych cen stwierdzono w przypadku przyjęcia alternatywnych scenariuszy:

[Redacted]

Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziale 5.2.2 AE wnioskodawcy.

Deterministyczna analiza wrażliwości

Nie przeprowadzono.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Nie przeprowadzono.

5.2.3. Porównanie MMB vs BAT

5.2.3.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki zdrowotne

Nie przedstawiono – przyjęto wartość [Redacted] jako referencyjną ocenianego stanu zdrowia.

Wyniki ekonomiczne

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki ekonomiczne oraz różnice w koszcie dla ocenianej technologii i komparatorów w analizowanym problemie decyzyjnym z perspektywy NFZ oraz wspólnej w wariancie z RSS oraz bez RSS (wartości w nawiasie) w miesięcznym horyzoncie analizy.

Tabela 93. Zestawienie kosztów – perspektywa NFZ (tożsama ze wspólną) [w zł] (AE wnioskodawcy, opracowanie Agencji)

Grupa kosztów	MMB	BAT (średnia ważona)	HM	ANA	MEL	BUS	PEGa
Koszt leków (bez RSS)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszt podania	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszty całkowite	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Skróty: MMB – momelotynib, BAT – najlepsza dostępna terapia (ang. *best available therapy*), HM – hydroksymocznik, ANA – anagrelid, MEL – melfalan, BUS – busulfan, PEGa – peginterferon alfa

Tabela 94. Zestawienie współczynników kosztów-użyteczności (CUR [zł/QALY]) (AE wnioskodawcy, opracowanie Agencji)

Współczynnik	Wariant ceny	MMB	BAT (średnia ważona)	HM	ANA	MEL	BUS	PEGa
CUR	bez RSS	449 228	9 796	6 329	10 524	6 740	8 645	66 424
	z RSS	[Redacted]						

Stosowanie technologii wnioskowanej wiąże się z wyższymi kosztami leczenia względem aktualnie dostępnych technologii, w szczególności różnice wynikają z wyższego kosztu technologii wnioskowanej w porównaniu z przyjętymi komparatorami.

5.2.3.2. Wyniki analizy progowej

W związku z brakiem badania RCT wykazującego przewagę w porównaniu z przyjętymi komparatorami w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji** dla danej populacji chorych.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania ceny progowej zgodnie z §5 ust. 6 pkt 3 (kalkulacja względem technologii o najkorzystniejszym współczynniku efektów do kosztu) Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych z perspektywy NFZ oraz wspólnej. Zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi w rozdziale 5.2.3.1. AWA najkorzystniejszy współczynnik CUR określono dla hydroksymocznika.

Tabela 95. Zestawienie progowych cen dla analizowanej technologii (oszacowanie Agencji na podstawie materiałów wnioskodawcy)

Perspektywa	Progowa CZN zgodnie z §5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia [zł]
	Opakowanie 100 mg/ 150 mg/ 200 mg x 30 tabl.
Perspektywa NFZ	
Perspektywa wspólna	

Oszacowane progowe ceny zbytu (rozdział 4.3. AE wnioskodawcy oraz tabela powyżej) są

5.2.3.3. Wyniki analiz wrażliwości

Nie przeprowadzono analiz wrażliwości dla danej populacji i technologii.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 96. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK/NIE	Analizę kosztów użyteczności przeprowadzono wyłącznie dla porównania MMB vs RUX w populacji JAK-naive
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK/NIE	W przypadku porównania z BAT skuteczność nie została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Uwzględniono dożywni horyzont czasowy w analizie MMB vs RUX, roczny dla MMB vs FED i miesięczny dla MMB vs BAT.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK/NIE	Dyskontowanie przeprowadzono wyłącznie dla analizy CUA.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK/NIE	Nie przeprowadzono analiz wrażliwości dla porównania MMB vs BAT

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

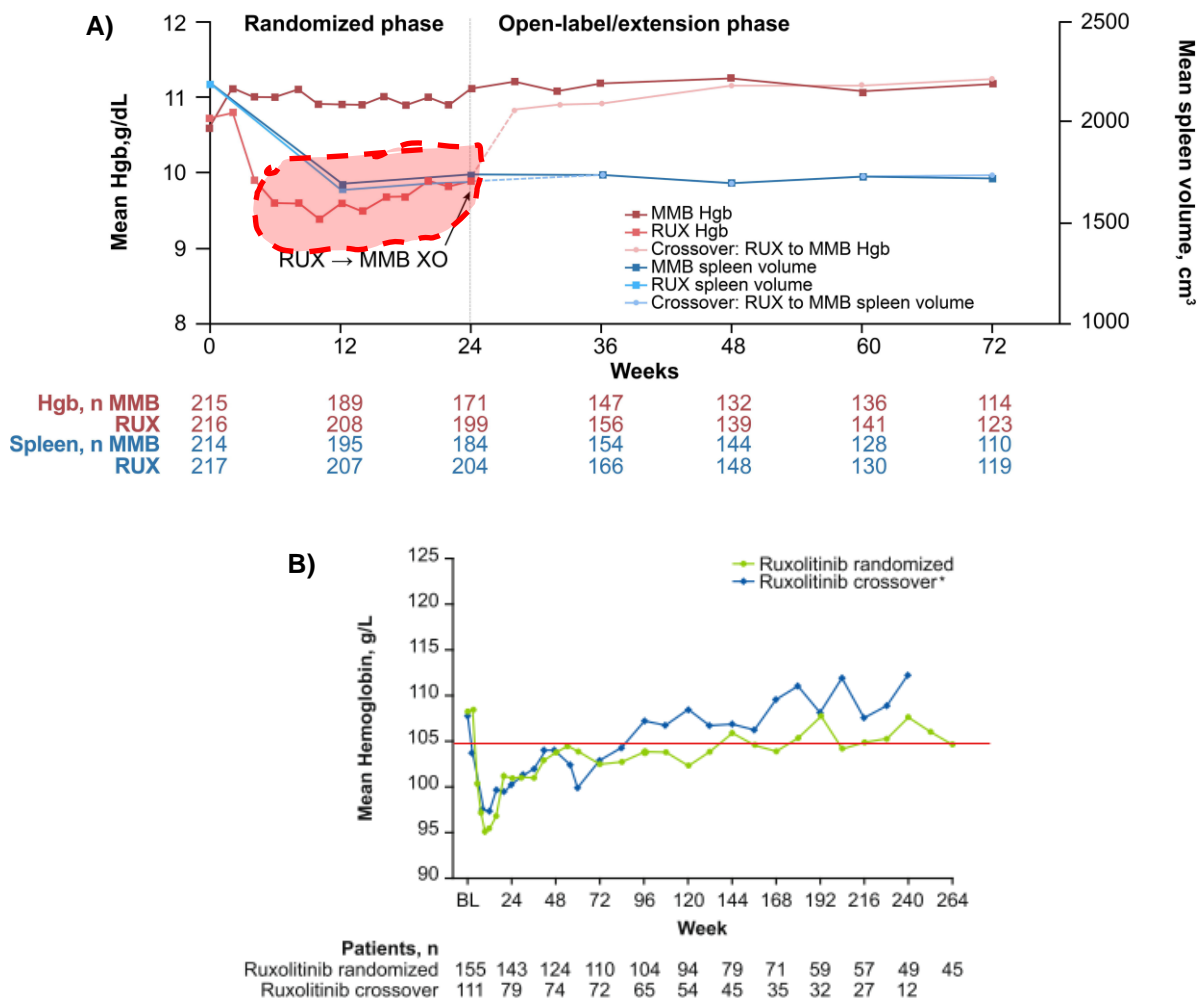
Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 8. AE wnioskodawcy):

- Obliczenia analizy przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego. Wszelkie ograniczenia oryginalnego modelu wynikające np. z jego struktury czy też przyjmowanych upraszczających założeń, stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy
- Efektywność porównywanych interwencji w zakresie prawdopodobieństw przejść między stanami zdrowia w modelu, przeżycia całkowitego oraz czasu do przerwania leczenia określono na podstawie danych z badania klinicznego SIMPLIFY-1. W związku z tym przeprowadzenie modelowania w dożywnim horyzoncie wymagało ekstrapolacji danych, której główne ograniczenia to:
 - W obliczeniach dotyczących OS przyjmuje się, zgodnie z założeniami oryginalnego modelu wspartymi konsultacjami z klinicystami, że po przekroczeniu 6 cykli (24 tygodni) śmiertelność pacjentów pozostających przy życiu jest zróżnicowana między pacjentami, którzy osiągnęli niezależność od transfuzji krwinek czerwonych a tymi którzy tej niezależności nie osiągnęli. W związku z tym, mimo

- że prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia nie są zróżnicowane między interwencjami powyżej 6. cyklu leczenia, zastosowana metodyka modelowania OS pośrednio zakłada utrzymywanie się efektów leczenia MMB w długim horyzoncie czasowym. Jednocześnie eksperci kliniczni, z którymi konsultowano się w tej sprawie podczas prac nad modelem globalnym, potwierdzili, że u pacjentów, którzy osiągnęli niezależność od przetoczeń, przewidywana długość życia jest większa w porównaniu z pozostałymi pacjentami, a przyjęte założenia są uzasadnione klinicznie.
- o Ekstrapolacja krzywych TTD dla MMB opiera się na krzywych KM dla około 5 lat leczenia. Dopasowane krzywe parametryczne wskazują, że w przybliżeniu wszyscy pacjenci zaprzestali leczenia MMB po tym czasie. W przypadku TTD dla RUX ekstrapolacja opiera się na danych z 24 tygodni leczenia (po tym czasie pacjenci leczeni RUX zmieniali leczenie na MMB), zaś krzywe parametryczne otrzymane na podstawie danych z tego okresu wskazują, że pacjenci kontynuują leczenie RUX przez nawet 10 lat (po 5 latach leczenie RUX kontynuuje <5%). Tym samym istnieje ryzyko, że koszty terapii RUX wyznaczone w analizie mogą być przeszacowane. Jednocześnie, należy zauważyć, że w obliczeniach nie różnicuje się leków stosowanych w ramach kolejnych linii leczenia po przerwaniu MMB i RUX – zakłada się, że w ramach kolejnych linii leczenia pacjenci przyjmują leki wymieniane w ramach najlepszej dostępnej terapii, która nie obejmuje leczenia z zastosowaniem FED. Tymczasem po przerwaniu leczenia RUX program lekowy B.81 dopuszcza kontynuowanie leczenia w programie z zastosowaniem FED. Mając na uwadze zbliżone koszty dzienne obu terapii (RUX: 328,59 zł vs FED: 327,82 zł), wydaje się, że opisane ograniczenie ekstrapolacji krzywej TTD dla RUX nie wpływa istotnie na koszty całkowite oszacowane w ramieniu komparatora.
 - Dawkowanie RUX zostało określone na 2 tabletki w dawce 10, 15 lub 20 mg, tj. z zakresu dawek nieodróżnionych cenowo. Tym samym w obliczeniach nie uwzględniono stosowania skrajnych dawek RUX – 10 mg dziennie (2 razy dziennie 1 tabletka po 5 mg) oraz 50 mg (2 razy dziennie zestaw 2 tabletek: 1 tabletka po 20 mg oraz 1 tabletka po 5 mg). (...) Zgodnie z powyższym przyjęte w analizie upraszczające założenie, że chociaż dla poszczególnych chorych koszt RUX może się różnić, to w pełnej populacji będzie on względnie stały, należy uznać za zasadne. Niemniej jednak z uwagi na silnie zindywidualizowany przebieg leczenia u pacjentów z MF, rzeczywiste dawkowanie RUX wśród pacjentów z populacji docelowej może być inne od uwzględnionego w obliczeniach.
 - W analizie nie przeprowadzono długoterminowego modelowania kosztów i efektów zdrowotnych [dla analizy MMB vs FED – przyp. analityka Agencji]. W ramach oceny efektów zdrowotnych dla poszczególnych interwencji zestawiono tabelarycznie wyniki uzyskane w badaniach klinicznych oraz obliczono liczbę QALY w wybranym horyzoncie czasowym, przypisując dla każdej interwencji taką samą wartość użyteczności. W ramach analizy kosztów przeprowadzono uproszczone obliczenia w zakresie kosztów leków, terapii wspomagającej stosowanej podczas leczenia FED oraz terapii chelatującej żelazo i transfuzji krwinek czerwonych w rocznym horyzoncie czasowym. W obliczeniach nie uwzględniono możliwości przerywania lub zmiany terapii na inną, nie uwzględniono również śmiertelności.
 - W badaniach dla FED nie raportowano danych dotyczących zużycia zasobów w zakresie chelatacji żelaza i RBCT. W związku z tym, biorąc pod uwagę, że zarówno FED, jak i RUX są postrzegane jako leki, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia anemii, zużycie zasobów w tym zakresie u pacjentów leczonych FED określono na podstawie danych z badania SIMPLIFY-1 dla RUX.
 - Z uwagi na uproszczony charakter obliczeń dla porównania MMB vs FED i brak danych umożliwiających określenie zużycia zasobów w zakresie RBCT w ramieniu FED, kalkulacje przeprowadzone z perspektywy płatnika publicznego nie są zróżnicowane względem populacji JAK-naive i JAK-exp., a różnice w kosztach oszacowanych z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów wynikają wyłącznie z różnic w charakterystyce pacjentów z tych populacji.

Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez Agencję

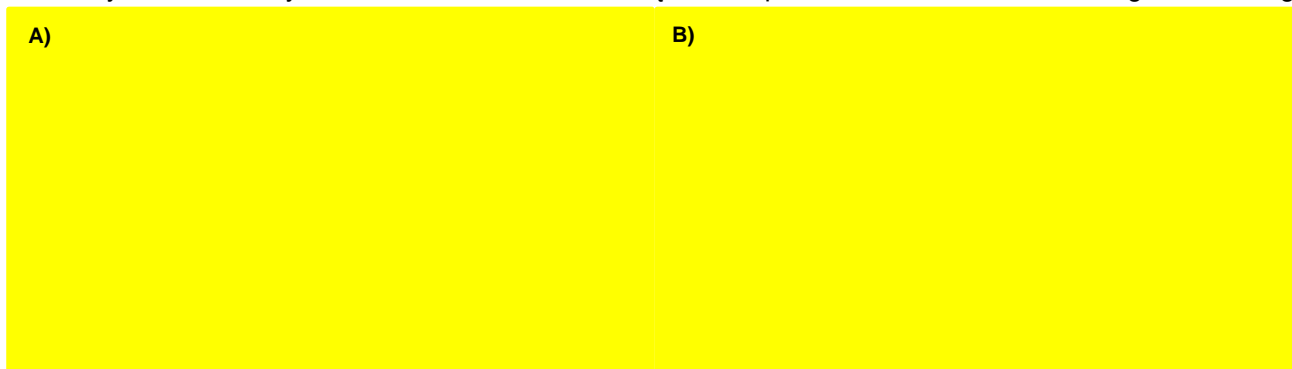
- Założono stałość macierzy przejść po okresie 24 tygodni terapii, co jest założeniem związanym z krytycznymi ograniczeniami analizy kosztów-użyteczności, w szczególności częstotliwość przetoczeń może być zmienna w czasie w okresie przekraczającym wskazany okres, na co wskazują dane kliniczne. Zgodnie z wynikami przedstawionymi w AKL rozdział 5.1.7. Wyniki fazy przedłużonej średnie Hgb (g/dL) rośnie od momentu unormowania wielkości śledziona (na wykresie poniżej obszar oznaczony kolorem czerwonym), co może wpłynąć na częstość przetoczeń, np. ich odraczenie w czasie, co oznacza przejście ze stanu TD na TR, w którym u chorego naliczana jest wyższa wartość użyteczności stanu zdrowia, a co zostało przyjęte jako mało realne (), co implikuje realnie brak szansy na poprawę/uniezależnienie od przetoczeń, na co również wskazują dodatkowo dołączone wykresy Markow trace).



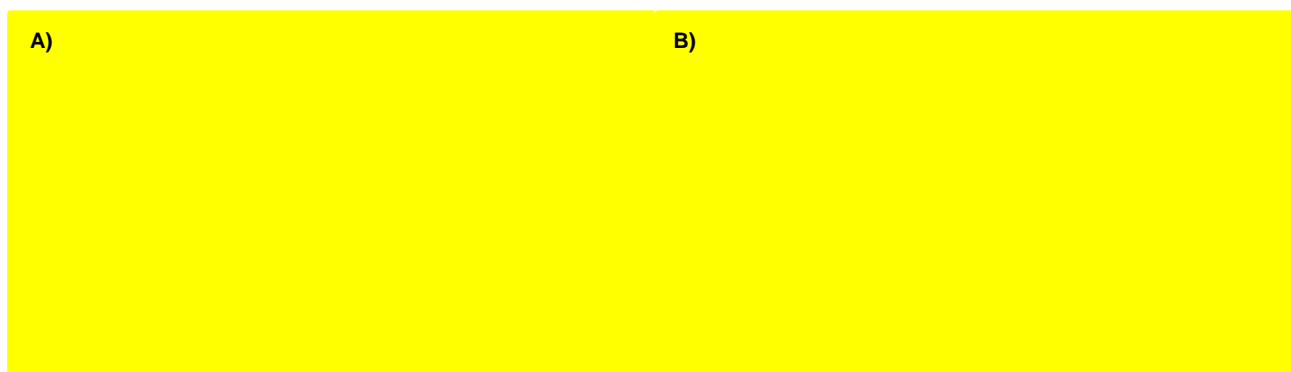
Rysunek 13. Średnie A) wartości stężenia hemoglobiny oraz objętości śledziony w populacji JAK-naive w fazie randomizowanej i przedłużonej badania SIMPLIFY-1 oraz B) wartości stężenia hemoglobiny obserwowane w badaniu COMFORT-1 (AKL wnioskodawcy, za Mesa 2022, Verstovsek 2017)

Na rys. B czerwoną linią oznaczono wartość końcową z grupy chorych pierwotnie włączonych do leczenia RUX, przekraczającą Hg >10 g/dl

Dodatkowo, uwzględniono wyniki długoterminowych obserwacji dla ruxolitynybu z badania COMFORT-1. Powyższe wykresy wskazują na zmienność ryzyka wystąpienia stanów wymagających przetoczeń, które w szczególności przy dłuższym okresie obserwacji, mogłoby mieć wpływ na długoterminowe wyniki zdrowotne modelu. Przedstawione niżej wykresy Markov trace wskazują na odmienny przebieg choroby – ryzyko zmienia się wyłącznie w początkowej fazie modelowania, co zaznaczono turkusowym obszarem. Należy mieć również na uwadze, że początkowe cykle w ocenianym modelu mają najistotniejszy wpływ na estymowane efekty zdrowotne, co dodatkowo zwiększa niepewność dot. modelowania długoterminowego.



Rysunek 14. Wykres A) Markov trace i B) kohorty chorych pozostające w poszczególnych stanach klinicznych - MMB (model wnioskodawcy)



Rysunek 15. Wykres A) Markov trace i B) kohorty chorych pozostające w poszczególnych stanach klinicznych - RUX (model wnioskodawcy)

Dodatkowo, w ramach analizy konwergencji przeanalizowano dokument EAG (ang. *External Assessment Group*) dla wniosku refundacyjnego złożonego do NICE (EAG 2023), w którym cytowano dokument BSH 2014

It was noted that anaemia and thrombocytopenia are associated with ruxolitinib treatment, with “anaemia usually peaking by Weeks 12 to 16 and improving thereafter”. It was recommended that anaemia may be ameliorated by lowering the dose of ruxolitinib or by concomitant use of ESA (erythropoietin stimulating agents – przyp. analityka Agencji), and/or an androgen, such as danazol. (str. 23 raportu EAG)

W związku z przedstawionymi ograniczeniami przeanalizowano, celem oceny stabilności modelu, efektywność kosztową w krótszych horyzontach – 2- i 5- letnim (wnioskodawca analizował horyzont 4-letni – wariant R_1 AW).

- W ramach przeprowadzonych przez Agencję reanaliz PSA dla różnych rozkładów stwierdzono duże różnice w wynikach pomimo tożsamej liczby iteracji. Przeprowadzono PSA analizy podstawowej z uwzględnieniem 10 tysięcy iteracji celem określenia stabilności modelu, przedstawiony wynik ogranicza wątpliwości dot. rozrzutu wyników PSA dla analizy podstawowej.
- Modelowany efekt zdrowotny nie zależy od odpowiedzi w zakresie zmiany wielkości śledziona lub zmiany innych symptomów mielofibrozy poza zależnością od przetoczeń, co może w niepełny sposób odpowiadać przebiegowi terapii i ewentualnej zmianie leczenia systemowego.
- Wnioskodawca nie przeprowadził pełnego modelowania dla porównania z fedratynibem i innymi lekami, które można stosować w analizowanym problemie decyzyjnym (BAT). Brak możliwości oceny rozrzutu wyników dla porównań z innymi technologiami ogranicza możliwość wnioskowania dot. efektywności kosztowej terapii.
- W przedstawionej dokumentacji nie oceniono terapii sekwencyjnej, tj. stosowania MMB po leczeniu inhibitorem JAK w pierwszej linii i odwrotnie.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia danych zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 8. AE wnioskodawcy):

- Koszty komparatorów przyjęto na podstawie danych sprzedażowych NFZ oraz odnalezionych przetargów na zakup leków. Nie jest pewne, czy dane te pokazują w pełni realny koszt stosowania poszczególnych terapii. W rzeczywistości koszty te, po uwzględnieniu wszystkich ewentualnych rabatów i zasad umów podziału ryzyka, mogą być inne.
- Z uwagi na brak dostępu do danych pacjenckich, które umożliwiłyby wyznaczenie użyteczności na podstawie polskich norm użyteczności, użyteczności stanów zdrowia zaimplementowane w modelu globalnym i wykorzystane w analizie zostały wyznaczone w oparciu o brytyjskie normy użyteczności.
- Zidentyfikowane dane dotyczące dawkowania FED są istotnie ograniczone, w szczególności brak jest możliwości określenia dawki FED stosowanej wśród pacjentów z MF objawiającą się anemią. W związku z tym dawkowanie leków dla porównania MMB vs FED określono bezpośrednio na podstawie dawek zalecanych w odpowiednich ChPL. Biorąc pod uwagę, że przyjęcie takiego założenia jest obciążone niepewnością, dawkowanie FED zostało możliwie szeroko testowane w ramach analizy wrażliwości.

Ograniczenia danych zidentyfikowane przez Agencję

- W analizie kosztów-użyteczności uwzględniono dawkowanie RUX na podstawie publikacji Mesa 2022 wyłącznie w dawkach 20-40 mg/dziennie, przyjmując brak stosowania dawkowania leku w dawce 5 mg BID

(10 mg/dziennie). Ograniczenie wiąże się z przeszacowaniem kosztu stosowania RUX. Więcej informacji przedstawiono w rozdziale 5.3.3. i 5.3.4. niniejszej AWA.

- Oszacowanie kosztu leczenia wspomagającego (dla fedratynibu) określono ważąc koszt tiaminy i rozpowszechnienie mierzone liczbą aptek z dostępnym produktem. Pomijając nieistotność tego kosztu (ok. 170 zł/rok) metoda oszacowania kosztu wydaje się wątpliwa – wybór produktu w zależności od liczby aptek, w których występuje, a nie ewentualną wielkością sprzedaży, prowadzi do błędu systematycznego – dostępność produktowa nie jest równa powszechności sprzedaży (może ona występować w różnych kanałach, w tym internetowych. Należy mieć również na uwadze obecność na rynku suplementów diety o zbliżonej zawartości tiaminy, a także preparatów złożonych, zawierających kompleksy witamin (np. Neiraxin B¹⁰, Millgamma N¹¹).

W podobny sposób przedstawiono oszacowania dla kwasu acetylosalicylowego.

- W analizie nie uwzględniono kosztu monitorowania leczenia technologiami spoza programu lekowego B.81. (okresowa ocena skuteczności chemioterapii – kod: 5.08.05.0000008, 270,40 pkt).
- **Użyteczności stanów zdrowia:**
 - Dane dotyczące dekrementów użyteczności stanów zdrowia dla trombocytopenii i neutropenii zostały zacytowane niewłaściwie, tj. wartości stanowią założenie przyjęte na poczet analizy *Dasatinib, nilotinib and standard-dose imatinib for the first line treatment of chronic myeloid leukaemia MTA 70* (TA 251), które stanowiły założenie Peninsula Technology Assessment Group (PenTAG)¹².

Dekrementy użyteczności naliczane są ze stałym prawdopodobieństwem w horyzoncie dożywnym na podstawie danych z okresu 24 tyg., mimo iż prawdopodobieństwo ponownego wystąpienia zdarzenia hematologicznego stopnia 3-4, szczególnie po unormowaniu wielkości śledziona, powinno być niższe, również w ramieniu RUX (patrz AKL 5.1.7. Wyniki fazy przedłużonej).

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w ramach analizy zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej, zewnętrznej oraz analizę konwergencji.

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca zadeklarował (AE, str. 111):

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

W ocenie analityków Agencji kalkulatory funkcjonują poprawnie w ocenianym zakresie analizy, tj. generują logiczne wyniki na podstawie zaimplementowanych danych.

Struktura modelu CUA jest skomplikowana (22 arkuszy dot. analizy w populacji JAK-naive), z problemami dot. czytelności - oddzielono arkusze z danymi wejściowymi, silnikiem modelu, analizą wrażliwości, jednak dane dot. skuteczności/ macierzy przejść połączone z estymacjami analizy przeżycia, gdzie dodatkowo umożliwiono wybór z list w odległych kolumnach (TTD) co ogranicza transparentność modelu. Część funkcjonalności modelu została zaprogramowana w *Visual Basic for Applications* (VBA), które utrudniają walidację modelu (automatyczne przeliczanie modelu po wejściu do arkusza *Settings*).

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w dokumencie technicznym przekazanym do analizy ekonomicznej

¹⁰ <https://baza-lekow.com.pl/neiraxin-b-lek-ulotka-chpl-opinie-dawkowanie-2/> [dostęp: 27.02.2025 r.]

¹¹ <https://www.gdziepolek.pl/produkty/49120/milgamma-n-iniekcja/ulotka/81642?ns=true> [dostęp: 27.02.2025 r.]

¹² <https://www.nice.org.uk/guidance/ta426/documents/committee-papers-2> (str. 432 dokumentu, str. 372 analizy) [dostęp: 24.02.2025 r.]

W ocenie analityków zastosowane dopasowanie krzywych do przerywania terapii nie odpowiada klinicznemu przebiegowi. Zgodnie z przedstawionym poniżej wykresem

Na wykresie widoczny jest również inny problem związany z zastosowaną parametryzacją – krzywe TTD

Celem oceny zjawiska w obliczeniach własnych Agencji przedstawiono warianty, w którym krzywe RUX zostały zastąpione krzywymi dopasowanymi do danych o przerywaniu leczenia MMB, a także testowano inne rozkłady parametryczne, w szczególności log-logistyczny oraz Weibulla dla obu technologii, które generują przebieg terapii w bardziej logiczny sposób (przy realistycznie zachowanym hazardzie względnym), a które jednocześnie nie zostały przeanalizowane przez wnioskodawcę w ramach analizy wrażliwości.

Rysunek 16. Krzywa TTD zastosowana w analizie wnioskodawcy (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)

Nie zdiagnozowano innych błędów w funkcjonowaniu modelu mających istotny wpływ na wyniki analizy.

Walidacja konwergencji

W ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (aneks 1.1 do AE wnioskodawcy, str. 135-137). Pierwotnie do analizy nie włączono publikacji – w ramach uzupełnienia analiz o wymagania minimalne dokument AE uzupełniono o przegląd analiz składanych do wniosków refundacyjnych w Wlk. Brytanii (NICE), Kanadzie (CDA-AMC) oraz Australii (PBAC). Finalnie uwzględniono dane z raportu NICE oraz CDA-AMC.

NICE 2023

W ramach publikacji przedstawiono wyniki oceny ekonomicznej zastosowania momelotynibu z perspektywy brytyjskiego systemu opieki zdrowotnej. Zastosowano tożsamy model farmakoekonomiczny, jednakże analizę kosztów-użyteczności przeprowadzono wyłącznie w populacji JAK-experienced (odwrotnie do niniejszej analizy). Zastosowano dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów w wysokości 3,5% rocznie.

W ramach porównania MMB vs RUX w populacji JAK-naive dostępne są wyłącznie informacje dot. kosztu ruksolitynibu. Analizę przeprowadzono w horyzoncie 10-letnim, z cyklem trwającym 1 rok.

We wnioskach wskazuje się, że MMB jest technologią tańszą vs RUX, podkreślając oszczędności wynikające ze zdarzeń niepożądanych, transfuzji krwi i terapii chelatującej żelazo, jednocześnie wskazując, że prawdopodobnie koszt RUX jest niższy niż uwzględniona w analizie cena z obwieszczenia, co uniemożliwia właściwą ocenę różnic w kosztach obu terapii. Należy równocześnie zauważyć, że w przypadku przerywania terapii w pierwszej

linii chorzy w drugiej linii stosują BAT, w ramach którego uwzględniony jest m.in. RUX. Zakłada się również tożsame przerywanie terapii w obu ramionach (5,9% miesięcznie).

W przypadku kosztów uwzględniono stosowanie RUX w dawce 5 mg u 17,28% w tygodniach 0-12 oraz 21,74% pacjentów, co jest istotną niespójnością względem niniejszej analizy, w szczególności uwzględniając fakt, iż koszt nabycia tej dawki jest niższy względem pozostałych prezentacji RUX (10/15/20 mg). Wnioskodawca w modelu do niniejszego wniosku nie uwzględnił kosztu stosowania dawki 5 mg (10 mg/ dziennie) mimo stosowania dawkowania tego schematu u 19,1% pacjentów – zgodnie z dawką średnią z publikacji Mesa 2022 (w modelu elektronicznym przyjęto domyślnie brak różnicowania kosztu między dawkami). Powyższe w istotny sposób zawyża koszt stosowania komparatora i nie jest założeniem konserwatywnym. Podobne konkluzje można wyciągnąć na podstawie raportu PBAC, w którym wskazano na zużycie dawki 5 mg u 27,5% pacjentów kontynuujących terapię. Uwzględnienie w obliczeniach prezentacji RUX 5 mg przeanalizowano w rozdziale 5.3.4. AWA.

CDA-AMC 2025

Dokument stanowi podsumowanie rekomendacji a nie pełny raport farmakoekonomiczny.

Jak wskazano w ograniczeniach modelu wnioskodawcy w modelu przyjęto założenie o trwałości skuteczności na podstawie 24-miesięcznej obserwacji, a z powodu generowania większości QALY w późniejszym horyzoncie dane założenie wiąże się w wysoką wrażliwością wyników efektywności kosztowej terapii. Wskazano dodatkowo, że model może nie uwzględniać realiów klinicznych, w tym możliwości kontynuacji terapii inhibitorami JAK ze względu na brak innych alternatywnych metod leczenia, co może zwiększać inkrementalne koszty stosowania analizowanego leku. Zwrócono również uwagę na modelowanie zależne od statusu transfuzji krwi, nie analizując odpowiedzi w zakresie wielkości śledziny lub innych symptomów, które mogą mieć wpływ na decyzję o leczeniu.

Zgodnie z przedstawionymi informacjami z reanalizy CDA-AMC, w której uwzględniono stosowanie RUX po niepowodzeniu terapii MMB w populacji:

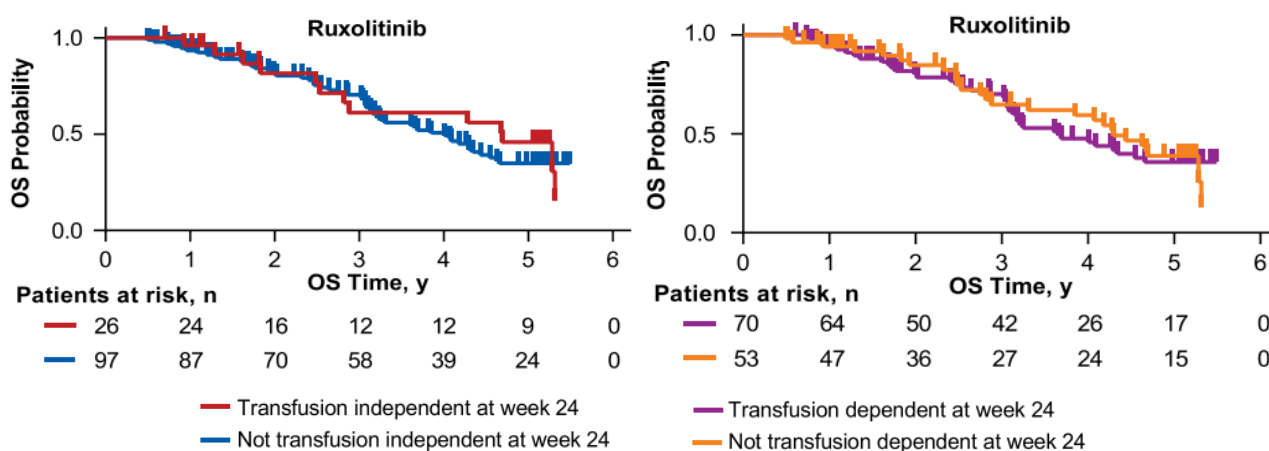
- JAK-naive – ICUR=245 628 CAD/QALY ($\Delta_{\text{koszt}} = 23\ 841$ CAD, $\Delta_{\text{QALY}} = 0,097$);
- JAK-exp – ICUR=327 295 CAD/QALY ($\Delta_{\text{koszt}} = 30\ 087$ CAD, $\Delta_{\text{QALY}} = 0,092$).

Należy zauważyć, że wygenerowane QALY w populacji JAK-naive jest [redacted] dla tożsamego horyzontu czasowego analizy (33 lata).

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził przegląd badań, w których oceniono wyniki zdrowotne chorych stosujących ruksolitynib – nie odnaleziono badań dla momelotynibu.

Zgodnie z przedstawionymi danymi (rozdział 6.3., str. 113-5) wnioskodawca stwierdził, że *wyniki dotyczące przeżycia rocznego, 2-letniego oraz 3-letniego są względnie spójne między wszystkimi źródłami*. Należy jednak podkreślić, że wyniki modelu odbiegają od przedstawionych danych w publikacjach, w szczególności względem publikacji Verstovsek 2017, w której przedstawiono długoterminowe wyniki dot. przeżycia chorych stosujących ruksolitynib w badaniach COMFORT-I i COMFORT-II. Zgodnie z wykresami przedstawionymi w cytowanej publikacji dane stratyfikowano na chorych niezależnych od transfuzji (TI vs TR+TD) i zależnych od transfuzji (TD vs TR + TI). Należy także podkreślić małą liczbę obserwacji po 3 roku w ramieniu TI (wykres po lewej stronie).



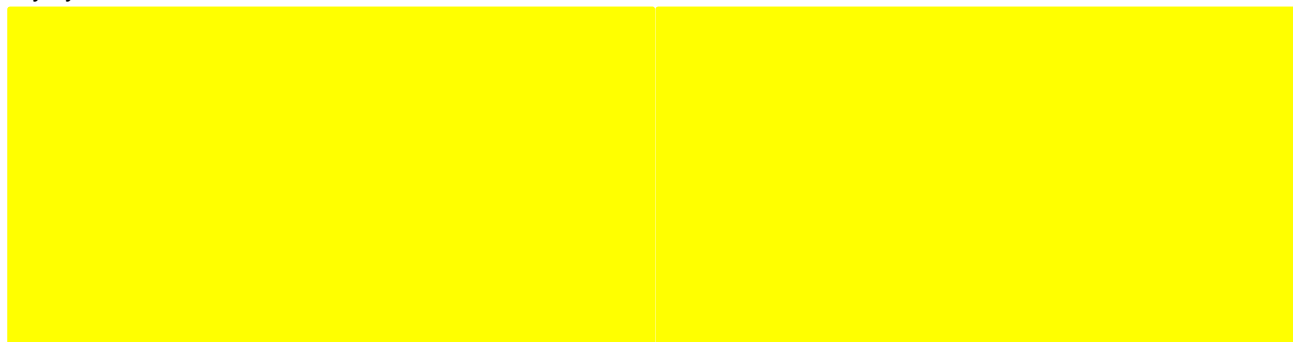
Rysunek 17. Wyniki przeżycia całkowitego w populacji z anemią w momencie rozpoczęcia terapii i statusu zależności od transfuzji (Verstovsek 2017)

Powyższe wskazuje, iż w modelu czas skuteczności terapii RUX może być mniejszy niż w warunkach rzeczywistych.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Obliczenia uwzględniające alternatywną parametryzację krzywych TTD

Poniżej przedstawiono dopasowanie krzywych do danych z uwzględnieniem krzywych log-logistycznych oraz krzywych Weibulla.

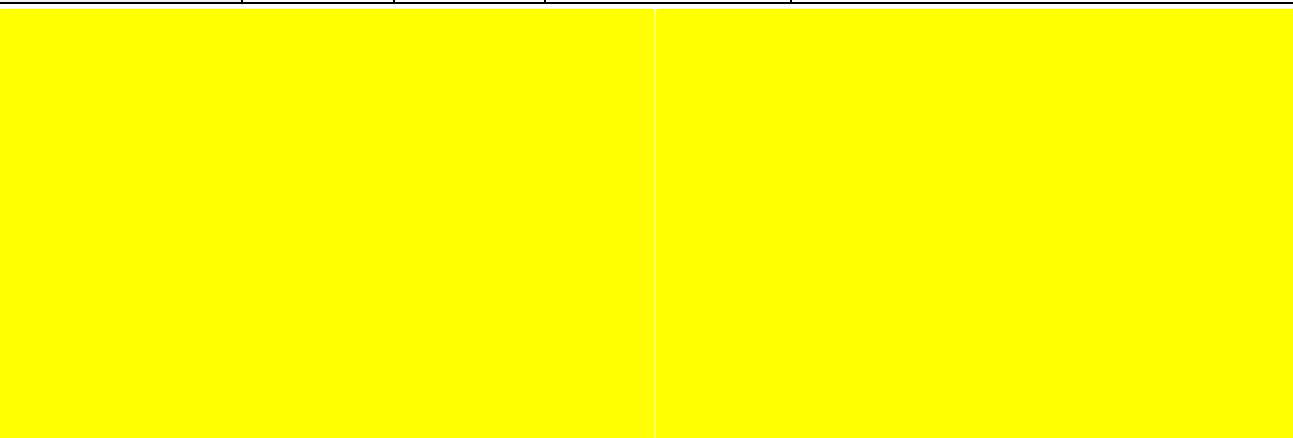


Rysunek 18. Dopasowanie krzywych A) log-logistycznych, B) Weibulla do danych o przerwaniu terapii, z krzywą przeżycia całkowitego dla grupy TI (model wnioskodawcy)

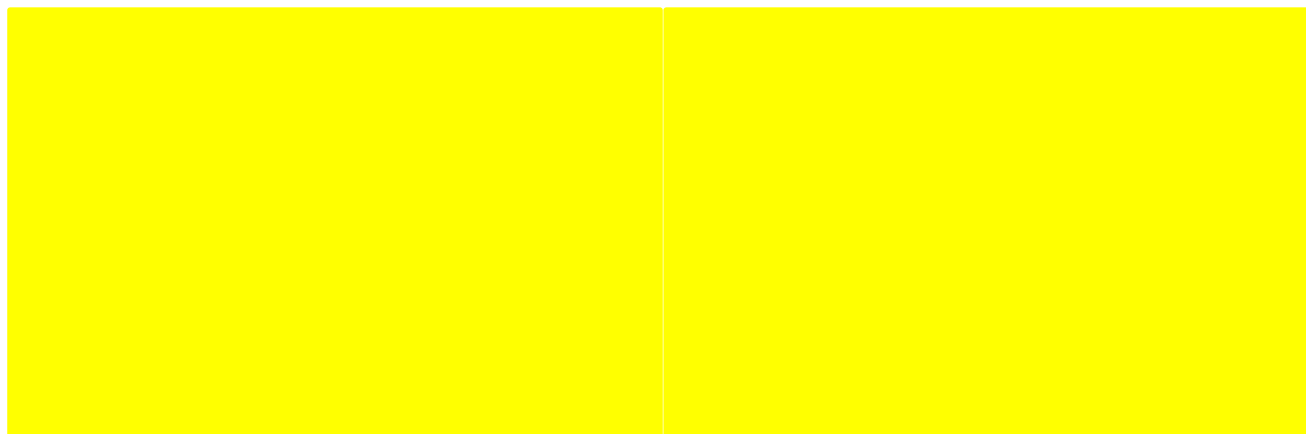
W poniższej tabeli przedstawiono wyniki zdrowotne i ekonomiczne zmiany krzywych, a także wyniki analiz probabilistycznych, dla których przedstawiono wykresy rozrzutu wyników na płaszczyźnie opłacalności i krzywych akceptowalności kosztów z perspektywy NFZ.

Tabela 97. Wyniki farmakoekonomiczne oraz ceny progowe dla zmiany krzywych – perspektywa NFZ (oszacowania Agencji)

Scenariusz analizy	ΔKoszt [zł]	ΔQALY	ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN [zł/opak.]
				Opakowanie 100 mg/ 150 mg/ 200 mg x 30 tabl.
BC wnioskodawcy (deterministyczny)				
BC wnioskodawcy (probabilistyczny)				
Krzywe log-logistyczne (deterministyczny)				
Krzywe log-logistyczne (probabilistyczny)				
Krzywe Weibull (deterministyczny)				
Krzywe Weibull (probabilistyczny)				



Rysunek 19. Rozrzut wyników na płaszczyźnie opłacalności i krzywe akceptowalności kosztów – rozkłady log-logistyczne (opracowanie Agencji)



Rysunek 20. Rozrzut wyników na płaszczyźnie opłacalności i krzywe akceptowalności kosztów – rozkłady Weibulla (opracowanie Agencji)

Zgodnie z przedstawionymi wynikami dodatkowych analiz probabilistycznych istotnie różnią się one od wyników analiz deterministycznych, co szczególnie jest widoczne przy wyborze krzywych Weibulla (). Wyniki wskazują na ograniczoną wiarygodność oszacowań przedstawionych w analizie.

Alternatywne horyzonty analizy

Zgodnie z rozdziałem dot. ograniczeń wynikających z modelowania długoterminowego przeprowadzono ocenę efektywności w horyzoncie krótkoterminowym (2- i 5-letnim).

Tabela 98. Zestawienie wyników analizy w alternatywnych horyzontach - perspektywa NFZ, z RSS (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Interwencja	Komparator	Wartość inkrementalna
Horyzont 2-letni			
QALY			
Koszt całkowity [zł]			
Współczynnik ICUR [z/QALY]			
Progowa CZN [zł]			
Horyzont 5-letni			
QALY			
Koszt całkowity [zł]			
Współczynnik ICUR [z/QALY]			
Progowa CZN [zł]			

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami

Koszt ruksolitynibu

W ramach oszacowań przyjęto dawkowanie RUX na podstawie Mesa 2022 – dawka średnia, przyjmując udziały leków zgodnie z modelem wnioskodawcy z wyjątkiem dawki 20 BID i 25 BID, które zsumowano. Oszacowany koszt cykliczny, zgodnie z metodyką wnioskodawcy, tj. przyjmując koszt pozyskany z IkarPRO (cena „realna”), wyniósł 8 091,84 zł (-866,38 zł względem modelu wnioskodawcy).

Tabela 99. Zestawienie wyników analizy z alternatywnym kosztem ruksolitynibu – perspektywa NFZ, z RSS (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)

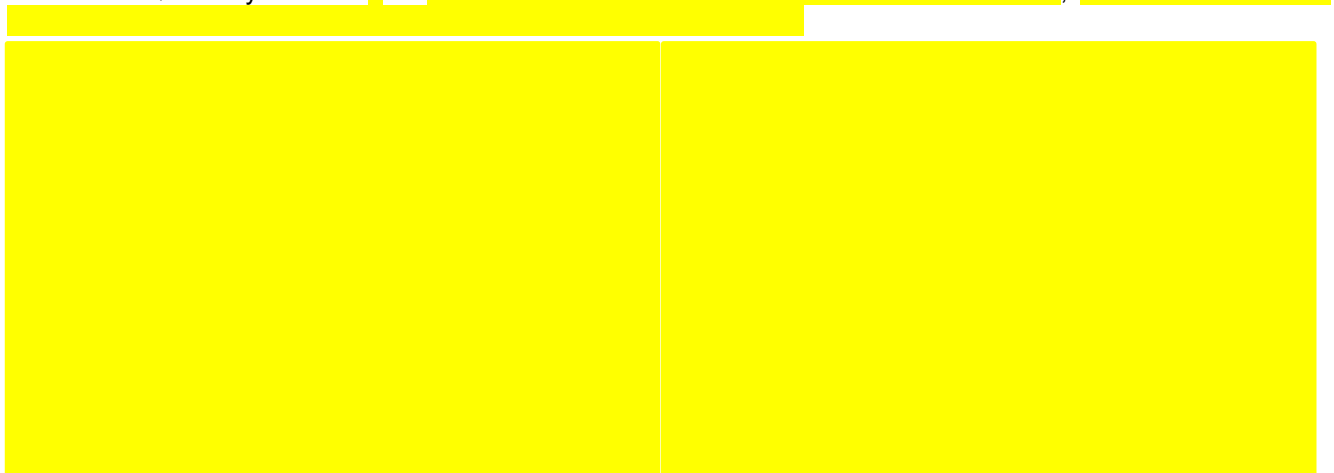
Wyszczególnienie	Interwencja	Komparator	Wartość inkrementalna
Koszt RUX uwzględniający dawkę 5 mg			
QALY			
Koszt całkowity [zł]			
Współczynnik ICUR [z/QALY]			
Progowa CZN [zł]			
<i>Współczynnik ICUR [z/QALY] – analiza wnioskodawcy</i>			
<i>Progowa CZN [zł] – analiza wnioskodawcy</i>			

Zgodnie z ww. oszacowaniami współczynnik ICUR jest [redacted] a cena progowa [redacted] niż w wariancie podstawowym analizy wnioskodawcy.

W ocenie analityków Agencji powyższy wariant powinien stanowić wariant główny w ramach ocenianego problemu decyzyjnego (tj. uwzględniający prawdopodobny schemat stosowania komparatora).

Przeprowadzono dodatkowo analizę probabilistyczną w celu określenia prawdopodobieństwo efektywności kosztowej technologii. Oszacowany ICUR [redacted] zł/QALY, cena progowa [redacted] zł/opak.

Poniżej przedstawiono dodatkowo rozrzut wyników na płaszczyźnie opłacalności i krzywe akceptowalności kosztów. Zgodnie z przedstawioną analizą, prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla progu opłacalności 217 641 zł/QALY wynosi ok. [%]. [redacted], [redacted]



Rysunek 21. Rozrzut wyników na płaszczyźnie opłacalności i krzywe akceptowalności kosztów – zmiana kosztu RUX (opracowanie Agencji)

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie efektywności kosztowej stosowania w Polsce produktu leczniczego Omjjara, preparatu zawierającego substancję czynną momelotynib, w postaci tabletek powlekanych, w leczeniu dorosłych z mielofibrozą pierwotną i wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej z umiarkowaną do ciężkiej anemią.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie:

- analizy kosztów-użyteczności (CUA), w której w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych (JAK-naive) z ryzykiem pośrednim-2 i wysokim jako komparator przyjęto ruksolitynib;
- analizy kosztów-konsekwencji (CCA), w których:
 - w populacji wcześniej leczonej inhibitorem JAK (JAK-exp) komparator stanowi fedratynib;
 - w populacji wcześniej nieleczonej z ryzykiem pośrednim-1 komparator stanowi najlepsze dostępne leczenie (BAT, ang. *best available therapy*), która składa się z leków stosowanych z wyboru, m.in. hydroksymocznik, anagrelid, melfalan, busulfan, peginterferon alfa.

W ocenie analityków Agencji:

- **w przypadku populacji JAK-naive z ryzykiem pośrednim-2 i wysokim nie zachodzą** okoliczności art. 13. ust. 3. Ustawy o refundacji – wnioskodawca przedstawił badanie randomizowane, w którym wskazano na wyższą skuteczność produktu (dla części punktów końcowych) względem technologii refundowanych na dzień złożenia wniosku;
- **w pozostałych przypadkach zachodzą** okoliczności art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji.

Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika (NFZ) oraz wspólnej. Nie przedstawiono wyników analiz z perspektywy społecznej.

Wnioskodawca zaproponował dla wnioskowanych interwencji RSS w postaci:

[redacted]

Zgodnie ze scenariuszem podstawowym wnioskodawcy współczynnik ICUR z perspektywy NFZ w populacji JAK-naive z ryzykiem pośrednim-2 i wysokim wyniósł:

- bez RSS – 5 914 445 zł/QALY;
- z RSS – [redacted] zł/QALY.

Oszacowanie progowej cen zbytu netto (CZN) zgodnie z założeniami wnioskodawcy, po korekcie o próg opłacalności:

- **perspektywa NFZ.** – [redacted] zł;
- perspektywa wspólna - [redacted] zł.

W przypadku analiz kosztów konsekwencji oszacowano współczynniki CUR:

- w porównaniu z fedratynibem (populacja JAK-exp):
 - perspektywa NFZ – [redacted] zł/QALY vs [redacted] zł/QALY;
 - perspektywa wspólna – [redacted] zł/QALY vs [redacted] zł/QALY;
 - **progowa CZN z perspektywy NFZ – [redacted] zł/ opak.**
- W porównaniu z BAT (populacja z ryzykiem pośrednim-1):
 - MMB: [redacted] zł/QALY;
 - BAT ogółem: 9 796 zł/QALY;
 - Hydroksymocznik: 6 329 zł/QALY;
 - Anagrelin: 10 524 zł/QALY;
 - Melfalan: 6 740 zł/QALY;
 - Busulfan: 8 645 zł/QALY;
 - Peginterferon alfa: 66 424 zł/QALY;
 - **Progowa cena zbytu: vs hydroksymocznik – [redacted] zł.**

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy obarczona jest szeregiem założeń i ograniczeń, w szczególności:

- założeniami przebiegu krzywych czasu do przerwania terapii (patrz – rozdziały 5.3.1.);
- brakiem modelowania przebiegu choroby w populacji wcześniej leczonej (porównanie vs fedratynib) oraz w populacji z ryzykiem pośrednim-1;
- przyjętymi kosztami technologii stanowiących komparatory;
- Niestabilność wyników analiz wrażliwości.

Wyniki walidacji konwergencji z innymi analizami ekonomicznymi dla ocenianego problemu zdrowotnego oraz technologii pozwalają na wyciągnięcie zbieżnych wniosków dotyczących efektywności kosztowej terapii jak zaprezentowane w oszacowaniach Agencji. W ramach walidacji stwierdzono istotne odchylenia dyspersji wyników kosztowych prezentowanych w innych analizach na podstawie przedstawionego modelu elektronicznego.

Reanaliza Agencji uwzględniająca koszt mniejszej dawki ruksolitynibu z perspektywy NFZ:

- Współczynnik ICUR = [redacted] zł/QALY;
- Progowa cena zbytu netto = [redacted] zł/ opak.

Wyniki analiz wrażliwości wykazywały dużą zmienność wartości ICUR, w analizie probabilistycznej, przy założeniu wariantu reanalizy Agencji, prawdopodobieństwo efektywności kosztowej wyniosło [redacted] %.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy: określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Omjjara (mometotynib) w leczeniu dorosłych z mielofibrozą pierwotną i wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej z umiarkowaną do ciężkiej anemią.

Horyzont analizy: 2 lata

Scenariusz istniejący: brak refundacji momelotynibu

Udziały opcji terapeutycznych:

- populacja JAK-naive:
 - ryzyko pośrednie-1: 100% pacjentów stosuje BAT,
 - ryzyko pośrednie-2 / wysokie: 90% pacjentów stosuje RUX, a pozostałe 10% - FED;
- populacja JAK-exp: 100% stosuje FED (aktualnie w PL B.81 dostępny jest wyłącznie FED).

Scenariusz nowy: refundacja momelotynibu

Kategoria odpłatności: bezpłatnie

Grupa limitowa - nowa

Udziały opcji terapeutycznych:

- populacja JAK-naive:
 - ryzyko pośrednie-1:
 1. rok: MMB – ██████; RUX, FED, BAT – ██████
 2. rok: MMB – ██████; RUX, FED, BAT – ██████
 - ryzyko pośrednie-2 / wysokie:
 1. rok: MMB – ██████; RUX – ██████; FED – ██████, BAT – ██████
 2. rok: MMB – ██████; RUX – ██████; FED – ██████, BAT – ██████
- populacja JAK-exp:
 1. rok: MMB – ██████; RUX, FED, BAT – ██████
 2. rok: MMB – ██████; RUX, FED, BAT – ██████

Wnioskodawca przeprowadził również jednokierunkowe analizy wrażliwości zakładające zmienność parametrów populacyjnych (9 wariantów), udziałów MMB (1 wariant), dawkowania leków (2 warianty) i innych parametrów (4 warianty).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Na potrzeby oszacowania populacji wnioskodawca wykorzystał następujące źródła danych: dane NFZ na podstawie portalu Statystyki NFZ, analizy HTA dla produktów leczniczych Jakavi (ruksolitynib) i Inrebic (fedratynib) opublikowane na stronie AOTMiT oraz opinię ekspercką prof. Mirosława Markiewicza (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii) wykorzystana na potrzeby przygotowania AWA Inrebic.

Odsetek pacjentów z ryzykiem pośrednim-1 wśród pacjentów leczonych oparto na danych z międzynarodowych rejestrów i badań RWD: Laganà 2024, Koschmieder 2023, Mead 2022, Passamonti 2021 i Tremblay 2019.

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. Źródło tych danych stanowiły publikacje: Laganà 2024, Palandri 2023, Coltro 2023, Jung 2022, Maffioli 2022, Palandri 2020, Schain 2019, Kuykendall 2018 i Breccia 2016.

Dane dotyczące odsetków pacjentów, którzy progresowali do AML lub zmarli w trakcie leczenia RUX zidentyfikowano w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej: Laganà 2024, Palandri 2023, Coltro 2023, Jung 2022, Maffioli 2022, Palandri 2020, Schain 2019, Kuykendall 2018 i Breccia 2016.

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 oraz Kuykendall 2018.

Dane dotyczące częstości występowania anemii zidentyfikowano w publikacjach: Harrison 2012, Mascarenhas 2023, Mead 2022, Mesa 2021, Palandri 2020 oraz Passamonti 2021, Verstovsek 2020.

Szczegółowe dane ww. publikacji znajdują się w Aneksie B. w BIA wnioskodawcy.

Brak jest informacji czy wyszukiwanie ww. publikacji odbyło się na drodze przeglądu systematycznego.

Rozpowszechnienie MMB w scenariuszu nowym dla populacji JAK-naive z ryzykiem \geq pośrednim-2 oraz udziały pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie w scenariuszu istniejącym określono na podstawie opinii prof. Mirosława Markiewicza przedstawionej w AWA Inrebic 2022. Było to jedyne zewnętrzne źródło danych.

Rozpowszechnienie MMB w scenariuszu nowym w populacji JAK-naive z ryzykiem pośrednim-1 i JAK-exp oraz udziały pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie w scenariuszu nowym oparto na założeniu arbitralnym.

Kategorie kosztów uwzględnione w analizie:

- 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.

Szczegółowe informacje nt. uwzględnionych kosztów podano w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 100. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	339	340
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■

Tabela 101. Wyniki analizy wpływu na budżet: perspektywa płatnika z RSS [oszacowania wnioskodawcy]

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący [mln zł]		Scenariusz nowy [mln zł]		Wydatki inkrementalne [mln zł]	
	2026	2027	2026	2027	2026	2027
Leki w PL, w tym:	16,37	35,07	■	■	■	■

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący [mln zł]		Scenariusz nowy [mln zł]		Wydatki inkrementalne [mln zł]	
	2026	2027	2026	2027	2026	2027
MMB	0,00	0,00				
RUX	10,92	23,47				
FED	5,45	11,60				
Podanie i monitorowanie w PL	0,33	0,64				
Leki stosowane w ramach BAT*	0,02	0,05				
Podanie leków stos. w ramach BAT*	0,07	0,16				
Leczenie wspomagające	0,05	0,05				
Stany zdrowia	0,75	2,07				
ZN	0,35	0,93				
Kolejne linie leczenia	0,07	0,37				
Opieka paliatywna	0,12	0,46				
Wydatki całkowite	18,13	39,81				

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

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu MMB ze środków publicznych nastąpi wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego. Prognozowany wzrost wydatków całkowitych płatnika publicznego związany z finansowaniem terapii MMB w populacji docelowej analizy, w przypadku uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka, wyniesie [redacted] zł w roku 2026 oraz [redacted] zł w roku 2027.

Tabela 102. Wyniki analizy wpływu na budżet: perspektywa wspólna z RSS [oszacowania wnioskodawcy]

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący [mln zł]		Scenariusz nowy [mln zł]		Wydatki inkrementalne [mln zł]	
	2026	2027	2026	2027	2026	2027
Leki w PL, w tym:	16,37	35,07				
MMB	0,00	0,00				
RUX	10,92	23,47				
FED	5,45	11,60				
Podanie i monitorowanie w PL	0,33	0,64				
Leki stosowane w ramach BAT*	0,02	0,05				
Podanie leków stos. w ramach BAT*	0,07	0,16				
Leczenie wspomagające	0,05	0,05				
Stany zdrowia	1,81	4,78				
ZN	0,35	0,93				
Kolejne linie leczenia	0,07	0,37				
Opieka paliatywna	0,12	0,46				
Wydatki całkowite	19,20	42,52				

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

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu MMB ze środków publicznych nastąpi wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Prognozowany wzrost wydatków całkowitych płatnika publicznego i pacjentów związany z finansowaniem terapii MMB w populacji docelowej analizy, w przypadku uwzględnienia zasad umowy podziału ryzyka, wynosi [redacted] zł w roku 2026 oraz [redacted] zł w roku 2027.

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

Tabela 103. Wyniki analizy wpływu na budżet: podsumowanie wydatków bez uwzględnienia RSS [oszacowania wnioskodawcy]

Scenariusz istniejący [mln zł]		Scenariusz nowy [mln zł]		Wydatki inkrementalne [mln zł]	
2026	2027	2026	2027	2026	2027
Perspektywa płatnika publicznego					
18,13	39,81	35,11	77,81	16,98	37,99
Perspektywa wspólna					
19,20	42,52	36,12	80,40	16,93	37,88

Prognozowany wzrost wydatków całkowitych związany z finansowaniem terapii MMB w populacji docelowej analizy, w przypadku braku uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka, wyniesie z perspektywy płatnika publicznego 16,98 mln zł w roku 2026 oraz 37,99 mln zł w roku 2027, natomiast z perspektywy wspólnej 16,93 mln zł w roku 2026 oraz 37,88 mln zł w roku 2027.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 104. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Prognozowane udziały momelotyribu w scenariuszu nowym dla dwóch z trzech subpopulacji oraz przejmowanie udziałów leków w poszczególnych liniach leczenia określono arbitralnie.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Prognozowane udziały momelotyribu w scenariuszu nowym dla dwóch z trzech subpopulacji oraz przejmowanie udziałów leków w poszczególnych liniach leczenia określono arbitralnie.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	W AK nie przeprowadzono porównania z pierwotnie wskazanym komparatorem, tj. najlepszą dostępną terapią (BAT), tymczasem zarówno w AE jak i BIA uwzględniono BAT jako opcja terapeutyczna.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Aktualnie momelotyrib nie podlega refundacji, dlatego nie są dostępne dane NFZ dla tego leku.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.2.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.2.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Jednokierunkowa analiza wrażliwości

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Kategoria odpłatności w analizie jest zgodna z wnioskiem i spełnia kryteria ustawowe określone dla danej kategorii odpłatności w art. 14 ustawy o refundacji.

Przyjęto, że utworzona zostanie nowa grupa limitowa, co jest zasadne, biorąc pod uwagę przepisy art. 15 ustawy o refundacji.

Warto odnotować, że analiza BIA wykorzystuje dawkowanie oraz dane kosztowe określone w ramach AE i opiera się na przeprowadzonej w niej symulacji przebiegu choroby i jej leczenia. Stąd ograniczenia AE mają zastosowanie także w niniejszej analizie.

Brak jest danych, które umożliwiłyby zasilenie obliczeń w zakresie efektywności i bezpieczeństwa FED, w związku z czym wnioskodawca konserwatywnie założył 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 analizie wrażliwości 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 Hb <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 zawiąże 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 w BIA wnioskodawcy), 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 PL 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 obciążona 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 jedynie jednej 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.

Wyżej opisane ograniczenia wskazał w analizie wnioskodawca, Agencja jednak uznaje ich znaczenie.

Z informacji zawartych w BIA wynika, że wnioskodawca nie identyfikował dodatkowego źródła tych danych.

Prognozowane udziały momelotynibu w scenariuszu nowym oraz przejmowanie udziałów leków w poszczególnych liniach leczenia określono arbitralnie.

Wnioskodawca oparł część obliczeń na danych pochodzących z odnalezionych publikacji (szczegóły w Rozdziale 6.1.2 niniejszej AWA), brak jest jednak informacji czy wyszukiwanie ww. publikacji odbyło się na drodze przeglądu systematycznego.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność:

- parametrów populacyjnych:
 - wariant A: wzrostu liczby pacjentów rozpoczynających leczenie 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.

Parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem przedstawiono w Tabeli 63. w BIA wnioskodawcy.

Znaczny wpływ na wydatki inkrementalne w obu latach analizy mają warianty obliczeń, w ramach których badano

Przyjęcie dawkowania FED na poziomie średniej dawki dobowej wynoszącej

Oszacowanie populacji JAK-exp. kwalifikującej się do leczenia MMB z uwzględnieniem

Największy spadek wydatków inkrementalnych w horyzoncie czasowym analizy następuje przy założeniu, że

Oszacowanie to stanowi minimalny wariant analizy zarówno w przypadku uwzględnienia jaki i braku uwzględnienia RSS.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wykazały wzrost wydatków po stronie płatnika w przypadku wprowadzenia refundacji momelotynibu w populacji docelowej z jednoczesnym nieznacznymi oszczędnościami po stronie pacjenta wynikającymi z oszczędności w ramach kosztów stanów zdrowia.

Wzrost kosztów po stronie płatnika wynika z wyższych kosztów momelotynibu w porównaniu do komparatorów.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag do zapisów programu lekowego.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Omjjara (mometotynib) w przedmiotowych wskazaniach przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cda-amc.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <https://www.pbs.gov.au/>, <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/home.html>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dn. 28.02.2025 – 03.03.2025 przy zastosowaniu słów kluczowych *Omjjara*, *Ojjaara*, *mometotynib*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono pięć rekomendacji pozytywnych (CDA AMC 2025, SMC 2024, PBAC 2024, NICE 2024 i HAS 2024 w populacji leczonej RUX) i trzy rekomendacje negatywne (NCPE 2024, HAS 2024 w populacji nieleczonej JAKi oraz w ramach wczesnego dostępu – HAS 2023). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się m.in. uwagę na dowody z badań klinicznych wskazujące, że mometotynib może działać równie dobrze jak RUX u osób, które nie otrzymywały JAKi oraz, że mometotynib prawdopodobnie działa równie dobrze jak BAT u osób, które otrzymywały RUX; zwiększa niezależność od transfuzji i może poprawić wskaźnik odpowiedzi śledzony i zmniejszać objawy związane z chorobą w porównaniu z RUX i danazolem. Zwracano również uwagę na koszty które nie powinny przekraczać poziomu stosowania RUX, lub najmniej kosztownego JAKi. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na wysoką cenę leku (NCPE), wątpliwy dobór danazolu jako komparatora w badaniu, brak wpływu na OS, niewystarczającą korzyść kliniczną (HAS). W CDA AMC 2025 i PBAC 2024 wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją. Dokumenty niemieckiej G-Ba oceniają istnienie dodatkowe korzyści, nie zawierają rekomendacji – wskazano na istnienie niewielkiej dodatkowej korzyści w populacji pacjentów leczonych wcześniej RUX, oraz niemierzalną korzyść w populacji nie leczonej inhibitorami JAK.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 105. Rekomendacje refundacyjne dla leku Omjjara

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CDA AMC 2025	W leczeniu powiększenia śledziony i (lub) objawów związanych z chorobą u dorosłych pacjentów z PMF pośredniego lub wysokiego ryzyka, post-PV lub MF post-ET MF, u których występuje niedokrwistość o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.	Rekomendacja pozytywna warunkowa Ojjaara powinna być refundowana tylko wtedy, gdy jest przepisywana przez specjalistów w zakresie leczenia MF, a koszt leku Ojjaara nie przekracza kosztu programu lekowego leczenia najmniej kosztownym inhibitorem kinazy Janus (JAKi) refundowanym w leczeniu dorosłych z MF. Uzasadnienie - Dowody z badań SIMPLIFY-1 i MOMENTUM wykazały, że Ojjaara zwiększa niezależność od transfuzji i może poprawić wskaźnik odpowiedzi śledzony i zmniejszać objawy związane z chorobą w porównaniu z RUX i danazolem. - W oparciu o ocenę dowodów ekonomicznych dotyczących zdrowia przeprowadzoną przez CDA-AMC, lek Ojjaara nie przedstawia dodatkowej wartości dla systemu opieki zdrowotnej w publicznej cenie katalogowej. Komitet ustalił, że nie ma wystarczających dowodów uzasadniających wyższy koszt leku Ojjaara w porównaniu z najmniej kosztownym JAKi refundowanym w MF. - Ojjaara zaspokajała niektóre potrzeby pacjentów, prawdopodobnie zmniejszając objawy MF i zapotrzebowanie na transfuzje. - W oparciu o publiczne ceny katalogowe szacuje się, że Ojjaara będzie kosztować około 11 milionów dolarów w ciągu najbliższych 3 lat
NCPE 2024	w leczeniu splenomegalii związanej z chorobą lub objawów u dorosłych pacjentów z niedokrwistością o nasileniu od umiarkowanej do ciężkiej, u których występuje PMF, post-PV MF	Rekomendacja negatywna NCPE nie rekomenduje refundowania leku Omjjara w zaproponowanej cenie.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	lub post-EV MF, którzy nie byli leczeni inhibitorem kinazy Janus (JAK) lub byli leczeni ruksolitynibem	
NICE 2024	leczenie splenomegalii związanej z chorobą lub objawów mielofibrozy u dorosłych z mielofibrozą średniego-2 lub wysokiego ryzyka, niedokrwistością umiarkowaną do ciężkiej, którzy nie otrzymywali inhibitora JAK lub otrzymywali ruksolitynib	<p>Rekomendacja pozytywna Momelotynib jest zalecany jako opcja leczenia splenomegalii lub objawów związanych z mielofibrozą u osób dorosłych z niedokrwistością o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie stosowano inhibitora JAK lub stosowano ruksolitynib, wyłącznie, jeśli: - mają mielofibrozę pośredniego-2 lub wysokiego ryzyka, oraz - firma dostarcza momelotynib zgodnie z umową handlową.</p> <p>Uzasadnienie Na potrzeby oceny firma wniosła o rozważenie stosowania momelotynibu wyłącznie u osób z mielofibrozą średniego-2 lub wysokiego ryzyka, co nie obejmuje u wszystkich osób, dla których jest on dopuszczony do stosowania. Zwykle stosowanym leczeniem splenomegalii lub objawów mielofibrozy pośredniego-2 lub wysokiego ryzyka u osób dorosłych z umiarkowaną lub ciężką niedokrwistością, które nie otrzymywały inhibitora JAK, jest RUX. W przypadku osób, które stosowały RUX, zwykłym leczeniem jest BAT. Momelotynib działa w podobny sposób jak RUX i byłby oferowany tej samej populacji. Dowody z badań klinicznych wskazują, że momelotynib może działać równie dobrze jak RUX u osób, które nie otrzymywały inhibitora JAK. Dowody z badań klinicznych sugerują, że momelotynib prawdopodobnie działa równie dobrze jak BAT u osób, które otrzymywały RUX. Komisja stwierdziła, że w przypadku osób, które nie były wcześniej leczone inhibitorem JAK, koszty leczenia momelotynibem były podobne do kosztów leczenia RUX. Komisja stwierdziła również, że w przypadku osób, które wcześniej były leczone inhibitorem JAK (RUX), szacunki dotyczące efektywności kosztowej były poniżej zakresu, który NICE uważa za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS. W związku z tym komisja zaleciła momelotynib jako opcję leczenia splenomegalii lub objawów mielofibrozy u dorosłych z umiarkowaną lub ciężką niedokrwistością, którzy nie byli leczeni inhibitorem JAK lub RUX, tylko jeśli mają mielofibrozę pośredniego-2 lub wysokiego ryzyka.</p>
PBAC 2024	leczenia PMF pośredniego lub wysokiego ryzyka, post-PV MF lub post-EV MF u pacjentów z niedokrwistością o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, którzy nie są leczeni inhibitorem kinazy Janus (JAK) lub byli leczeni RUX.	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa Wniosek o umieszczenie w wykazie „General Schedule Authority Required” dla leczenia początkowego oraz w wykazie „Authority Required” dla kontynuacji leczenia PMF pośredniego lub wysokiego ryzyka, post-PV MF lub post-EV MF u pacjentów z niedokrwistością o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, którzy nie są leczeni inhibitorem kinazy Janus (JAK) lub byli leczeni RUX.</p> <p>Uzasadnienie PBAC zalecił umieszczenie momelotynibu w wykazie na podstawie tego, że powinien on być dostępny w tych wskazaniach. Zalecenie PBAC dotyczące umieszczenia w wykazie opierało się na ocenie, że opłacalność momelotynibu byłaby akceptowalna, gdyby został on zminimalizowany pod względem kosztów w porównaniu z RUX. PBAC zaakceptował twierdzenie o nie gorszej skuteczności i ogólnym nie gorszym bezpieczeństwie w porównaniu z RUX i zgodził się z wnioskiem, że momelotynib zapewnia klinicznie znaczącą poprawę wyników związanych z niedokrwistością i ma przewagę w zakresie bezpieczeństwa w obniżaniu ryzyka zdarzeń niepożądanych związanych z niedokrwistością w porównaniu z RUX.</p>
SMC 2024	w leczeniu splenomegalii związanej z chorobą lub objawów u dorosłych pacjentów z niedokrwistością o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u których występuje PMF, post-PV MF lub post-EV MF, którzy nie byli leczeni inhibitorem kinazy Janus (JAK) lub byli leczeni ruksolitynibem	<p>Rekomendacja pozytywna momelotynib (Omijara) jest dopuszczony do stosowania w NHSScotland. Wskazanie podlegające przeglądowi: Leczenie splenomegalii związanej z chorobą lub objawów u dorosłych pacjentów z niedokrwistością o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u których występuje PMF, post-PV MF lub post-ET MF, którzy nie byli leczeni inhibitorem kinazy Janus (JAK) lub byli leczeni RUX. Momelotynib oferuje dodatkowy wybór leczenia w klasie terapeutycznej inhibitorów JAK w tej sytuacji. Inny lek w tej klasie terapeutycznej został zaakceptowany w ramach procesu dla leków sierocych. Niniejsza porada ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonego porozumienia NHSScotland Patient Access Scheme zapewniającego wyniki efektywności kosztowej, na których oparto decyzję, lub ceny, która jest równoważna lub niższa.</p>
HAS 2024	Leczenie splenomegalii lub objawów związanych ze splenomegalią u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niedokrwistością i PMF, post-PV MF lub post-ET MF, którzy nigdy nie otrzymywali inhibitora kinazy	<p>Rekomendacja pozytywna: dla refundacji w leczeniu splenomegalii lub objawów związanych z chorobą u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niedokrwistością i pierwotnym włóknieniem szpiku, post-PV MF lub post-ET MF, którzy byli leczeni ruksolitynibem.</p> <p>Rekomendacja negatywna: dla refundacji w innych sytuacjach objętych dopuszczeniem do obrotu (populacja nieleczonego inhibitorami JAK).</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	Janus (JAK) lub którzy byli leczeni ruksolitynibem	<p>Korzyść kliniczna (SMR):</p> <ul style="list-style-type: none"> - umiarkowana dla populacji leczonej RUX; - niewystarczająca dla refundacji w innych sytuacjach objętych dopuszczeniem do obrotu (populacja nieleczona inhibitorami JAK) <p>Dodatkowa korzyść kliniczna: brak dodatkowej korzyści (ASMR V) – u pacjentów uprzednio leczonych RUX:</p> <ul style="list-style-type: none"> - brak dowodów na wyższość pod względem wskaźnika odpowiedzi śledzony w porównaniu z BAT; - brak dowodów na wyższość pod względem wskaźnika niezależności od transfuzji w porównaniu z danazolem; - wątpliwy wybór danazolu jako komparatora w badaniu MOMENTUM, co utrudnia interpretację wyników uzyskanych w tym badaniu; - wykazanie wyższości mometynibu w porównaniu z danazolem pod względem odsetka pacjentów ze zmniejszeniem o co najmniej 50% całkowitej liczby objawów według kwestionariusza MFSAF; - wykazanie non-inferiority leku mometynibu w porównaniu z danazolem pod względem wskaźnika niezależności od transfuzji (równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy), co umożliwiło uwzględnienie wyników hierarchicznych drugorzędowych punktów końcowych; - profil bezpieczeństwa podobny do innych inhibitorów JAK.
HAS 2023	Leczenie splenomegalii lub objawów związanych ze splenomegalią u dorosłych pacjentów z niedokrwistością o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z pierwotną mielofibrozą, mielofibrozą wtórną do PV lub ET, u których nie powiodło się leczenie lub którzy nie tolerują innych inhibitorów kinazy Janus (JAK)	<p>Negatywna opinia w sprawie zezwolenia na wczesny dostęp</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Dostępne są odpowiednie metody leczenia objawowego, w tym hydroksymocznik lub pegylowany interferon alfa w przypadku hiperleukocytozy lub leki stymulujące erytropoezę w przypadku niedokrwistości.</p> <p>Leczenie można odroczyć, jeśli dostępne są odpowiednie terapie.</p> <p>Nie zakłada się, że ten produkt leczniczy jest innowacyjny w danym wskazaniu, ponieważ nie jest to nowa metoda leczenia, która ma prawdopodobnie przynieść istotną zmianę w opiece nad pacjentem, ponieważ:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nie wykazano różnicy w porównaniu z najlepszym dostępnym leczeniem pod względem zmniejszenia śledzony w badaniu SIMPLIFY-2, - wybór leku porównawczego danazol w badaniu MOMENTUM nie miał znaczenia klinicznego, co utrudnia interpretację wyników, z których jedynie zmniejszenie o co najmniej 50% STS było istotne statystycznie, ale w porównaniu z lekiem, dla którego nie stwierdzono wpływu na objawy; - w przedstawionych badaniach nie wykazano wpływu na całkowite przeżycie; Lek ma odpowiedni plan rozwoju, ale powyższe ograniczenia nie przemawiają za domniemaniem korzyści dla pacjenta w kontekście dla pacjenta w kontekście istniejącej strategii terapeutycznej; w rezultacie nie odpowiada na niezaspokojoną potrzebę medyczną.
G-Ba 2024	leczenie związanej z chorobą splenomegalii lub objawów u dorosłych pacjentów z niedokrwistością o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u których występuje PMF, post-PV lub MF lub post-ET MF i którzy nie są leczeni inhibitorem kinazy Janus (JAK) lub byli leczeni ruksolitynibem	<p>Ocena istnienia dodatkowej korzyści</p> <p>W populacji pacjentów <u>nie leczonych inhibitorami JAK</u>: W dokumencie wskazano na sugestię (<i>hint</i>) <u>niemierzalnej dodatkowej korzyści</u>. (porównanie z RUX, badanie SIMPLIFY-1)</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>W odniesieniu do punktu końcowego, jakim było OS, nie wykryto statystycznie istotnej różnicy między grupami leczenia;</p> <p>W odniesieniu do kategorii punktów końcowych dotyczących zachorowalności nie stwierdzono ani pozytywnych, ani negatywnych skutków mometynibu.</p> <p>Nie stwierdzono istotnej różnicy w ocenie korzyści w odniesieniu do jakości życia.</p> <p>Na podstawie wyników dotyczących AEs stwierdzono niekorzystny wpływ mometynibu w przerwaniu leczenia z powodu AEs. W ujęciu szczegółowym, odnotowano statystycznie istotny efekt na korzyść mometynibu w przypadku niektórych AEs.</p> <p>W ogólnej ocenie zidentyfikowano niemierzalną dodatkową korzyść dla mometynibu, ponieważ baza danych naukowych nie pozwala na kwantyfikację. Istotne wątpliwości wynikają z segregacji populacji mITT istotnej dla oceny korzyści (występowały różnice >10% w wyjściowej charakterystyce grup). Ryzyko błędu systematycznego na poziomie badania i punktu końcowego jest oceniane jako wysokie dla całego badania.</p> <p>W populacji pacjentów <u>leczonych wcześniej RUX</u>: W dokumencie wskazano na sugestię (<i>hint</i>) <u>niewielkiej dodatkowej korzyści</u>. (porównanie z BAT – SIMPLIFY-2 oraz danazolem – MOMENTUM)</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>W przypadku OS nie wykryto statystycznie istotnej różnicy między grupami leczenia.</p> <p>W odniesieniu do punktu końcowego dot. odpowiedzi śledzony skutkował statystycznie istotną przewagą mometynibu, co w połączeniu z przewagą mometynibu w zakresie odpowiedzi na objawy (MFSAF) uznaje się za istotny dla</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>pacjenta efekt z klinicznie istotną poprawą. Ponadto nastąpiła poprawa w zakresie nasilenia objawów (PGIC).</p> <p>Nie uzyskano istotnej różnicy w ocenie korzyści w odniesieniu do kategorii punktu końcowego jakości życia.</p> <p>W oparciu o wyniki dotyczące AEs, stwierdzono niekorzystny wpływ momelotynibu w punkcie końcowym przerwania leczenia z powodu AEs. W porównaniu z danazolem, momelotynib wykazywał przewagę w zakresie niektórych AEs.</p> <p>Ze względu na istotne wątpliwości wynikające, między innymi, z podziału populacji mITT istotnej dla oceny korzyści i braku równowagi w charakterystyce wyjściowej, znaczenie dowodów sklasyfikowano w kategorii „sugestia” („hint”).</p>
AWMSG 2023	Leczenie dorosłych ze splenomegalią lub objawami mielofibrozy	Wyłączone z Oceny ze względu na ocenę NICE

Państwo	Refundacja (wskazanie)	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Portugalia		■	■
Rumunia		■	■
Słowacja		■	■
Słowenia		■	■
Szwajcaria		■	■
Szwecja		■	■
Węgry		■	■
Włochy		■	■

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę w złożonym wniosku momelotinib był finansowany w krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

W Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 19.02.2024 r., znak PLR.4500.3741.2024.19.PRU, PLR.4500.3742.2024.19.PRU, PLR.4500.3743.2024.19.PRU (data wpływu do AOTMiT 19.12.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Omjjara (momelotynib), tabletki powlekane, 100 mg, 30 tabl., GTIN 05909991526177,
- Omjjara (momelotynib), tabletki powlekane, 150 mg, 30 tabl., GTIN 05909991526184,
- Omjjara (momelotynib), tabletki powlekane, 200 mg, 30 tabl., GTIN 05909991526191.

Lek miałby być dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego w nowej grupie limitowej. Przedstawiono propozycję RSS.

Problem zdrowotny

Pierwotna mielofibroza (PMF) należy do nowotworów mieloproliferacyjnych BCR-ABL1(-) [lub Ph(-)]. W jej przebiegu dochodzi do klonalnego rozrostu wywodzącego się z nowotworowo zmienionej komórki macierzystej. Atypowe megakariocyty wydzielają cytokiny powodujące włóknienie szpiku, objawy ogólne i kacheksję. Wtórnie do niewydolności prawidłowej hematopoezy rozwija się hematopoeza pozaszpikowa, zlokalizowana przede wszystkim w śledzionie i wątrobie, prowadząca do znacznego powiększenia tych narządów. Mielofibroza (MF) może rozwijać się również na podłożu czerwienicy prawdziwej (PV) i nadpłytkowości samoistnej (ET) jako post-PV MF i post-ET MF.

Zapadalność w Europie na mielofibrozę szacuje się w zależności od źródeł (rejestrów) na 0,1-1,0/100 000/rok (bez rozróżnienia czy jest to MF pierwotna). W przypadku czerwienicy prawdziwej szacunkowa zapadalność wynosi 0,4-2,8/100 000/rok, natomiast zapadalność w przypadku nadpłytkowości samoistnej szacuje się na 0,38-1,7/100 000/rok.

Pierwotną mielofibrozę należy odróżnić od włóknienia szpiku w przebiegu innych chorób. W przebiegu PV i ET u kilku procent chorych dochodzi do transformacji w MF. Rokowanie i postępowanie u pacjentów z post-PV MF i post-ET MF nie różni się od dotyczącego chorych na PMF i zależy od stopnia zaawansowania określonego w odpowiedniej skali prognostycznej.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla momelotynibu we wnioskowanym wskazaniu wskazał fedratynib w populacji pacjentów uprzednio leczonych inhibitorem JAK. W populacji pacjentów wcześniej nieleczonych inhibitorami JAK z ryzykiem pośrednim-2 oraz wysokim wskazano ruksolitynib, fedratynib oraz w subpopulacji pacjentów z ryzykiem pośrednim-1 najlepszą opiekę medyczną (BMT, w tym hydroksymocznik i interferon).

Biorąc pod uwagę zalecenia wytycznych klinicznych oraz dostępność technologii medycznych finansowanych w Polsce ze środków publicznych, wybór komparatorów można uznać za zasadny.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 4 badania dla ocenianej interwencji, w tym:
 - 1 badanie RCT w populacji JAK-naïve (SIMPLIFY-1)
 - 2 badania RCT w populacji JAK-exp (SIMPLIFY-2, MOMENTUM)
 - 1 badanie RWD (MoReLife);
- 4 badania dla komparatorów, w tym:
 - 1 badanie RCT w populacji JAK-naïve (JAKARTA)
 - 1 badanie RCT w populacji JAK-exp (FREEDOM-2)
 - 2 badania nRCT w populacji JAK-exp (JAKARTA-2, FREEDOM).

Dodatkowo w analizie uwzględniono jeden przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową (Sureau 2021) oraz dwa porównania pośrednie metodą MAIC opublikowane w formie abstraktów (Platzbecker 2023, Palandri 2024).

Populacja JAK-naive

Wyniki badania RCT SIMPLIFY-1 (po 24 tyg.), wskazują, że terapia MMB w porównaniu do RUX odznacza się:

- porównywalną skutecznością w zakresie:
 - zmniejszenia objętości śledziony: PD = 0,09 [0,02; 0,16], p=0,011 (potwierdzono hipotezę non-inferiority);
 - zmniejszenia nasilenia objawów choroby ocenianych w skali TSS o $\geq 50\%$: PD = 0,09 [-0,08; 0,08], p=0,98 (nie potwierdzono hipotezy non-inferiority).
- istotnie statystycznie wyższą skutecznością w zakresie:
 - liczby pacjentów niezależnych od transfuzji krwinek czerwonych: RR = 1,35 [1,14; 1,59], p<0,001,
 - liczby pacjentów zależnych od transfuzji krwinek czerwonych: RR = 0,75 [0,58; 0,98], p = 0,019.

Pacjenci, którzy ukończyli 24-tygodniowy okres fazy randomizowanej w badaniu SIMPLIFY-1 mogli otrzymywać MMB w otwartej fazie przedłużonej badania. Maksymalny czas trwania leczenia MMB to 192 tygodnie. Spośród 92 pacjentów zależnych od transfuzji w momencie rozpoczęcia fazy przedłużonej badania SIMPLIFY-1 w grupie RUX→MMB, po 12 tyg. terapii MMB u 46% obserwowano uniezależnienie od transfuzji.

Porównanie pośrednie dowodów z badań dla MMB (SIMPLIFY-1) i FED (JAKARTA) wykazało, że obie interwencje są skuteczne i pozytywnie wpływają na zmniejszenie objętości śledziony oraz zmniejszenie nasilenia objawów choroby tj. zmniejszenie wartości TSS o $\geq 50\%$. Porównanie to ma jedynie charakter jakościowy (zestawienie wyników).

Populacja JAK-exp

Porównanie pośrednie dowodów z badań dla MMB (SIMPLIFY-2, MOMENTUM) i FED (JAKARTA-2, FREEDOM, FREEDOM-2) wskazuje, że obie interwencje są skuteczne i pozytywnie wpływają na zmniejszenie objętości śledziony oraz zmniejszenie nasilenia objawów choroby tj. zmniejszenie wartości TSS o $\geq 50\%$. Porównanie to ma jedynie charakter jakościowy (zestawienie wyników).

Wyniki porównania pośredniego metodą MAIC (Palandri 2024) wykazały, iż w populacji JAK-exp FED w porównaniu do MMB wykazał się istotnie wyższą skutecznością w przypadku odsetka pacjentów z SVR $\geq 35\%$ (OR = 1,98 [95% CI: 1,13; 3,48]), natomiast nie wykazano istotnych różnic pomiędzy interwencjami w przypadku odsetka pacjentów, u których wystąpiła redukcja TSS $\geq 50\%$

Skuteczność praktyczna

Stosowanie MMB w rzeczywistej praktyce klinicznej (badanie RWD MoReLife) wiązało się z korzystnym wpływem na zmniejszenie śledziony, zmniejszenie obciążenia objawami, a także poprawę zapotrzebowania na transfuzję.

Wśród najistotniejszych ograniczeń analizy klinicznej należy wymienić:

- Brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z FED, a także brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z tym komparatorem, a co za tym idzie konieczność wnioskowania o względnej skuteczności w oparciu jedynie o jakościowe zestawienie wyników cechujące się ograniczoną wiarygodnością z uwagi na heterogeniczność badań;
- Ponadto w przypadku populacji uprzednio stosującej JAK (JAK-exp), wnioskodawca, obok zestawienia jakościowego wyników badań dla MMB oraz FED zamieścił dodatkowo wyniki porównań z innymi niż komparator opcjami leczniczymi: wyniki badania RCT porównującego MMB z BAT (SIMPLIFY-2) oraz badania RCT przeprowadzonego wśród pacjentów z anemią, porównującego MMB z DAN (MOMENTUM);
- Brak uwzględnienia jako komparatora najlepszej opieki medycznej (BMT, ang. best medical treatment). W opinii Agencji niezależnie od faktu nieodnalezienia dowodów naukowych dla BMT (na co wskazał wnioskodawca), terapia ta nadal stanowi komparator.

Analiza bezpieczeństwa

Populacja JAK-naive

Wyniki badania RCT SIMPLIFY-1, wskazują, że terapia MMB w porównaniu do RUX odznacza się:

- niższym ryzykiem występowania AE prowadzących do redukcji lub chwilowego przerwania leczenia (RR = 0,61 [0,38; 0,99]¹³), anemii (RR = 0,39 [0,27; 0,56], w tym stopnia ≥ 3 , RR = 0,27 [0,15; 0,48]) oraz trombocytopenii (RR = 0,64 [0,45; 0,91]) i nadciśnienia (RR = 0,45 [0,21; 0,97]).
- wyższym ryzykiem występowania AE prowadzących do przerwania terapii (RR = 3,72 [1,43; 9,64]¹⁴), AE prowadzących do utraty badania (RR = 9,59 [2,26; 40,66]), powiązanych z efektem pierwszej dawki (RR = 7,07 [1,63; 30,71]), nudności (RR = 4,29 [2,03; 9,05]), niedociśnienia (RR = 19,18 [2,59; 141,98]) oraz neuropatii obwodowej (RR = 2,22 [1,08; 4,58]).

Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa MMB i FED wskazuje jedynie na numerycznie niższe ryzyko występowania AE niemal wszystkich kategorii AE, w tym AE ≥ 3 stopnia, anemii (w tym ≥ 3 stopnia), trombocytopenii, neutropenii, biegunki oraz nudności. Porównanie to ma jedynie charakter jakościowy (zestawienie wyników).

Wyniki porównania pośredniego dokonane metodą MAIC (Platzbecker 2023) wykazały, że w populacji JAK-naive w grupie MMB w porównaniu do grupy FED istotnie niższe było ryzyko wystąpienia AE ≥ 3 stopnia, SAE oraz SAE prowadzących do redukcji dawki lub chwilowego przerwania leczenia oraz w przypadku szczegółowych AE, w grupie pacjentów przyjmujących MMB obserwuje się istotnie niższe ryzyko wystąpienia anemii (ogółem i ≥ 3 stopnia), trombocytopenii (ogółem), bólu głowy (≥ 3 stopnia), biegunki oraz nudności.

Populacja JAK-exp

Analiza profilu bezpieczeństwa wykazała jedynie, że w grupie MMB w porównaniu z grupą FED raportowano numerycznie niższe odsetki pacjentów z AE prowadzącymi do redukcji dawki lub chwilowego przerwania leczenia, AE żołądkowo-jelitowych (nudności, biegunka, zaparcia) oraz anemii i trombocytopenii (z wyłączeniem badania MOMENTUM, gdzie anemia stanowiła kryterium włączenia). Jednocześnie stwierdzono w grupie MMB wyższy odsetek pacjentów z AE prowadzącymi do przerwania terapii, bólem głowy i astenią.

Wyniki porównania pośredniego dokonane metodą MAIC (Platzbecker 2023) wykazały, że w populacji JAK-exp w grupie pacjentów przyjmujących MMB w porównaniu do FED, występuje istotnie niższe ryzyko wystąpienia AE prowadzących do przerwania terapii oraz redukcji dawki lub chwilowego przerwania leczenia oraz w przypadku szczegółowych AE, w grupie pacjentów przyjmujących MMB obserwuje się istotnie niższe ryzyko wystąpienia anemii (ogółem i ≥ 3 stopnia), bólu głowy (≥ 3 stopnia), biegunki oraz nudności.

Skuteczność praktyczna

Stosowanie MMB w rzeczywistej praktyce klinicznej (badanie RWD MoReLife) wiązało się z korzystnym wpływem na zmniejszenie śledziony, zmniejszenie obciążenia objawami, a także poprawę zapotrzebowania na transfuzję. MMB był dobrze tolerowany przez pacjentów i cechował się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie:

- analizy kosztów-użyteczności (CUA), w której w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych (JAK-naive) z ryzykiem pośrednim-2 i wysokim jako komparator przyjęto ruksolitynib;
- analizy kosztów-konsekwencji (CCA), w których:
 - w populacji wcześniej leczonej inhibitorem JAK (JAK-exp) komparator stanowi fedratynib;
 - w populacji wcześniej nieleczonej z ryzykiem pośrednim-1 komparator stanowi najlepsze dostępne leczenie (BAT, ang. *best available therapy*), która składa się z leków stosowanych z wyboru, m.in. hydroksymocznik, anagrelid, melfalan, busulfan, peginterferon alfa.

W ocenie analityków Agencji:

- **w przypadku populacji JAK-naive z ryzykiem pośrednim-2 i wysokim nie zachodzą** okoliczności art. 13. ust. 3. Ustawy o refundacji – wnioskodawca przedstawił badanie randomizowane, w którym wskazano na wyższą skuteczność produktu (dla części punktów końcowych) względem technologii refundowanych na dzień złożenia wniosku;
- **w pozostałych przypadkach zachodzą** okoliczności art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji.

Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika (NFZ) oraz wspólnej. Nie przedstawiono wyników analiz z perspektywy społecznej.

Wnioskodawca zaproponował dla wnioskowanych interwencji RSS w postaci:

¹³ podgrupa pacjentów z umiarkowaną lub ciężką anemią (stężenie Hb <10 g/dl), tj. populacja docelowa objęta programem lekowym

¹⁴ *ibid.*

Zgodnie ze scenariuszem podstawowym wnioskodawcy współczynnik ICUR z perspektywy NFZ w populacji JAK-naive z ryzykiem pośrednim-2 i wysokim wyniósł:

- bez RSS – 5 914 445 zł/QALY;
- z RSS – [REDACTED] zł/QALY.

Oszacowanie progowej cen zbytu netto (CZN) zgodnie z założeniami wnioskodawcy, po korekcie o próg opłacalności:

- **perspektywa NFZ – [REDACTED] zł**
- perspektywa wspólna – [REDACTED] zł;

W przypadku analiz kosztów konsekwencji oszacowano współczynniki CUR:

- w porównaniu z fedratynibem (populacja JAK-exp):
 - perspektywa NFZ – [REDACTED] zł/QALY vs [REDACTED] zł/QALY;
 - perspektywa wspólna – [REDACTED] zł/QALY vs [REDACTED] zł/QALY;
 - **progowa CZN z perspektywy NFZ – [REDACTED] zł/ opak.**
- W porównaniu z BAT (populacja z ryzykiem pośrednim-1):
 - MMB: [REDACTED] zł/QALY;
 - BAT ogółem: 9 796 zł/QALY;
 - Hydroksymocznik: 6 329 zł/QALY;
 - Anagrelin: 10 524 zł/QALY;
 - Melfalan: 6 740 zł/QALY;
 - Busulfan: 8 645 zł/QALY;
 - Peginterferon alfa: 66 424 zł/QALY;
 - **Progowa cena zbytu: vs hydroksymocznik – [REDACTED] zł.**

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy obarczona jest szeregiem założeń i ograniczeń, w szczególności:

- Założeńmi przebiegu krzywych czasu do przerwania terapii (patrz – rozdziały 5.3.1);
- Brakiem modelowania przebiegu choroby w populacji wcześniej leczonej (porównanie vs fedratynib) oraz w populacji z ryzykiem pośrednim-1;
- Przyjętymi kosztami technologii stanowiących komparatory;
- Niestabilność wyników analiz wrażliwości.

Wyniki walidacji konwergencji z innymi analizami ekonomicznymi dla ocenianego problemu zdrowotnego oraz technologii pozwalają na wyciągnięcie zbieżnych wniosków dotyczących efektywności kosztowej terapii jak zaprezentowane w oszacowaniach Agencji. W ramach walidacji stwierdzono istotne odchylenia dyspersji wyników kosztowych prezentowanych w innych analizach na podstawie przedstawionego modelu elektronicznego.

Reanaliza Agencji uwzględniająca koszt mniejszej dawki ruksolitynibu z perspektywy NFZ:

- Współczynnik ICUR = [REDACTED] zł/QALY;
- Progowa cena zbytu netto = [REDACTED] zł/ opak.

Wyniki analiz wrażliwości wykazywały dużą zmienność wartości ICUR, w analizie probabilistycznej, przy założeniu wariantu reanalizy Agencji, prawdopodobieństwo efektywności kosztowej wyniosło [REDACTED] %.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Liczba pacjentów stosująca momelotynib w scenariuszu nowym wyniesie [REDACTED] w 1. roku i [REDACTED] w 2. roku.

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

Prognozowany wzrost wydatków związany z finansowaniem terapii MMB w populacji docelowej analizy, w przypadku uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka, wyniesie z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED] w 1. roku oraz [REDACTED] w 2. roku.

Prognozowany wzrost wydatków związany z finansowaniem terapii MMB w populacji docelowej analizy, w przypadku braku uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka, wyniesie z perspektywy płatnika publicznego 16,98 mln zł w 1. roku 2026 oraz 37,99 mln zł w 2. roku.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag do zapisów programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono pięć rekomendacji pozytywnych (CDA AMC, SMC, PBAC, NICE i HAS) i trzy rekomendacje negatywne (NCPE, HAS – w populacji nieleczonej JAKi oraz w ramach wczesnego dostępu). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się m.in. uwagę na dowody z badań klinicznych wskazujące, że momelotynib może działać równie dobrze jak RUX u osób, które nie otrzymywały JAKi oraz, że momelotynib prawdopodobnie działa równie dobrze jak BAT u osób, które otrzymywały RUX; zwiększa niezależność od transfuzji i może poprawić wskaźnik odpowiedzi śledziony i zmniejszać objawy związane z chorobą w porównaniu z RUX i danazolem. Zwracano również uwagę na koszty które nie powinny przekraczać poziomu stosowania RUX, lub najmniej kosztownego JAKi. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na wysoką cenę leku, wątpliwy dobór danazolu jako komparatora w badaniu, brak wpływu na OS, niewystarczającą korzyść kliniczną. W CDA AMC 2025 i PBAC 2024 wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją. Dokumenty niemieckiej G-Ba oceniają istnienie dodatkowe korzyści, nie zawierają rekomendacji – wskazano na istnienie niewielkiej dodatkowej korzyści w populacji pacjentów leczonych wcześniej RUX, oraz niemierzalną korzyść w populacji nie leczonej inhibitorami JAK.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 107. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>W ramach AKL: Brak porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi. Brak porównania interwencji wnioskowanej z BMT w populacji pacjentów z ryzykiem pośrednim-1. Przedstawiony w AKL wnioskodawcy przegląd systematyczny w kryteriach nie uwzględnia BMT jako komparatora, pomimo wskazania go przez wnioskodawcę w APD jako odpowiedni komparator dla tej populacji. (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).</p>	NIE	<p>Wnioskodawca odstąpił od uwzględnienia w przeglądzie systematycznym prawidłowo dobranego komparatora. W ramach uzupełnienia analiz przedstawiono uzasadnienie odstąpienia od formalnego porównania wskazujące na brak dostępnych dowodów. W opinii Agencji formalny przegląd systematyczny powinien uwzględniać <u>wszystkie</u> prawidłowo dobrane komparatory, bez względu na to czy istnieją dowody – wskazana technologia alternatywna nadal stanowi prawidłowy komparator. Ponadto, pomimo odstąpienia w analizie klinicznej od formalnego porównania momelotynibu z BMT dla pacjentów z ryzykiem pośrednim-1, BMT zostało uwzględnione w ramach analizy ekonomicznej i wpływu na budżet, w wyniku czego przedstawione analizy nie są spójne.</p>

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
FREEDOM	<p>Gupta V, Yacoub A, Mesa RA, Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjian J-J, Deeg H-J, Fazal S, Foltz L, Mattison RJ, Miller CB, Parameswaran V, Brown P, Hernandez C, Wang J, i in. (2024) Safety and efficacy of fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib: primary analysis of FREEDOM trial. <i>Leukemia & Lymphoma</i> 65(9):1314–1324.</p> <p>Celgene. (2023) A trial of fedratinib in subjects with DIPSS, intermediate or high-risk primary myelofibrosis, post-polycythemia vera myelofibrosis, or post-essential thrombocythemia myelofibrosis and previously treated with ruxolitinib (FREEDOM). ClinicalTrials.gov Dostęp: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03755518?intr=fedratinib&rank=6&tab=results (27.9.2024).</p>
FREEDOM-2	<p>Harrison CN, Mesa R, Talpaz M, Al-Ali HK, Xicoy B, Passamonti F, Palandri F, Benevolo G, Vannucchi AM, Mediavilla C, Iurlo A, Kim I, Rose S, Brown P, Hernandez C, i in. (2024) Efficacy and safety of fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (FREEDOM2): results from a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. <i>Lancet Haematol</i> 11(10):e729–e740.</p> <p>Harrison CN, Mesa R, Talpaz M, Al-Ali HK, Xicoy B, Passamonti F, Palandri F, Benevolo G, Vannucchi AM, Mediavilla C, Iurlo A, Kim I, Brown P, Hernandez C, Rose S, i in. (2023) Efficacy and safety of fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib: results from the phase 3 randomized FREEDOM2 study. <i>Blood</i> 142:3204.</p>
JAKARTA	<p>Pardanani A, Harrison C, Cortes JE, Cervantes F, Mesa RA, Milligan D, Masszi T, Mishchenko E, Jourdan E, Vannucchi AM, Drummond MW, Jurgutis M, Kuliczowski K, Gheorghita E, Passamonti F, i in. (2015) Safety and efficacy of fedratinib in patients with primary or secondary myelofibrosis: a randomized clinical trial. <i>JAMA Oncol</i> 1(5):643–651.</p> <p>Sanofi. (2015) A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 3-arm study of SAR302503 in patients with intermediate-2 or high-risk primary myelofibrosis, post-polycythemia vera myelofibrosis, or post-essential thrombocythemia myelofibrosis with splenomegaly. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01437787</p>
JAKARTA-2	<p>Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, Kiladjian J-J, Tiu RV, Zachee P, Jourdan E, Winton E, Silver RT, Schouten HC, Passamonti F, Zweegman S, Talpaz M, Lager J, Shun Z, i in. (2017) Janus kinase-2 inhibitor fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (JAKARTA-2): a single-arm, open-label, non-randomised, phase 2, multicentre study. <i>Lancet Haematol</i> 4(7):e317–e324.</p> <p>Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, Kiladjian J-J, Jourdan E, Silver RT, Schouten HC, Passamonti F, Zweegman S, Talpaz M, Verstovsek S, Rose S, Shen J, Berry T, Brownstein C, i in. (2020) Fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib: An updated analysis of the JAKARTA2 study using stringent criteria for ruxolitinib failure. <i>Am J Hematol</i> 95(6):594–603.</p> <p>Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, Kiladjian J-J, Jourdan E, Silver RT, Schouten HC, Passamonti F, Zweegman S, Talpaz M, Verstovsek S, Tang D, Abraham P, Lord-Bessen J, Rose S, i in. (2021) Fedratinib improves myelofibrosis-related symptoms and health-related quality of life in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib: patient-reported outcomes from the phase II JAKARTA2 trial. <i>Hemasphere</i> 5(5):e562.</p> <p>Sanofi. (2016) A phase II, multicenter, open label, single arm study of SAR302503 in subjects previously treated with ruxolitinib and with a current diagnosis of intermediate or high-risk primary myelofibrosis, post-polycythemia vera myelofibrosis, or post-essential thrombocythemia myelofibrosis. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01523171 (1.1.2023).</p>
MOMENTUM	<p>GlaxoSmithKline. (2023) Value Evidence Dossier for: momelotinib in myelofibrosis [Materiały otrzymane od klienta].</p> <p>Kiladjian J-J, Vannucchi AM, Gerds AT, Gupta V, Verstovsek S, Egyed M, Platzbecker U, Mayer J, Grosicki S, Illés Á, Woźny T, Oh ST, McLornan D, Kirgner I, Yoon S-S, i in. (2023) Momelotinib in myelofibrosis patients with thrombocytopenia: post hoc analysis from three randomized phase 3 trials. <i>HemaSphere</i> 7(11):e963.</p> <p>Harrison CN, Mesa R, Talpaz M, Gupta V, Gerds AT, Perkins A, Goh YT, Fox ML, McLornan D, Palmer J, Foltz L, Vannucchi A, Koschmieder S, Passamonti F, Lee S-E, i in. (2024) Longitudinal Assessment of Transfusion Intensity in Patients With JAK Inhibitor–Naive or –Experienced Myelofibrosis Treated With Momelotinib. <i>Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia</i>.</p> <p>Verstovsek S, Gerds AT, Vannucchi AM, Al-Ali HK, Lavie D, Kuykendall AT, Grosicki S, Iurlo A, Goh YT, Lazarou MC, Egyed M, Fox ML, McLornan D, Perkins A, Yoon S-S, i in. (2023) Momelotinib versus danazol in symptomatic patients with anaemia and myelofibrosis (MOMENTUM): results from an international, double-blind, randomised, controlled, phase 3 study. <i>Lancet</i> 401(10373):269–280.</p> <p>Sierra Oncology LLC - a GSK company. (2023) A randomized, double-blind, phase 3 study to evaluate the activity of momelotinib (MMB) versus danazol (DAN) in symptomatic, anemic subjects with primary myelofibrosis (PMF), post-polycythemia vera (PV) myelofibrosis, or post-essential thrombocythemia (ET) myelofibrosis who were previously treated with JAK inhibitor therapy. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04173494 (1.1.2023).</p> <p>Gerds AT, Verstovsek S, Vannucchi AM, Al-Ali HK, Lavie D, Kuykendall AT, Grosicki S, Iurlo A, Goh YT, Lazarou MC, Egyed M, Fox ML, McLornan D, Perkins A, Yoon S-S, i in. (2023) Momelotinib versus danazol in symptomatic patients with anaemia and myelofibrosis previously treated with a JAK inhibitor (MOMENTUM): an updated analysis of an international, double-blind, randomised phase 3 study. <i>The Lancet Haematology</i> 10(9):e735–e746.</p>

	<p>Rinaldi C, Mesa R, Harrison C, Palmer J, Gupta V, McLornan D, McMullin M, Kiladjian J, Foltz L, Platzbecker U, Fox M, Mead A, Ross D, Oh S, Perkins A, i in. (2023) Impact of momelotinib on patient-reported quality of life for patients with myelofibrosis from MOMENTUM. <i>British Journal of Haematology</i> 201(S1):82–83.</p> <p>Mesa RA, Harrison C, Palmer JM, Gupta V, McLornan DP, McMullin MF, Kiladjian J-J, Foltz L, Platzbecker U, Fox ML, Mead AJ, Ross DM, Oh ST, Perkins AC, Leahy MF, i in. (2023) Patient-reported outcomes and quality of life in anemic and symptomatic patients with myelofibrosis: results from the MOMENTUM study. <i>HemaSphere</i> 7(11):e966.</p> <p>Gupta V, Harrison C, Gorsh B, Patel B, Wang Z, Purser M, Ellis C, Strouse B, Patnaik D, Kawashima J, Mesa R. (2024) MPN-086 Time-Dependent Transfusion Status as an Independent Predictor of Overall Survival: A Post Hoc Analysis of 3 Phase 3 Trials. <i>Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia</i> 24:S410.</p>
MoReLife	<p>Jilg S, Schwaab J, Sockel K, Crodel CC, Brueckl V, Stegelmann F, Jentzsch M, Sasca D, Moyses M, Fuhrmann S, Gundel D, Caduc M, Teichmann LL, Heidel F, Al-Ali HK, i in. (2024) MoReLife – real-life data support the potential of momelotinib as a safe and effective treatment option for cytopenic myelofibrosis patients. <i>Ann Hematol</i> 103:4065–4077.</p>
Palandri 2024	<p>Palandri F, Staff S, Chevli M, Tyas E, Thornton I, Zissler D, Yucel A, Jones S. (2024) P1051: fedratinib in patients with myelofibrosis exposed to ruxolitinib: an indirect treatment comparison with momelotinib and pacritinib. <i>EHA Library</i> 419138:P1051.</p>
Platzbecker 2023	<p>Platzbecker U, Palandri F, Masarova L, Verstovsek S, Mesa R, Harrison C, Sajeev G, Gorsh B, Simpson R, Cho S, Wang Z, Ellis C, Conlon S, Signorovitch J. (2023) Indirect treatment comparison of momelotinib (MMB) vs fedratinib (FED) safety in patients (pts) with Myelo ibrosis (MF). <i>Oncol Res Treat</i> 46(S5):277–278.</p> <p>Palandri F, Masarova L, Verstovsek S, Mesa R, Harrison C, Sajeev G, Gorsh B, Simpson R, Cho S, Wang Z, Ellis C, Conlon S, Signorovitch J. (2023) P1062: indirect treatment comparison of momelotinib vs fedratinib safety in patients with myelofibrosis. <i>Hemasphere</i> 7(Suppl):e303449c.</p> <p>Masarova L, Verstovsek S, Palandri F, Mesa RA, Harrison C, Sajeev G, Gorsh B, Simpson R, Cho SK, Wang Z, Ellis CE, Conlon S, Signorovitch J. (2023) Indirect treatment comparison (ITC) of momelotinib (MMB) vs fedratinib (FED) safety in patients (pts) with myelofibrosis (MF). <i>JCO</i> 41(16_suppl):7065–7065.</p>
SIMPLIFY-1	<p>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. <i>JCO</i> 35(34):3844–3850.</p> <p>Sierra Oncology LLC - a GSK company. (2023) A phase 3, randomized, double-blind active-controlled study evaluating momelotinib vs. Ruxolitinib in subjects with primary myelofibrosis (PMF) or post-polycythemia vera or post-essential thrombocythemia myelofibrosis (post-PV/ET MF). Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01969838 (1.1.2023). Kiladjian JJ, Platzbecker U, Mayer J, Illes A, Prejzner W, Woźny T, Tzvetkov N, Vannucchi AM, Kirgner I, Nagy Z, Grosicki S, Derolf A, Lazaroiu MC, Yoon S, Goh YT, i in. (2021) Improved transfusion independence rates for momelotinib versus ruxolitinib in anemic JAKi naive myelofibrosis patients independent of baseline platelet or transfusion status. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 39(15):e19039.</p> <p>Mesa R, Harrison C, Oh ST, Gerds AT, Gupta V, Catalano J, Cervantes F, Devos T, Hus M, Kiladjian J-J, Lech-Maranda E, McLornan D, Vannucchi AM, Platzbecker U, Huang M, i in. (2022) Overall survival in the SIMPLIFY-1 and SIMPLIFY-2 phase 3 trials of momelotinib in patients with myelofibrosis. <i>Leukemia</i> 36(9):2261–2268.</p> <p>Mesa RA, Hudgens S, Floden L, Harrison CN, Palmer J, Gupta V, McLornan DP, McMullin MF, Kiladjian J-J, Foltz L, Platzbecker U, Fox ML, Mead AJ, Ross DM, Oh ST, i in. (2023) Symptomatic benefit of momelotinib in patients with myelofibrosis: Results from the SIMPLIFY phase III studies. <i>Cancer Med</i> 12(9):10612–10624.</p> <p>Mesa R, Verstovsek S, Platzbecker U, Gupta V, Lavie D, Giraldo P, Recher C, Kiladjian J-J, Oh ST, Gerds AT, Devos T, Passamonti F, Vannucchi AM, Egyed M, Lech-Maranda E, i in. (2023) Clinical outcomes of patients with myelofibrosis after immediate transition to momelotinib from ruxolitinib. <i>Haematologica</i> 109(2):676–681.</p> <p>Kiladjian J-J, Vannucchi AM, Gerds AT, Gupta V, Verstovsek S, Egyed M, Platzbecker U, Mayer J, Grosicki S, Illés A, Woźny T, Oh ST, McLornan D, Kirgner I, Yoon S-S, i in. (2023) Momelotinib in myelofibrosis patients with thrombocytopenia: post hoc analysis from three randomized phase 3 trials. <i>HemaSphere</i> 7(11):e963.</p> <p>Gupta V, Oh S, Devos T, Dubruille V, Catalano J, Somerville TCP, Platzbecker U, Giraldo P, Kosugi H, Sacha T, Mayer J, Illes A, Ellis C, Wang Z, Gonzalez Carreras FJ, i in. (2024) Momelotinib vs. ruxolitinib in myelofibrosis patient subgroups by baseline hemoglobin levels in the SIMPLIFY-1 trial. <i>Leukemia & Lymphoma</i> 65(7):965–977.</p> <p>Harrison CN, Mesa R, Talpaz M, Gupta V, Gerds AT, Perkins A, Goh YT, Fox ML, McLornan D, Palmer J, Foltz L, Vannucchi A, Koschmieder S, Passamonti F, Lee S-E, i in. (2024) Longitudinal Assessment of Transfusion Intensity in Patients With JAK Inhibitor-Naïve or –Experienced Myelofibrosis Treated With Momelotinib. <i>Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia</i>.</p>
SIMPLIFY-2	<p>Mesa R, Harrison C, Oh ST, Gerds AT, Gupta V, Catalano J, Cervantes F, Devos T, Hus M, Kiladjian J-J, Lech-Maranda E, McLornan D, Vannucchi AM, Platzbecker U, Huang M, i in. (2022) Overall survival in the SIMPLIFY-1 and SIMPLIFY-2 phase 3 trials of momelotinib in patients with myelofibrosis. <i>Leukemia</i> 36(9):2261–2268.</p> <p>Mesa RA, Hudgens S, Floden L, Harrison CN, Palmer J, Gupta V, McLornan DP, McMullin MF, Kiladjian J-J, Foltz L, Platzbecker U, Fox ML, Mead AJ, Ross DM, Oh ST, i in. (2023) Symptomatic benefit of momelotinib in patients with myelofibrosis: Results from the SIMPLIFY phase III studies. <i>Cancer Med</i> 12(9):10612–10624.</p>

	<p>Kiladjian J-J, Vannucchi AM, Gerds AT, Gupta V, Verstovsek S, Egyed M, Platzbecker U, Mayer J, Grosicki S, Illés Á, Woźny T, Oh ST, McLornan D, Kirgner I, Yoon S-S, i in. (2023) Momelotynib in myelofibrosis patients with thrombocytopenia: post hoc analysis from three randomized phase 3 trials. HemaSphere 7(11):e963.</p> <p>Harrison CN, Mesa R, Talpaz M, Gupta V, Gerds AT, Perkins A, Goh YT, Fox ML, McLornan D, Palmer J, Foltz L, Vannucchi A, Koschmieder S, Passamonti F, Lee S-E, i in. (2024) Longitudinal Assessment of Transfusion Intensity in Patients With JAK Inhibitor–Naive or –Experienced Myelofibrosis Treated With Momelotynib. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia.</p> <p>Harrison CN, Vannucchi AM, Platzbecker U, Cervantes F, Gupta V, Lavie D, Passamonti F, Winton EF, Dong H, Kawashima J, Maltzman JD, Kiladjian J-J, Verstovsek S. (2018) Momelotynib versus best available therapy in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (SIMPLIFY 2): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Haematol 5(2):e73–e81.</p> <p>Sierra Oncology LLC - a GSK company. (2023) A phase 3, randomized study to evaluate the efficacy of momelotynib versus best available therapy in anemic or thrombocytopenic subjects with primary myelofibrosis, post-polycythemia vera myelofibrosis, or post-essential thrombocythemia myelofibrosis who were treated with ruxolitinib. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02101268 (1.1.2023).</p> <p>Harrison CN, Vannucchi AM, Recher C, Passamonti F, Gerds AT, Hernandez-Boluda JC, Yacoub A, Sirhan S, Ellis C, Patel B, Strouse B, Platzbecker U. (2024) Momelotynib versus continued ruxolitinib or best available therapy in JAK inhibitor-experienced patients with myelofibrosis and anemia: subgroup analysis of SIMPLIFY-2. Adv Ther 41(9):3722–3735.</p>
Sureau 2021	Sureau L, Orvain C, Ianotto J-C, Ugo V, Kiladjian J-J, Luque Paz D, Riou J. (2021) Efficacy and tolerability of Janus kinase inhibitors in myelofibrosis: a systematic review and network meta-analysis. Blood Cancer J 11(7):135.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AWMSG 2023	https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/momelotynib/ (dostęp: 03.03.2025)
BSH 2024	McLornan DP, Psaila B, Ewing J, et al. The management of myelofibrosis: A British Society for Haematology Guideline. Br J Haematol. 2024;204:136–150.
CDA AMC 2025	https://www.cda-amc.ca/momelotynib
G-Ba	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1059/#english (dostęp: 03.03.2025)
GCG 2024	Koschmieder, S., Bose, P., Ellis, M.H. et al. Myelofibrosis management in routine clinical practice with a focus on patients with cytopenias: recommendations from a global consensus group. Leukemia 38, 1831–1838 (2024). https://doi.org/10.1038/s41375-024-02330-7
HAS 2023	https://www.has-sante.fr/jcms/p_3478261/fr/omijara-momelotynib-splenomegalie-et-symptomes-chez-les-patients-adultes-atteints-de-myelofibroze (dostęp: 03.03.2025)
HAS 2024	https://www.has-sante.fr/jcms/p_3478320/fr/omijara-momelotynib (dostęp: 03.03.2025)
NCCN 2025	https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1477 (dostęp: 07.03.2025)
NCPE 2024	https://www.ncpe.ie/momelotynib-omijara-hta-id-24002/ (dostęp: 28.02.2025)
NICE 2024	https://www.nice.org.uk/guidance/ta957 (dostęp: 03.03.2025)
PBAC 2024	https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/recommendations-made-by-the-pbac-november-2024 (dostęp: 03.03.2025)
SMC 2024	https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/momelotynib-omijara-abb-smc2636/ (dostęp: 03.03.2025)
Pozostałe publikacje	
54/2024/DSOZ	Zarządzenie 54/2024/DSOZ Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna (z dnia 29.05.2024 r.)
57/2023/DSOZ	Zarządzenie 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielenie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. (z dnia 30.03.2023 r.)
68/2024/DSOZ	Zarządzenie 37/2024/DSOZ Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne (nowelizacja z dnia 15.07.2024 r.)
76/2024/DGL	Zarządzenie 183/2023/DGL Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe (nowelizacja z dnia 02.08.2024 r.)
AE Jakavi 2016	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 [dostęp: 19.03.2025 r.]
BSH 2014	Reilly JT, McMullin MF, Beer PA, Butt N, Conneally E, Duncombe AS, et al. Use of JAK inhibitors in the management of myelofibrosis: a revision of the British Committee for Standards in Haematology Guidelines for Investigation and Management of Myelofibrosis 2012. Br J Haematol. 2014; 167:418-20.

Büyükkaramikli 2019	Büyükkaramikli NC, Rutten-van Mólken MPMH, Severens JL, Al M. TECH-VER: A Verification Checklist to Reduce Errors in Models and Improve Their Credibility. <i>PharmacoEconomics</i> . 2019 Nov 1;37(11):1391–408.
CDA-AMC 2025	Canada`s Drug Agency. Momelotinib (Ojjaara) – Reimbursement Recommendation. <i>Canadian Journal of Health Technologies</i> . 2025;5(2). https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/PC0355_Ojjaara_FINAL_REC.pdf [dostęp: 19.03.2025 r.]
ChPL Myleran	Charakterystyka Produktu Leczniczego Myleran (busulfan). https://leki.urpl.gov.pl/files/30_Myleran_2mg_tabl_powl.pdf [dostęp: 19.03.2025 r.]
ChPL Omjjara	Charakterystyka Produktu Leczniczego Omjjara (08.02.2024), https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/omjjara
EAG 2023	Fleeman N, Bresnahan R, Mahon J, Bryning S, Beale S, Boland A, Chaplin M, Nevitt S, Dundar Y, McEntee J and Butt, NM. Momelotinib for treating disease-related splenomegaly or symptoms in adults with myelofibrosis [ID6141]: A Single Technology Appraisal. LRIg, University of Liverpool, 2023, https://www.nice.org.uk/guidance/ta957/evidence/committee-papers-pdf-13363268509 (str. 467-594)
FDA 2025	https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/october-december-2024-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse (dostęp: 04.04.2025)
Golicki 2021	Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. <i>Polish Archives of Internal Medicine</i> . 2021;131(5):484-6
GUS 2024	Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2023 r. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2023-roku,2,18.html [dostęp: 19.03.2025 r.]
Iannotto 2013	Iannotto JC, Boyer-Perrard F, Gyan E, Laribi K, Cony-Makhoul P, et al. Efficacy and safety of pegylated-interferon α -2a in myelofibrosis: a study by the FIM and GEM French cooperative groups. <i>British Journal of Haematology</i> 2013;162(6):783-91
Moulard 2014	Moulard O, Mehta J, Fryzek J, et al. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. <i>European Journal of Haematology</i> 2014, 92(4): 289–97. https://doi.org/10.1111/ejh.12256
NICE 2023	National Institute for Health and Care Excellence Single Technology Appraisal Momelotinib for treating myelofibrosis-related splenomegaly or symptoms [ID6141] Committee Papers https://www.nice.org.uk/guidance/ta957/evidence/committee-papers-pdf-13363268509 [dostęp: 10.03.2025 r.]
PTOK 2020	http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_1.5.Pierwotna_mielofibroza_200520.pdf (dostęp: 27.02.2025)
Vemer 2016	Vemer P. AdViSHE: A Validation-Assessment Tool of Health-Economic Models for Decision Makers and Model Users. 2016;
Verstovsek 2017	Verstovsek S, Gotlib J, Mesa RA, Vannucchi AM, Kiladjian J-J, Cervantes F, Harrison CN, Paquette R, Sun W, Naim A, Langmuir P, Dong T, Gopalakrishna P, Gupta V. (2017) Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses. <i>J Hematol Oncol</i> 10(1):156.

13. Załączniki

Załącznik 1. Wykaz Analiz Wnioskodawcy

- Analiza problemu decyzyjnego. Momelotynib (Omjjara®) w leczeniu pacjentów z mielofibrozą pierwotną lub wtórną. Wersja 2.0. Kraków 2025
- Analiza kliniczna. Momelotynib (Omjjara®) w leczeniu pacjentów z mielofibrozą pierwotną lub wtórną. Wersja 2.0. Kraków 2025
- Analiza ekonomiczna. Momelotynib (Omjjara®) w leczeniu pacjentów z mielofibrozą pierwotną lub wtórną. Wersja 2.0. Kraków 2024
- Analiza wpływu na budżet. Momelotynib (Omjjara®) w leczeniu pacjentów z mielofibrozą pierwotną lub wtórną. Wersja 2.0. Kraków 2024
- Uzupelnienie do raportu HTA dla Omjjara.

Załącznik 2. Strategie wyszukiwania Agencji

Tabela 108. Strategia wyszukiwania badań w bazie Pubmed, data wyszukiwania: 20.01.2025

#	Kwerenda	Liczba publikacji
#13	Search: #5 or #10 Filters: English, Polish	63
#12	Search: #5 or #10 Filters: English	63
#11	Search: #5 or #10	64
#10	Search: #1 or #2 Filters: Clinical Study, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, Observational Study, Pragmatic Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Systematic Review	25
#3	Search: #1 or #2	125
#5	Search: #3 and #4	57
#4	Search: trial[Title/Abstract] OR study[Title/Abstract] OR systematic[Title/Abstract] OR metaanalysis[Title/Abstract] OR meta-analysis[Title/Abstract] OR real[Title/Abstract]	12 042 840
#2	Search: "N-(cyanomethyl)-4-(2-((4-(4-morpholinyl)phenyl)amino)-4-pyrimidinyl)benzamide" [Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	111
#1	Search: momelotinib[Title]	73

Tabela 109. Strategia wyszukiwania badań w bazie Cochrane Library, data wyszukiwania: 20.01.2025

#	Kwerenda	Liczba publikacji
#1	(momelotinib):ti (Word variations have been searched)	91
#2	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#3	(momelotinib):kw (Word variations have been searched)	3
#4	#1 or #2 or #3	91

Tabela 110. Strategia wyszukiwania badań w bazie Embase (Ovid), data wyszukiwania: 20.01.2025

#	Kwerenda	Liczba publikacji
1	momelotinib.kf,kw,ti.	225
2	exp momelotinib/	891
3	1 or 2	896
4	myelofibrosis.kf,kw,ti.	7 076
5	exp myelofibrosis/	12 246
6	4 or 5	14 303
7	3 and 6	562
8	(trial or study or systematic or metaanalysis or meta-analysis or real).ab,kf,kw,ti.	14 280 595
9	7 and 8	210
10	limit 7 to (randomized controlled trial or controlled clinical trial)	76
11	limit 7 to (meta analysis or "systematic review")	17
12	9 or 10 or 11	229
13	limit 12 to ((english or polish) and (article or article in press or conference abstract))	188

Załącznik B.81.**Załącznik B.81.****LECZENIE CHORYCH NA NOWOTWORY MIELOPROLIFERACYJNE Ph (-) (ICD-10: D45, D47.1)**

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>W ramach programu lekowego chorym na niżej wskazane nowotwory mieloproliferacyjne Filadelfia ujemne, Ph (-), udostępnia się terapie:</p> <p>1) chorym na pierwotną mielofibrozę (PMF) lub mielofibrozę w przebiegu czerwienicy prawdziwej (Post-PV MF) lub mielofibrozę w przebiegu nadpłytkowości samoistnej (Post-ET MF):</p> <p>a) <i>rukсолitynibem</i> (chorzy, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami kinazy janusowej),</p> <p>b) <i>fedratynibem</i> (chorzy, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami kinazy janusowej lub byli wcześniej leczeni <i>rukсолitynibem</i>),</p> <p>c) <i>mometynibem</i> (chorzy, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami kinazy janusowej lub byli wcześniej leczeni <i>rukсолitynibem</i>),</p> <p>2) chorym na czerwienicę prawdziwą (PV):</p> <p>a) <i>rukсолitynibem</i> (chorzy z opornością lub nietolerancją na leczenie <i>hydroksymocznikiem</i>),</p> <p><u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u></p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Muszą zostać spełnione łącznie wszystkie kryteria ogólne (1.1.) oraz wszystkie kryteria szczegółowe (z punktu 1.2. albo 1.3.) dla poszczególnych terapii.</p> <p>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</p> <p>1) wiek 18 lat i powyżej;</p> <p>2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;</p>	<p>1. Dawkowanie leku</p> <p>1.1. rukсолitynib</p> <p>1.1.1. w leczeniu chorych na PMF, Post-PV MF lub Post-ET MF</p> <p>Zalecana dawka początkowa <i>rukсолitynibu</i> jest ustalana na podstawie liczby płytek krwi zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego, w zakresie od 5 mg doustnie podawanych 2 razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 10 mg) do 20 mg doustnie podawanych 2 razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 40 mg).</p> <p>Jeśli leczenie zostanie uznane za mało skuteczne, a morfologia krwi będzie odpowiednia, można zwiększać dawkę maksymalnie o 5 mg dwa razy na dobę, do maksymalnej dawki 25 mg dwa razy na dobę.</p> <p>Dawki początkowej nie należy zwiększać w ciągu pierwszych czterech tygodni leczenia, a w późniejszym okresie nie należy tego robić częściej niż w odstępach 2-tygodniowych.</p> <p>1.1.2. w leczeniu chorych na PV</p> <p>Zalecana dawka początkowa <i>rukсолitynibu</i> wynosi 10 mg doustnie podawana 2 razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 20 mg).</p> <p>Jeśli leczenie zostanie uznane za mało skuteczne, a morfologia krwi będzie odpowiednia, można zwiększać dawkę maksymalnie o 5 mg dwa razy na</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <p>1) trepanobiopsja szpiku:</p> <p>a) w przypadku chorych na PMF, Post-PV MF lub Post-ET MF – jeżeli nie była wykonana w okresie 6 miesięcy przed kwalifikacją (badanie dotyczy chorych, którzy wcześniej nie byli leczeni inhibitorami kinazy janusowej),</p> <p>b) w przypadku chorych na PV – tylko w uzasadnionych sytuacjach klinicznych;</p> <p>2) USG jamy brzusznej wraz z oceną wymiarów śledziony;</p> <p>3) morfologia krwi z rozmazem mikroskopowym;</p> <p>4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</p> <p>5) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;</p> <p>6) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;</p> <p>7) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym);</p> <p>8) dodatkowo w przypadku chorych na PMF, Post-PV MF lub Post-ET MF – badanie podmiotowe i przedmiotowe ze szczególnym uwzględnieniem:</p> <p>a) oceny wielkości śledziony,</p> <p>b) objawów ogólnych ocenianych przy użyciu formularza MPN-SAF TSS:</p> <ul style="list-style-type: none"> – poty nocne (≥4 pkt), – utrata masy ciała (>10% w okresie ostatnich 6 miesięcy) (≥4 pkt), – gorączka o nieznannej etiologii (>37,5°C) (≥4 pkt), – bóle kostne (≥4 pkt), – świąd (≥4 pkt), – zmęczenie (≥4 pkt);

<p>3) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>4) brak nadwrażliwości na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;</p> <p>5) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</p> <p>6) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>7) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;</p> <p>8) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego;</p> <p>9) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.</p> <p>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia ruksolitynibem lub fedratynibem lub momelotynibem chorych na PMF, Post-PV MF lub Post-ET MF:</p> <p>1) rozpoznanie:</p> <p>a) pierwotnej mielofibrozy (PMF)</p> <p>albo</p> <p>b) mielofibrozy w przebiegu czerwienicy prawdziwej (Post-PV MF)</p> <p>albo</p> <p>c) mielofibrozy w przebiegu nadpłytkowości samoistnej (Post-ET MF)</p> <p>- 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);</p> <p>2) pacjenci z grupy ryzyka:</p> <p>a) pośredniego – 1 (jedynie w przypadku kwalifikacji do leczenia <i>mometynibem</i>)</p> <p>albo</p> <p>b) pośredniego – 2</p> <p>albo</p>	<p>dobę, do maksymalnej dawki 25 mg dwa razy na dobę.</p> <p>Dawki początkowej nie należy zwiększać w ciągu pierwszych czterech tygodni leczenia, a w późniejszym okresie nie należy tego robić częściej niż w odstępach 2-tygodniowych.</p> <p>1.2. fedratynib w leczeniu chorych na PMF, Post-PV MF lub Post-ET MF</p> <p>Zalecana dawka <i>fedratynibu</i> wynosi 400 mg doustnie podawana 1 raz na dobę.</p> <p>1.3. momelotynib w leczeniu chorych na PMF, Post-PV MF lub Post ET MF</p> <p>Zalecana dawka <i>mometynibu</i> wynosi 200 mg doustnie podawana 1 raz na dobę</p> <p>2. Modyfikacja dawkowania leków</p> <p>Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>9) badanie przesiewowe w kierunku HBV (HBsAg i HBcAb, a w razie konieczności HBV DNA);</p> <p>10) dodatkowo w przypadku kwalifikacji do leczenia <i>fedratynibem</i>:</p> <p>a) oznaczenie stężenia amylazy,</p> <p>b) oznaczenie stężenia lipazy,</p> <p>c) oznaczenie stężenia tiaminy.</p> <p>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</p> <p>2.1. ruksolitynibem u chorych na PMF, Post-PV MF lub Post-ET MF oraz u chorych na PV</p> <p>1) badania wykonywane co 2-4 tygodnie, aż do czasu ustabilizowania dawki <i>ruksolitynibu</i>, (a w przypadku pacjentów z niewydolnością wątroby badania wykonuje się co 1-2 tygodnie przez 6 tygodni lub do czasu ustabilizowania funkcji wątroby), po 3 miesiącach leczenia, po 6 miesiącach leczenia, a następnie nie rzadziej niż po każdym kolejnych 6 miesiącach leczenia:</p> <p>a) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym) (wykonywana także w ramach monitorowania skuteczności leczenia),</p> <p>b) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</p> <p>c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi,</p> <p>d) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi.</p> <p>Dopuszczalne jest częstsze monitorowanie w zależności od wskazań klinicznych.</p> <p>2.2. fedratynibem u chorych na PMF, Post-PV MF lub Post-ET MF</p> <p>1) badania wykonywane co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące, po 6 miesiącach leczenia, a następnie nie rzadziej niż po każdym kolejnych 6 miesiącach leczenia:</p> <p>a) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym) (wykonywana także w ramach monitorowania skuteczności leczenia),</p> <p>b) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</p> <p>c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi,</p> <p>d) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</p> <p>e) oznaczenie stężenia amylazy,</p> <p>f) oznaczenie stężenia lipazy,</p>
--	--	---

<p>c) wysokiego</p> <p>- wg IPSS (ang. International Prognostic Scoring System) dla pacjentów z noworozpoznaną PMF lub wg DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System);</p> <p>3) liczba płytek krwi >50 tysięcy/μl;</p> <p>4) splenomegalia (powiększenie śledziony w badaniu ultrasonograficznym) lub wystąpienie co najmniej 2 z 6 poniżej wymienionych objawów ogólnych ocenianych w skali MPN-SAF TSS:</p> <p>a) poty nocne (≥ 4 pkt),</p> <p>b) utrata masy ciała (>10% w okresie ostatnich 6 miesięcy) (≥ 4 pkt),</p> <p>c) gorączka o nieznannej etiologii (>37,5°C) (≥ 4 pkt),</p> <p>d) bóle kostne (≥ 4 pkt),</p> <p>e) świąd (≥ 4 pkt),</p> <p>f) zmęczenie (≥ 4 pkt);</p> <p>5) dodatkowo w przypadku kwalifikacji do leczenia:</p> <p>a) <i>rukсолitynibem</i> – brak wcześniejszego leczenia inhibitorami kinazy janusowej,</p> <p>b) <i>fedratynibem</i> - brak wcześniejszego leczenia inhibitorami kinazy janusowej lub wcześniejsze leczenie z zastosowaniem <i>rukсолitynibu</i>,</p> <p>c) momelotynibem:</p> <p>i. brak wcześniejszego leczenia inhibitorami kinazy janusowej lub wcześniejsze leczenie z zastosowaniem <i>rukсолitynibu</i>,</p> <p>oraz</p> <p>ii. rozpoznanie umiarkowanej lub ciężkiej anemii (zdefiniowanej jako stężenie hemoglobiny <10 g/dl).</p> <p>1.3. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia <i>rukсолitynibem</i> chorych na PV</p> <p>1) rozpoznanie czerwonicy prawdziwej (PV) zgodnie z aktualnymi kryteriami WHO (Światowej Organizacji Zdrowia);</p> <p>2) wykazanie oporności lub nietolerancji na leczenie <i>hydroksymocznikiem</i> według aktualnych kryteriów European LeukemiaNet u chorych z grupy wysokiego ryzyka.</p>		<p>2) badanie do decyzji lekarza (zarówno konieczność jak i częstotliwość wykonania badania) – oznaczenie stężenia tiaminy.</p> <p>Dopuszczalne jest także częstsze monitorowanie w zależności od wskazań klinicznych.</p> <p>2.3. momelotynibem u chorych na PMF, Post-PV MF lub Post-ET MF</p> <p>1) badania wykonywane co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące, po 6 miesiącach leczenia, a następnie nie rzadziej niż po każdym kolejnych 6 miesiącach leczenia:</p> <p>a) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym) (wykonywana także w ramach monitorowania skuteczności leczenia),</p> <p>b) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</p> <p>c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi,</p> <p>d) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</p> <p>Dopuszczalne jest także częstsze monitorowanie w zależności od wskazań klinicznych.</p> <p>3. Monitorowanie skuteczności leczenia</p> <p>3.1. w przypadku PMF, Post-PV MF lub Post-ET MF</p> <p>1) badania wykonywane po 3 miesiącach leczenia, po 6 miesiącach leczenia, a następnie nie rzadziej niż po każdym kolejnych 6 miesiącach leczenia – badanie podmiotowe i przedmiotowe ze szczególnym uwzględnieniem:</p> <p>a) oceny wielkości śledziony,</p> <p>b) objawów ogólnych ocenianych przy użyciu formularza MPN-SAF TSS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - poty nocne (≥ 4 pkt), - utrata masy ciała (>10% w okresie ostatnich 6 miesięcy) (≥ 4 pkt), - gorączka o nieznannej etiologii (>37,5°C) (≥ 4 pkt), - bóle kostne (≥ 4 pkt), - świąd (≥ 4 pkt), - zmęczenie (≥ 4 pkt);
---	--	--

<p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w programie.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu (+ dodatkowe 28 dni na odstawienie leku), zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <p>1) progresja choroby według aktualnych rekomendacji, w tym transformacja do mielofibrozy (w przypadku PV), zespołów mielodysplastycznych lub ostrej białaczki, niezależnie od czasu jej wystąpienia;</p> <p>2) brak lub utrata odpowiedzi na leczenie rozumiane jako:</p> <p>a) w przypadku chorych na PMF, Post-PV MF lub Post-ET MF:</p> <ul style="list-style-type: none"> – brak jakiegokolwiek zmniejszenia w badaniu przedmiotowym powiększonej w momencie kwalifikacji śledziona – po 3 miesiącach leczenia (dotyczy jedynie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami kinazy janusowej, u których przy kwalifikacji do prowadzonej terapii śledziona była powiększona ≥ 5 cm poniżej lewego łuku żebrowego), <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> – brak zmniejszenia w badaniu USG powiększonej śledziona, o co najmniej 25% długości jej wyjściowego powiększenia obserwowanego w momencie kwalifikacji – po 6 miesiącach leczenia (dotyczy pacjentów, u których przy kwalifikacji do prowadzonej terapii śledziona była powiększona ≥ 5 cm poniżej lewego łuku żebrowego), <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> – pojawienie się nowych lub nasilenie wyjściowych objawów ogólnych związanych z chorobą, wymienionych w 		<p>2) badanie wykonywane po 6 miesiącach leczenia, a następnie nie rzadziej niż po każdych kolejnych 6 miesiącach leczenia – USG jamy brzusznej wraz z oceną wymiarów śledziona (dotyczy tylko pacjentów, u których przy kwalifikacji do prowadzonej terapii śledziona była powiększona).</p> <p>3.2. w przypadku PV</p> <p>1) badanie wykonywane po 6 miesiącach leczenia, a następnie nie rzadziej niż po każdych kolejnych 6 miesiącach leczenia – USG jamy brzusznej wraz z oceną wymiarów śledziona (dotyczy tylko pacjentów, u których przy kwalifikacji do prowadzonej terapii śledziona była powiększona).</p> <p>Kryteria odpowiedzi na leczenie należy stosować według aktualnych rekomendacji.</p> <p>4. Monitorowanie programu</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród:</p> <p>a) w przypadku PMF, Post-PV MF lub Post-ET MF:</p> <ul style="list-style-type: none"> – całkowita remisja (CR), – częściowa remisja (PR), – poprawa kliniczna (CI), – stabilizacja choroby (SD), – odpowiedź w zakresie niedokrwiłości, – odpowiedź śledziona, – odpowiedź w zakresie objawów ogólnych,
---	--	---

<p>kryteriach kwalifikacji do programu, ocenianych w skali MPN-SAF TSS – po:</p> <p>i. 3 miesiącach leczenia</p> <p>lub</p> <p>ii. 6 miesiącach leczenia</p> <p>lub</p> <p>iii. każdych kolejnych 6 miesiącach leczenia,</p> <p>b) w przypadku chorych na PV – brak korzyści klinicznej po co najmniej 6 miesiącach leczenia (np. trwałej stabilizacji hematokrytu < 45% i konieczności wykonywania krwiopustów lub trwałej normalizacji liczby krwinek białych <10 G/l lub płytek krwi ≤ 400 G/l lub ustąpienie objawów związanych z PV lub zmniejszenie albo normalizacja wymiarów śledziony i wątroby (jeśli wyjściowo były powiększone);</p> <p>3) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</p> <p>4) wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia;</p> <p>5) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</p> <p>6) okres ciąży lub karmienia piersią;</p> <p>7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.</p> <p>W przypadku kwalifikacji do leczenia <i>fedratynibem</i> po wcześniejszym leczeniu <i>ruksolitynibem</i> lub <i>mometotynibem</i> po wcześniejszym leczeniu <i>ruksolitynibem</i> – u chorych na PMF, Post-PV MF lub Post-ET MF – kryteria wyłączenia są jednocześnie kryteriami zmiany inhibitora kinazy janusowej z <i>ruksolitynibu</i> na <i>fedratynib</i> lub odpowiednio <i>mometotynib</i>, o ile nie stanowią przeciwwskazania do rozpoczęcia leczenia <i>fedratynibem</i> lub <i>mometotynibem</i>.</p>		<p>– progresja choroby (PD),</p> <p>b) w przypadku PV:</p> <p>– całkowita remisja (CR),</p> <p>– częściowa remisja (PR),</p> <p>– brak odpowiedzi (NR),</p> <p>– progresja choroby (PD),</p> <p>c) przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),</p> <p>d) przeżycie całkowite (OS);</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>
---	--	---