

Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie

Analiza ekonomiczna



Warszawa

Grudzień 2013

Autorzy raportu:

- [REDACTED] - HealthQuest Sp. z o.o.
sp.k.

Wkład pracy:

- [REDACTED]: wyszukiwanie i selekcja badań użyteczności i analiz ekonomicznych, gromadzenie danych kosztowych, symulacja modelu, opis wyników, formułowanie wniosków
- [REDACTED]: analiza problemu decyzyjnego, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków.
- [REDACTED]: analiza problemu decyzyjnego, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków.

Adres do korespondencji:

[REDACTED]
[REDACTED]

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

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane.

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa
tel. 22 375 4 888; fax 22 375 4 700

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

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

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	3
SKRÓTY I AKRONIMY	5
STRESZCZENIE	6
1 CEL ANALIZY	7
2 METODY	8
2.1 Strategia analityczna.....	8
2.2 Populacja	8
2.3 Perspektywa analizy	8
2.4 Horyzont czasowy analizy	8
2.5 Technika analityczna	9
2.6 Model	9
2.7 Wyniki zdrowotne	11
2.7.1 Skuteczność terapii	11
2.7.2 Użyteczności stanu zdrowia	15
2.8 Koszty	17
2.8.1 Koszt nabycia produktu leczniczego Jakavi® (ruksolitynib)	17
2.8.2 Koszty najlepszej dostępnej terapii	17
2.8.3 Koszt porad	21
2.8.4 Koszty związane z transfuzją krwi.....	23
2.8.5 Koszty powikłań splenomegalii.....	23
2.8.6 Koszt leczenia ostrej białaczki szpikowej.....	25
2.8.7 Koszty działań niepożądanych stopnia 3. lub 4.	28
2.8.8 Koszt opieki paliatywnej.....	33
2.9 Dyskontowanie	33
2.10 Walidacja modelu	34
2.10.1 Walidacja wewnętrzna.....	34
2.10.2 Walidacja konwergencji	34
2.10.3 Walidacja zewnętrzna	34

2.11	Analiza wrażliwości	34
3	WYNIKI	38
3.1	Wyniki analizy z RSS.....	38
3.1.1	Scenariusz podstawowy	38
3.1.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	40
3.2	Wyniki analizy bez RSS.....	44
4	OGRANICZENIA.....	45
5	DYSKUSJA	47
5.1	Dostępne dane. Metody	47
5.2	Wyniki	48
5.3	Wyniki innych analiz	49
6	WNIOSKI KOŃCOWE	51
7	ANEKS	52
7.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....	52
7.2	Przegląd systematyczny badań użyteczności	57
7.3	Dane dotyczące kosztów	62
7.4	Kryteria odpowiedzi na leczenie chorych z mielofibrozą wg IWG-MRT	75
7.5	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	77
SPIS TABEL.....		79
SPIS RYCIN.....		82
PIŚMIENNICTWO.....		83

SKRÓTY I AKRONIMY

ANC	całkowita liczba neutrofilii
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BAT	najlepsza dostępna terapia (ang. <i>best available therapy</i>)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
95%CI	95%-towy przedział ufności
CI	poprawa kliniczna (ang. <i>clinical improvement</i>)
COMFORT II	akronim badania klinicznego ang. <i>Controlled Myelofibrosis Study with Oral JAK Inhibitor Treatment II</i>
CR	remisja całkowita (ang. <i>complete remission</i>)
DDD	zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>defined daily dose</i>)
Hb	hemoglobina
ICUR	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PD	postęp choroby (ang. <i>progressive disease</i>)
PR	remisja częściowa (ang. <i>partial remission</i>)
PUO	Polska Unia Onkologii
R	nawrót (ang. <i>relapse</i>)
SD	stabilna choroba (ang. <i>stable disease</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej stosowania ruksolitynibu (Jakavi®) w leczeniu mielofibrozy w porównaniu z najlepszą dostępną terapią.

Metody

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy połączonej (NFZ oraz pacjenta). Wykorzystano model terapii mielofibrozy dostarczony przez podmiot odpowiedzialny.

Zaadaptowany do warunków polskich, model uwzględniał 4 stany zdrowia: odpowiedź na leczenie, brak odpowiedzi na leczenie, transformacja do ostrej białaczki szpikowej, zgon. Koszty i efekty zdrowotne analizowano w dożywotnim horyzoncie czasowym z cyklem trwającym 12 tygodni. Dane o skuteczności terapii zaczerpnięto z badań klinicznych ruksolitynibu. Dane kosztowe zaczerpnięto ze stron Ministerstwa Zdrowia oraz Narodowego Funduszu Zdrowia. Ze względu na dożywotni horyzont czasowy przeprowadzono dyskontowanie zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych. Model poddano walidacji wewnętrznej, zewnętrznej oraz walidacji konwergencji. Podstawowe założenia modelu testowano w analizie wrażliwości.

Wyniki

[Redacted text block]

Wnioski

[Redacted text block]

Słowa kluczowe

mielofibroza, ruksolitinib, Jakavi®, analiza użyteczności kosztów

1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena opłacalności terapii preparatem Jakavi® (ruksolitinib) w leczeniu mielofibrozy, w porównaniu z najlepszą dostępną terapią.

W Tab. 1 przedstawiono kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Tab. 1
Cele analizy z wyszczególnieniem PICO.

Element PICO	Definicja
Populacja	Dorośli z mielofibrozą pierwotną oraz mielofibrozą w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej z grupy ryzyka pośredniego-2 lub wysokiego wg systemu prognostycznego IPSS.
Interwencja	Jakavi® (ruksolitinib)
Komparatory	najlepsza dostępna terapia, tj. jeden lub kilka wymienionych poniżej leków lub brak leczenia: hydroksymocznik, anagrelid, steroidy (prednizon, metyloprednizolon, prednizolon), erytropoetyna, talidomid, merkaptopuryna, tioguanina, danazol, melfalan, kwas acetylosalicylowy, cytarabina, kwas foliowy, interferon
Wyniki	<ul style="list-style-type: none">• koszt całkowity terapii (zł)• lata życia skorygowane o jakość (QALY)• efektywność kosztowa (zł/QALY)

2 METODY

2.1 Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna została oparta na modelu ekonomicznym leczenia mielofibrozy dostarczonym przez zleceniodawcę, z uwzględnieniem skuteczności leków oszacowanej na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej¹ oraz polskich danych kosztowych.

2.2 Populacja

Populację badaną będą stanowili pacjenci z mielofibrozą z prognostycznym ryzykiem w skali IPSS określonym jako:

- ryzyko pośrednie-2;
- ryzyko wysokie.

Charakterystyka chorych uwzględnionych w modelu bazowała na charakterystyce populacji włączonej do badania COMFORT II (ang. *Controlled Myelofibrosis Study with Oral JAK Inhibitor Treatment II*).²⁵

Pacjenci z ryzykiem (wg IPSS) pośrednim-2 stanowili 51%, natomiast pacjenci z ryzykiem wysokim 49%.² Odsetek mężczyzn w badaniu wynosił 57,1%. Średnia wieku pacjentów to około 65 lat.³

Na potrzeby oszacowania kosztów leków z dawkowaniem uzależnionym od

- masy ciała: założono, że średnia masa ciała będzie wynosić 72 kg.⁴
- powierzchni ciała: założono, że średni wzrost pacjentów będzie wynosił 1,70 m,⁵ co pozwoliło na obliczenie średniej powierzchni ciała – 1,84 m.⁶

2.3 Perspektywa analizy

Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia). Będą brane pod uwagę jedynie bezpośrednie koszty medyczne.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analizy ekonomicznej określonymi Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2.04.2012 zaplanowano wykonanie analizy z perspektywy połączonej.

2.4 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Przyjęty horyzont czasowy wynika z wpływu terapii na przeżycie pacjentów. Tylko taki horyzont czasowy umożliwia uwzględnienie pełnego wpływu leku na zdrowie i życie pacjentów.

2.5 Technika analityczna

Zostanie przygotowane zestawienie kosztów i konsekwencji oraz przeprowadzona analiza użyteczności kosztów. Miarą efektów w analizie użyteczności kosztów będą lata życia skorygowane o jakość (inaczej – lata życia w pełnym zdrowiu, QALY).

2.6 Model

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

2.7 Wyniki zdrowotne

2.7.1 Skuteczność terapii

Przeprowadzono analizę kliniczną skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu w leczeniu mielofibrozy [REDACTED]

W analizie ekonomicznej źródłem danych o skuteczności ruksolitynibu były wyniki badania COMFORT II. Badanie to zostało przeprowadzone w 9 krajach Europy: Austrii, Belgii, Francji, Hiszpanii, Holandii, Niemczech, Szwecji, Wielkiej Brytanii, Włoszech.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniach ruksolitynibu była ocena odpowiedzi na leczenie zdefiniowana jako zmniejszenie objętości śledziony o co najmniej 35%, odpowiadające poprawie klinicznej wg kryteriów grupy roboczej ds. badań i leczenia mielofibrozy IWG-MRT (ang. *International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment*).⁹

Odpowiedź na leczenie

Porównanie ruksolitynibu z najlepszą dostępną terapią (BAT) wskazuje na [REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

Wyjściowe przeżycie pacjentów z mielofibrozą w zależności od ryzyka prognostycznego określono na podstawie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dane o przeżyciu całkowitym z badania COMFORT II w zależności od odpowiedzi na leczenie zostały załączone w uzupełnieniu złożonym przez zleceniodawcę do [REDACTED]

[REDACTED]

Takie same wartości [REDACTED] przyjęto dla obu grup ryzyka uwzględnionych w modelu. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Transformacja do ostrej białaczki szpikowej

Oceniono, że transformacja mielofibrozy do ostrej białaczki szpikowej zachodzi u 8% do 23% pacjentów w okresie pierwszych 10 lat.^{17,18} W publikacji Barossi 2007 transformacja wystąpiła u 12% pacjentów w okresie 26 miesięcy tym samym współczynnik transformacji mielofibrozy do ostrej białaczki szpikowej wyniósł 0,056/rok. Podobny wynik stwierdzono w badaniu Gugliemelli 2009.¹⁹ Porównanie wyników dla grupy pacjentów leczonych ruksolitynibem w badaniach I i II fazy z dobraną historyczną grupą kontrolną wskazuje, że współczynnik roczny transformacji do ostrej białaczki szpikowej nie zależy od stosowanego leczenia. Współczynnik roczny dla pacjentów leczonych ruksolitynibem to 0,036/rok, natomiast dla pozostałych pacjentów 0,038/rok (brak różnicy istotnej statystycznie). W badaniu COMFORT II ryzyko transformacji białaczkowej nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy pacjentami przyjmującymi ruksolitynib a BAT (HR=0,65; 95%CI: 0,18; 2,31). Nie odnaleziono badań oceniających częstość wystąpienia ostrej białaczki szpikowej w zależności od wielkości śledziona. W badaniu COMFORT II zaobserwowano mniejszą liczbę transformacji białaczkowych w grupie stosujących ruksolitynib (brak istotności statystycznej) tym samym uznano, że współczynnik roczny wystąpienia ostrej białaczki będzie taki sam dla pacjentów odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie, tj. 3,8%.

Działania niepożądane

Pod względem bezpieczeństwa terapia ruksolitynibem w porównaniu z najlepszą dostępną terapią wiązała się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia:

- hematologicznych zdarzeń niepożądanych: trombocytopenii wszystkich stopni, której ryzyko wystąpienia było 2,3-razy większe w grupie otrzymujących ruksolitynib (RR=2,34; 95%CI: 1,59; 3,44; NNH=2,58 95%CI: 1,9; 3,9).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie występowania pozostałych hematologicznych i niehematologicznych zdarzeń niepożądanych.

W analizie uwzględniono dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych z badania COMFORT II (Tab. 25).

2.7.2 Użyteczności stanu zdrowia

W wyniku przeglądu systematycznego [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Algorytm wykorzystany przez autorów analizy zamieszczono poniżej.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

Do uzyskania wartości użyteczności wykorzystano dane z badania [REDACTED]

[REDACTED]

Założono, że wartość użyteczności w okresie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W modelu nie przewidziano [REDACTED]

[REDACTED]

Wartości użyteczności i dekrementów zamieszczono w Tab. 7 i Tab. 8.

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

2.8 Koszty

2.8.1 Koszt nabycia produktu leczniczego Jakavi® (ruksolitynib)

Produkt leczniczy Jakavi® zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego można stosować w dawce 15 mg 2x dziennie, 20 mg 2x dziennie lub 5 mg 2x dziennie w zależności od liczby płytek krwi.²⁴

Ponieważ w modelu ekonomicznym, bezpośrednim źródłem danych o skuteczności analizowanych leków jest badanie COMFORT II, w analizie przyjęto założenie o zużyciu ruksolitynibu na poziomie z tego badania. W badaniu COMFORT II mediana dawki wyniosła 30 mg/dzień co odpowiada dwóm tabletkom o gramaturze 15 mg.²⁵

[Redacted text]

[Redacted text]

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

2.8.2 Koszty najlepszej dostępnej terapii

Koszt terapii ruksolitynibem będzie porównywany z kosztem najlepszej dostępnej terapii. Wynika to z planu badania COMFORT II oraz braku standardowego postępowania w leczeniu mielofibrozy.

Odsetek pacjentów stosujących określone leki został oszacowany na podstawie badania COMFORT II po dopasowaniu do standardów obowiązujących w Polsce na podstawie opinii ekspertów (Tab. 10).⁴² Decyzja o zastosowaniu polskich danych o strukturze udziału leków w leczeniu pacjentów z mielofibrozą wynikała z próby ujęcia polskich kosztów BAT. Ograniczeniem tego postępowania jest brak danych dotyczących skuteczności polskiego BAT w porównaniu z ruksolitynibem, jednak należy się spodziewać, że skuteczność ta nie jest większa niż obserwowana w badaniu COMFORT II. W celu sprawdzenia zmiany tego założenia wykonano analizę wrażliwości, w której wykorzystano strukturę BAT z badania COMFORT II.

Koszt 28-dniowej terapii zamieszczono w Tab. 10 wraz z informacją o założonym dawkowaniu leku.

Informację o sposobie oszacowania kosztu mg substancji czynnej/jednostki leku/ dnia terapii zamieszczono w dalszej części rozdziału.

Tab. 10
Koszty stosowania leków w najlepszej dostępnej terapii.

Lek	Odsetek pacjentów stosujących lek [%]†	Koszt terapii 28-dniowej [zł]*	Sposób dawkowania
hydroksymocznik	■	■	
anagrelid	■	■	
steroidy w tym głównie prednizon, ale także metyloprednizolon, prednizolon	■	■	
erytropoetyna	■	■	
talidomid	■	■	
merkaptopuryna	■	■	
tioguanina	■	■	
danazol	■	■	
melfalan	■	■	
kwasy acetylosalicylowy	■	■	
cytarabina	■	■	

Lek	Odsetek pacjentów stosujących lek [%]†	Koszt terapii 28-dniowej [zł]*	Sposób dawkowania
kwas foliowy	■	■	■
interferon	■	■	■

* w nawiasie podano koszt terapii 28-dniowej z perspektywy połączonej, jeśli występowała różnica między kosztem z perspektywy płatnika; †odsetki pacjentów stosujących leki w Polsce zgodnie z opinią ekspertów

Hydroksymocznik

Hydroksymocznik znajduje się na wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece a także na wykazie leków refundowanych w chemioterapii. Koszt mg substancji oszacowano na podstawie wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece z uwagi, że większość pacjentów z mielofibrozą to pacjenci ambulatoryjni. Wycenę mg substancji czynnej zamieszczono w Tab. 53.

Anagrelid

Koszt mg anagrelidu oszacowano na podstawie kosztu substancji w programie lekowym leczenia nadpłytkowości samoistnej.⁶⁹ Część pacjentów z mielofibrozą to chorzy z wtórną mielofibrozą w przebiegu nadpłytkowości samoistnej. Wycenę mg substancji czynnej zamieszczono w Tab. 54.

Steroidy

Przyjęto, że pacjenci są leczeni DDD. Koszt mg prednizonu i metyloprednizolonu oszacowano po uwzględnieniu udziału poszczególnych preparatów w sprzedaży zrefundowanych DDD w okresie styczeń-sierpień 2013.⁷⁰

Oszacowano koszt dnia terapii steroidem po uwzględnieniu udziału leków w terapii na podstawie opinii ekspertów.⁴² Wycenę dnia terapii lekami zamieszczono w Tab. 55.

Erytropoetyna

Dawkowanie erytropoetyny przyjęto za wytycznymi klinicznymi.²⁹ Koszt terapii oszacowano z uwzględnieniem udziału w kwocie refundacji preparatów należących do czynników stymulujących erytropoezę w okresie styczeń-sierpień 2013.⁷⁰ Wycenę terapii zamieszczono w Tab. 56.

Talidomid

Koszt mg talidomidu został określony na podstawie wyceny świadczenia: Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Thalidomidum) - 100 mg z załącznika 2 do zarządzenia nr 41/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 sierpnia 2013 r. Dane zamieszczono w Tab. 57.

Merkaptopuryna

Merkaptopuryna znajduje się na wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece oraz na wykazie leków stosowanych w chemioterapii. Tak jak dla hydromocznika koszt mg substancji czynnej oszacowano na podstawie wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece. Wycenę mg substancji czynnej zamieszczono w Tab. 58.

Tioguanina

Tioguanina znajduje się na wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece oraz na wykazie leków stosowanych w chemioterapii. Tak jak dla hydroksymocznika koszt mg substancji czynnej oszacowano na podstawie wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece. Wycenę mg substancji czynnej zamieszczono w Tab. 59.

Danazol

Koszt mg substancji czynnej oszacowano po uwzględnieniu udziału w refundacji dawek leków na podstawie zrefundowanych mg w okresie styczeń-sierpień 2013.⁷⁰ Wycenę mg substancji czynnej zamieszczono w Tab. 60

Melfalan

Melfalan znajduje się na wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece oraz na wykazie leków stosowanych w chemioterapii. Tak jak dla hydroksymocznika koszt mg substancji czynnej oszacowano na podstawie wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece. Wycenę mg substancji czynnej zamieszczono w Tab. 61.

Kwas acetylosalicylowy

Koszt terapii kwasem acetylosalicylowym ponosi tylko pacjent z uwagi na brak refundacji leku. [REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 11

Koszt stosowania kwasu acetylosalicylowego u pacjentów z mielofibrozą [stan na dzień 29.11.2013].

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

Cytarabina

Koszt mg cytarabiny oszacowano po uwzględnieniu udziału w refundacji poszczególnych preparatów w okresie styczeń-sierpień 2013. Wycenę mg substancji czynnej zamieszczono w Tab. 62.

Kwas foliowy

Koszt mg substancji czynnej oszacowano z uwzględnieniem udziału w refundacji w okresie od stycznia do sierpnia 2013. Wycenę mg substancji czynnej zamieszczono w Tab. 63.

Interferon

Wycenę jednostki substancji czynnej zamieszczono w Tab. 64.

2.8.3 Koszt porad

Na potrzeby modelu oszacowano liczbę i rodzaj odbywanych porad na podstawie zapytania skierowanego do 4 ekspertów. Taki sposób oszacowania wynikał z braku opublikowanych polskich danych dotyczących zużycia zasobów podczas leczenia pacjentów z mielofibrozą. Liczbę porad i hospitalizacji zróżnicowano ze względu na występowanie odpowiedzi na leczenie.

[Redacted text block]

Koszt porady onkologicznej oszacowano jako [Redacted text]

[Redacted text block]

Tab. 12
Założenia w modelu dotyczące liczby porad i hospitalizacji w przebiegu terapii mielofibrozy w okresie 12 tygodni.

Tab. 13
Koszt porady ambulatoryjnej w poradni onkologicznej.³⁶

Tab. 14
Koszt hospitalizacji związanej z przebiegiem mielofibrozy.⁴³

Tab. 15
Opinia ekspertów klinicznych dotycząca częstości wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji u pacjentów z mielofibrozą w zależności od odpowiedzi na leczenie.³⁷

* odpowiedź na leczenie była zdefiniowana jako zmniejszenie objętości śledziony o co najmniej 35% lub zmniejszenie długości śledziony o co najmniej 50%.

2.8.4 Koszty związane z transfuzją krwi

Odsetek pacjentów zależnych od transfuzji krwi przyjęto za wynikami badania COMFORT II (Tab. 16).

Dane zostały zamieszczone w modelu przez jego autorów. Dane poddano korekcie ze względu na różnicę w wyjściowym odsetku pacjentów zależnych od transfuzji pomiędzy grupą stosujących ruksolitynib a grupą otrzymującą BAT, tj. 19,2% vs 26%. * Opis szacowania zamieszczono również w dokumencie złożonym do NICE.³⁸

Tab. 16

Odsetek pacjentów zależnych od transfuzji w badaniu COMFORT II.³⁹

Tydzień leczenia	Odsetek pacjentów wymagających transfuzji [%]	
	Ruksolitynib	Najlepsza dostępna terapia
0	21,5	21,5
12	74,6	63,8
24	65,7	59,4
36	53,4	49,4
48	52,4	48,3
ponad 48 tygodni*		

*założenie na podstawie danych o zmniejszeniu odsetka pacjentów zależnych od transfuzji do poziomu zbliżonego do obserwowanego w grupie BAT w dalszym okresie badania COMFORT II¹²

Tab. 17

Koszty związane z transfuzją.^{40,41}

2.8.5 Koszty powikłań splenomegalii

Koszt zabiegu splenektomii

* Oszacowanie zamieszczone w modelu

Tab. 18
Koszt związany z wykonaniem splenektomii.⁴³

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

Koszt naświetlania śledziony

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

Tab. 19
Koszt hospitalizacji związanej z radioterapią.^{40,45}

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

Koszt powikłań naczyniowych

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

Tab. 20
Koszt leczenia powikłań naczyniowych w przebiegu splenomegalii.⁴³

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

[Redacted text block]

Tab. 22

[Redacted table content]

Tab. 24
Koszt procedury przeszczepu szpiku.

2.8.7 Koszty działań niepożądanych stopnia 3. lub 4.

Częstość występowania działań niepożądanych uzyskano z badania COMFORT II (Tab. 25) mimo, że w scenariuszu podstawowym założono odsetki pacjentów stosujących BAT za opinią ekspertów Decyzja o zastosowaniu polskich danych o strukturze udziału leków w leczeniu pacjentów z mielofibrozą wynikała z próby ujęcia polskich kosztów BAT. Zmiana struktury BAT może wpłynąć na częstość występowania działań niepożądanych, jednak należy się spodziewać, że zmiana ta nie będzie duża. Przy zbliżonym występowaniu działań niepożądanych jak w badaniu COMFORT II oraz małej populacji pacjentów z mielofibrozą szacowanie liczby działań niepożądanych na podstawie opinii ekspertów jest obarczone błędem. Trudno przewidzieć, czy pacjenci w Polsce doświadczają większej, czy mniejszej częstości działań niepożądanych. Niektóre leki stosowane w badaniu COMFORT II nie są stosowane w leczeniu mielofibrozy w Polsce, jednak leki te były stosowane przez niewielki odsetek chorych (porównaj Tab. 10 i Tab. 37). Należy również zauważyć, że znacznie większy odsetek pacjentów w Polsce stosuje hydroksymocznik w porównaniu do populacji z COMFORT II (70% vs 55,9%). Na tej podstawie założono, że częstość działań niepożądanych w populacji polskich pacjentów z mielofibrozą leczonych BAT będzie taka jak obserwowana w badaniu COMFORT II. Ze względu na większą częstość stosowania hydroksymocznika w Polsce istnieje możliwość, że częstość działań niepożądanych jest większa niż w badaniu COMFORT II. W takim przypadku założenie o takiej samej częstości działań niepożądanych dla polskiego BAT jak w badaniu COMFORT II jest założeniem konserwatywnym.

Odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji uzyskano po konsultacji z ekspertami klinicznymi (Tab. 26).⁴²

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

Tab. 27
Koszt hospitalizacji związanej z wystąpieniem anemii.⁴³

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

Tab. 28
Koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych.⁴¹

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

Tab. 29
Koszt leczenia anemii.

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

Tab. 30

Dawkowanie erytropoetyn zgodnie z ChPL. 50,51,52

Epoetyna alfa	<p>Podawanie podskórne. Dawka początkowa: 150 j.m./kg m.c. 3x w tygodniu lub 450 j.m./kg m.c. raz w tygodniu. Jeśli po 4 tygodniach stężenie Hb zwiększy się o ≥ 1 g/dl ($>0,62$ mmol/l) lub liczba retikulocytów zwiększy się o $\geq 40\ 000/\mu\text{l}$ względem wartości wyjściowych należy utrzymać dawkę początkową. Gdy stężenie Hb zwiększy się o < 1 g/dl ($<0,62$ mmol/l) lub liczba retikulocytów zwiększy się o mniej niż $40\ 000/\mu\text{l}$ w stosunku do wartości wyjściowych należy zwiększyć dawkę do 300 j.m./kg m.c. 3x w tygodniu. Jeśli po kolejnych 4 tygodniach leczenia dawką 300 j.m./kg 3x w tygodniu stężenie Hb zwiększy się o ≥ 1 g/dl ($\geq 0,62$ mmol/l) lub liczba retikulocytów zwiększy się o $\geq 40\ 000$ komórek/μl, należy utrzymać stosowanie dawki 300 j.m./kg m.c. 3x w tygodniu. Jeśli jednak stężenie Hb zwiększy się o < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) i liczba retikulocytów zwiększy się o $< 40\ 000$ komórek/μl względem wartości wyjściowych należy przerwać leczenie epoetyną alfa. Jeśli stężenie hemoglobiny wzrasta o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc lub jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę o około 25 do 50%. Jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy przerwać leczenie aż do zmniejszenia się do poziomu poniżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) i następnie ponownie rozpocząć leczenie epoetyną alfa w dawce o 25% mniejszej od poprzedniej dawki.</p>
Epoetyna beta	<p>Podawanie podskórne. Dawka początkowa to 30 000 j.m. na tydzień podawane w jednorazowym wstrzyknięciu lub podzielone na kilka podań. Jeśli po 4 tygodniach stężenie Hb zwiększy się o ≥ 1 g/dl ($>0,62$ mmol/l) względem wartości wyjściowej należy utrzymać dawkę początkową. Jeśli jednak stężenie Hb zwiększy się o < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) względem wartości wyjściowej należy przerwać leczenie epoetyną beta. Dawka maksymalna nie powinna przekraczać 60 000 j.m. Jeśli stężenie hemoglobiny wzrasta o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc lub jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę o około 25 do 50%. Jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy przerwać leczenie aż do zmniejszenia się do poziomu poniżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) i następnie ponownie rozpocząć leczenie epoetyną beta w dawce o 25% mniejszej od poprzedniej dawki.</p>
Darbopoetyna	<p>Podawanie podskórne. Leczenie należy kontynuować przez 4 tygodnie od zakończenia chemioterapii. Dawka początkowa to 500 μg (6,75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c.) raz na 3 tygodnie lub 2,25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c. raz w tygodniu. Jeśli cel leczenia został osiągnięty lub stężenie Hb wzrosło w okresie 4 tygodni o ≥ 2 g/dl (1,25 mmol/l) należy zmniejszyć dawkę o 25-50%. Jeśli stężenie Hb zwiększy się > 13 mg/dl należy przerwać leczenie do zmniejszenia stężenia Hb do 12 mg/dl. Należy wznowić leczenie dawką zmniejszoną o 25%. W przypadku braku osiągnięcia zadowalających efektów leczenia darbopoetyną po 9 tygodniach terapii należy przerwać leczenie.</p>

2.8.7.1.2 Biegunka, wymioty, nudności

Uznano, że biegunka, nudności i wymioty stopnia III lub IV wymagają hospitalizacji. Założenie o leczeniu biegunki, nudności i wymiotów w ramach hospitalizacji wiąże się z wystąpieniem konieczności nawodnienia pacjenta. Koszt hospitalizacji oszacowano jako

Tab. 31
Koszt hospitalizacji i leczenia biegunki, wymiotów, nudności.⁴³

2.8.7.1.3 Trombocytopenia

Koszt leczenia pacjenta z trombocytopenią 3. lub 4. stopnia oszacowano jako [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]

Tab. 32
Koszt hospitalizacji związanej z wystąpieniem trombocytopenii.^{41,43}

2.8.7.1.4 Zapalenie płuc

Założono, że koszt zapalenia płuc zostanie oszacowany na podstawie [redacted]
 [redacted]

Tab. 33
Koszt leczenia zapalenia płuc.⁴³

2.8.7.1.5 Zapalenie jamy ustnej

Założono, że koszt leczenia zapalenia jamy ustnej będzie odpowiadał [REDACTED]

Konieczność hospitalizacji jest wynikiem utrudnienia tradycyjnego odżywiania i nawadniania, które obserwuje się przy zapaleniu jamy ustnej stopnia III i IV.⁵⁴

Tab. 34
Koszt leczenia zapalenia jamy ustnej.⁴³

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

2.8.8 Koszt opieki paliatywnej

Koszt świadczeń w opiece paliatywnej obliczono na podstawie kontraktów 7 ośrodków z losowo wybranych województw (patrz aneks Tab. 67). [REDACTED]

[REDACTED] Odsetek pacjentów korzystających z opieki hospicyjnej domowej i stacjonarnej pochodził ze sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca z 2010 roku.⁵⁵ Średni koszt opieki paliatywnej to 2 799,24 zł (Tab. 35).

Tab. 35
Koszt opieki paliatywnej osoby dorosłej na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca.⁵⁵

	Liczba przyjęć w 2010 roku (%)	Średni czas opieki w 2010 roku [dni]	Koszt osobodnia [zł]*
Opieka domowa	688 (69,85)	38	43,06
Opieka stacjonarna	297 (30,15)	26	211,29
Średni koszt opieki paliatywnej [zł]			2 799,24

* na podstawie kontraktów 7 ośrodków z losowo wybranych województw (patrz aneks Tab. 67)

2.9 Dyskontowanie

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

W analizie wrażliwości przedstawiono inne zalecane warianty dyskontowania:

- 5%-towa stopa dyskontowa zarówno dla kosztów, jak i efektów zdrowotnych,
- brak dyskontowania zarówno kosztów, jak i efektów zdrowotnych (stopa 0%),
- 5%-towa stopa dyskontowa dla kosztów oraz 0% dla efektów zdrowotnych.

2.10 Walidacja modelu

2.10.1 Walidacja wewnętrzna

[Redacted text]

2.10.2 Walidacja konwergencji

[Redacted text]

2.10.3 Walidacja zewnętrzna

[Redacted text]

2.11 Analiza wrażliwości

Analiza wrażliwości będzie miała charakter deterministyczny (prosta jednokierunkowa). Analizowane scenariusze wraz z założeniami wymieniono poniżej.

[Redacted text]
[Redacted text]
[Redacted text]
[Redacted text]
[Redacted text]
[Redacted text]
[Redacted text]

* różnica między danymi z 151 a 48 tygodnia; † N=146; ‡ z wykluczeniem pacjentów zaprzestających w wyniku braku skuteczności i progresji choroby

3 WYNIKI

3.1 Wyniki analizy bez RSS

3.1.1 Scenariusz podstawowy

Założenia scenariusza podstawowego:

- dożywotni horyzont czasowy,
- odpowiedź na leczenie określona jako zmniejszenie objętości śledziona o 35%.

Wyniki scenariusza podstawowego pod postacią zestawienia konsekwencji zdrowotnych oraz poniesionych kosztów i ich różnicy dla ocenianych schematów leczenia przedstawia Tab. 40 – perspektywa NFZ i Tab. 41 – perspektywa połączona.

Tab. 40

Wyniki analizy użyteczności kosztów: scenariusz podstawowy, perspektywa NFZ.

Terapia	Koszt nabycia substancji czynnych [zł]	Koszt całkowity [zł]	Ogólne przeżycie [miesiące]	QALY	ICUR

Tab. 41

Wyniki analizy użyteczności kosztów: scenariusz podstawowy, perspektywa połączona.

Terapia	Koszt nabycia substancji czynnych [zł]	Koszt całkowity [zł]	Ogólne przeżycie [miesiące]	QALY	ICUR

Tab. 42

Cena dla progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynoszącego 3x PKB na mieszkańca (art. 12 pkt 13 Ustawy refundacyjnej), tj. 111 381 zł.

Gramatura tabletki [mg]	Cena zbytu netto za opakowanie (60 tabletek) [zł]	Cena za opakowanie z VAT [zł]	Cena hurtowa za opakowanie [zł]	Cena hurtowa za mg [zł]

3.1.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości szacowano wartości ICUR dla zmiany wartości następujących parametrów:

- stopa dyskontowa dla kosztów i efektów – zakres zmian określony wytycznymi AOTM;

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Terapia	Koszt nabycia substancji czynnych [zł]	Koszt całkowity [zł]	Ogólne przeżycie [miesiące]	QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana względem scenariusza podstawowego [%]	Cena zbytu netto opakowania 60 tab. 15 mg dla progu efektywności* [zł]

* próg kosztu uzyskania QALY wynoszący 3xPKB, tj. 111 381 zł.

Tab. 44
Analiza wrażliwości - perspektywa połączona.

Terapia	Koszt nabycia substancji czynnych [zł]	Koszt całkowity [zł]	Ogólne przeżycie [miesiące]	QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana względem scenariusza podstawowego [%]	Cena zbytu netto opakowania 60 tab. 15 mg dla progu efektywności* [zł]

3.2 Wyniki analizy z RSS

[Redacted content]

4 OGRANICZENIA

Niniejsza analiza ekonomiczna, tak jak każde inne badanie, w szczególności modelowe, charakteryzuje się pewnymi ograniczeniami.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

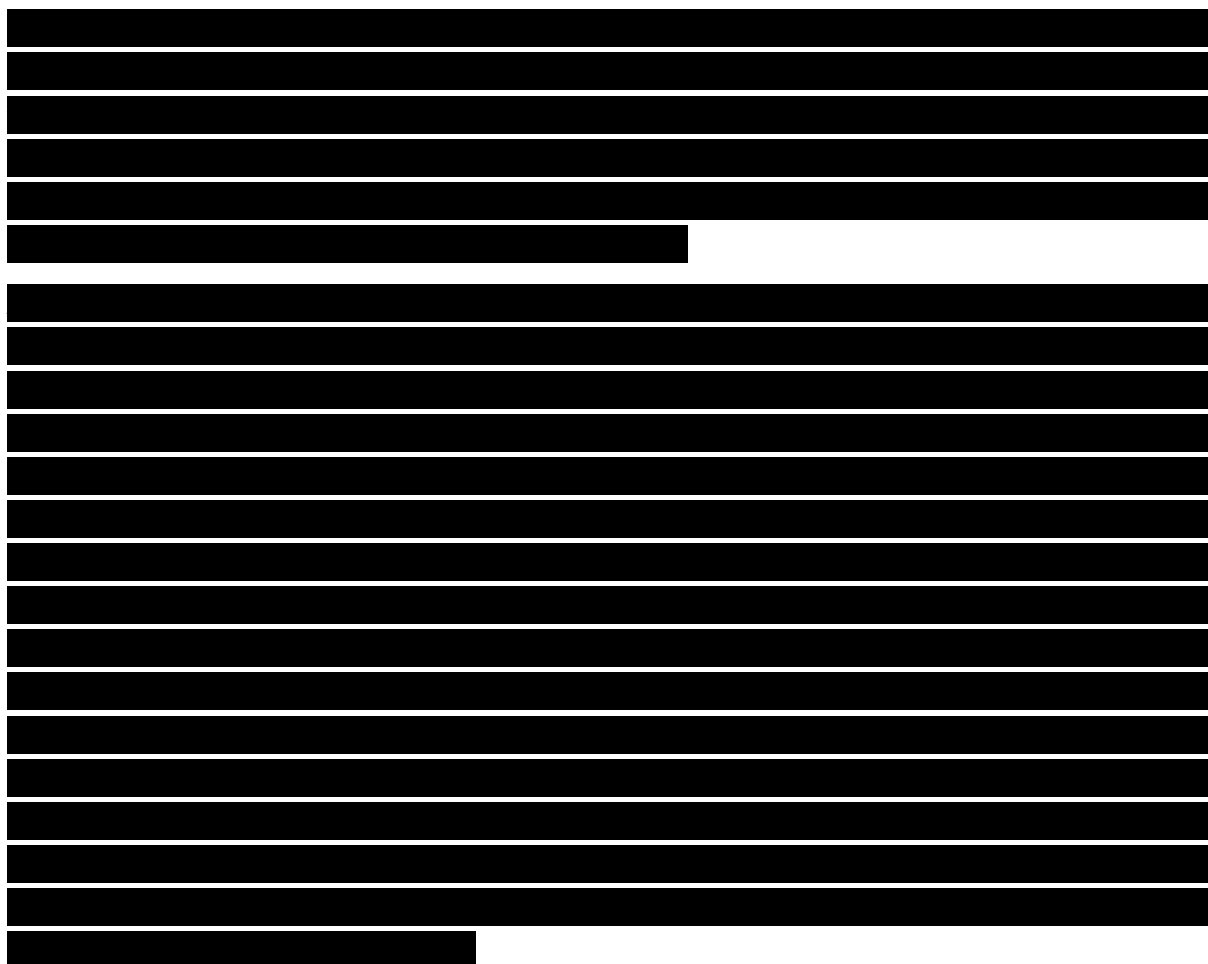
[Redacted text block]

[Redacted text block]

5 DYSKUSJA

5.1 Dostępne dane. Metody

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz połączonej (NFZ i pacjenta). Wykorzystano model terapii mielofibrozy dostarczony przez zleceniodawcę analizy zaimplementowany w programie MS Office® Excel. Zaadaptowany do warunków polskich, model uwzględniał leki stosowane w Polsce w leczeniu mielofibrozy oraz polskie dane kosztowe. W modelu przyjęto dożywotni horyzont czasowy z uwagi na wpływ leczenia na przeżycie pacjentów. Źródłem danych o skuteczności terapii ruksolitynibem były badania kliniczne ruksolitynibu w tym badanie COMFORT II. Dane kosztowe zaczerpnięto ze stron Ministerstwa Zdrowia oraz Narodowego Funduszu Zdrowia. Przeprowadzono dyskонтowanie zgodnie z zaleceniami AOTM. Model poddano walidacji wewnętrznej, zewnętrznej oraz walidacji konwergencji. Podstawowe założenia modelu testowano w analizie wrażliwości.



5.2 Wyniki

[Redacted content]

5.3 Wyniki innych analiz

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 3 analizy ekonomiczne opłacalności stosowania preparatu Jakavi®: jedną opublikowaną w formie plakatu⁶³ oraz drugą na stronie pan-Canadian Oncology Drug Review.⁶⁴ Analizy te zostały oparte na tym samym modelu, co analiza opłacalności przeprowadzona na potrzeby polskiego procesu refundacyjnego, tj. opisana w tym dokumencie. Obie analizy zostały wykonane z perspektywy kanadyjskiego systemu opieki zdrowotnej. Ponadto odnaleziono opracowanie niemieckiej agencji HTA,⁶⁸ które zawierało oszacowanie populacji docelowej oraz kosztów leczenia pacjentów z mielofibrozą. Analizę niemieckiej agencji HTA odrzucono z przeglądu systematycznego ze względu na brak cech analizy ekonomicznej, tj. brak szacowania efektów zdrowotnych i odniesienia ich do ponoszonych kosztów.

Ouagari 2012 – analiza opublikowana w formie plakatu

Zidentyfikowana różnica w założeniach pomiędzy analizami dotyczyła powikłań naczyniowych (powikłań splenomegalii), których nie uwzględniono w kanadyjskiej analizie. Wartość ICUR dla scenariusza z odpowiedzią na leczenie zdefiniowaną jako zmniejszenie objętości śledziony $\geq 35\%$ lub brak objawów ogólnych oraz założeniem, że pacjenci bez objawów ogólnych i ze splenomegalią mają zwiększoną przeżywalność w takim samym stopniu jak pacjenci ze zmniejszeniem śledziony wyniosła 61 444 dolarów kanadyjskich/QALY. Wartości ICUR dla pozostałych scenariuszy:

- scenariusz, w którym odpowiedź na leczenie określono jako zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ lub brak objawów ogólnych przy założeniu braku zwiększenia przeżywalności u pacjentów bez objawów ogólnych, ale ze splenomegalią – 98 232 dolary kanadyjskie/QALY;
- scenariusz, w którym odpowiedź na leczenie określono jako zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ – 80 832 dolarów kanadyjskich/QALY.

Analiza przeprowadzona dla kanadyjskich danych kosztowych wykazała opłacalność terapii ruksolitynibem dla progu opłacalności wynoszącego 100 000 dolarów kanadyjskich za QALY.

Analiza przeprowadzona przez pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR)

Celem organizacji jest ocena skuteczności i efektywności kosztowej leków przeciwnowotworowych w celu wsparcia decyzji dotyczących finansowania leczenia.

Zespół analityków pCODR wykonał analizę dla modelu dostarczonego przez firmę Novartis ze zmienionymi założeniami. Skrócono horyzont czasowy analizy do 96 i 144 tygodni, ze względu na niepewność ekstrapolacji danych z badań klinicznych na dożywotni horyzont czasowy. Założono brak zwiększenia przeżycia pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie uzasadniając to brakiem wyników potwierdzających zwiększenie przeżycia pacjentów stosujących ruksolitynib w porównaniu z BAT.

Analiza dla założeń pCODR to wartość ICER 276 191 \$/QALY i 383 686 \$/QALY odpowiednio dla horyzontu czasowego wynoszącego 96 tygodni i 144 tygodnie. ICER dla analizy wykonanej przez firmę Novartis to 101 207 \$/QALY (dożywotni horyzont czasowy).

Dokumentacja NICE

Rekomendację dla ruksolitynibu wydano w czerwcu 2013 roku.⁶⁵ Rada uznała, że ruksolitynib jest technologią przełomową w leczeniu splenomegalii i objawów ogólnych wobec braku skutecznego leczenia wśród dotychczasowych opcji terapeutycznych. Mimo potwierdzonej skuteczności, ruksolitynib nie został uznany za efektywny kosztowo w porównaniu z najlepszą dostępną terapią we wnioskowanym wskazaniu. Negatywną decyzję uzasadniono brakiem efektywności kosztowej. Uznano, że ICUR może sięgać do ok. 149 tys. funtów za QALY. Na stronie NICE zamieszczono dane dotyczące wyników analizy ekonomicznej złożonej przez wnioskodawcę (74 tys. funtów za QALY dla pierwszej analizy i 54 tys. funtów za QALY dla zaktualizowanej analizy), wyniki analizy *Evidence Review Group* po zmodyfikowaniu wartości wejściowych i założeń modelu wnioskodawcy (149 tys. funtów za QALY). Uznano, że oszacowania wartości ICER są niepewne ze względu na wątpliwości co danych dotyczących zwiększonego przeżycia pacjentów leczonych ruksolitynibem. Najnowsze dane o przeżyciu pacjentów w badaniu COMFORT II opublikowano po wydaniu rekomendacji NICE.¹²

6 WNIOSKI KOŃCOWE

[REDACTED]

Ruksolitynib jest jedyną terapią w mielofibrozie, która przedłuża przeżycie i tak znacząco poprawia jakość życia.

7 ANEKS

7.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących ruksolitynibu w leczeniu mielofibrozy:

- MEDLINE (PubMed): 1966 – 21.11.2013,
- EMBASE: 1980 – 21.11.2013,
- Cochrane Library: do 21.11.2013.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (■■■■), a następnie sprawdzona przez drugiego (■■■■). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 45, Tab. 46, Tab. 47). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Wyszukiwanie dotyczyło publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

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

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

<i>Metoda badania:</i>	analizy ekonomiczne uwzględniające koszty i efekty zdrowotne porównywanych technologii
<i>Populacja:</i>	pacjenci z mielofibrozą,
<i>Rodzaj interwencji:</i>	ruksolitynib (schemat dawkowania zgodny z ChPL)
<i>Ograniczenia językowe:</i>	publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

Tab. 45

Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych ruksolitynibu w leczeniu mielofibrozy w bazie MEDLINE (Ovid), na dzień 21.11.2013.

1			2
2			126
3			126
4			494280
5			120413
6			5493
7			7319
8			6367
9			10721
10			20860
11			9028
12			156713
13			343730
14			25041
15			3685
16			19197
17			37993
18			357
19			12375
20			152305
21			20207
22			7699
23			6406
24			5501
25			9138
26			17007
27			865
28			124847
29			14723
30			29682
31			12077
32			3943
33			17099
34			1222504
35			27

Tab. 46

Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych ruksolitynibu w leczeniu mielofibrozy w bazie EMBASE (Elsevier), na dzień 21.11.2013.

1			595
2			595
3			595
4			595
5			365584
6			210357
7			140
8			9832
9			13789
10			2166
11			2

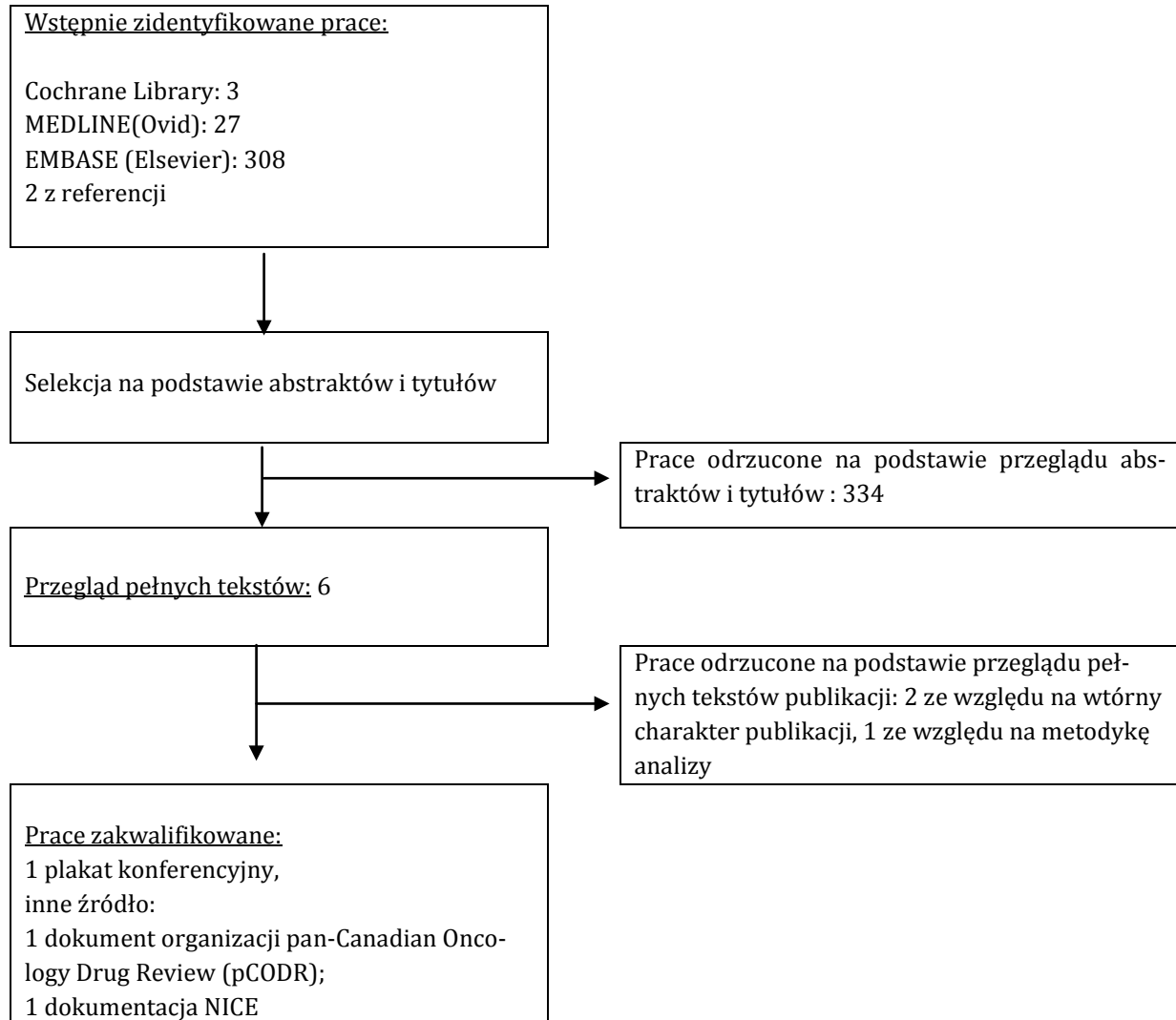
12			132335
13			331028
14			21986
15			5002
16			14700
17			34255
18			2427
19			9042
20			158681
21			26759
22			8726
23			9461
24			7124
25			8470
26			17991
27			122409
28			536
29			11062
30			18862
31			55334
32			542297
33			23877
34			1568422
35			308

Tab. 47

Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych ruksolitynibu w leczeniu mielofibrozy w bazie Cochrane, na dzień 21.11.2013.

1			8
2			3
3			0
4			10
			3
			0

Ryc. 2
Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dotyczących ruksolitynibu w mielofibrozie (diagram QUOROM).



Tab. 48
Publikacje odrzucone w toku przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Kod publikacji	Powód odrzucenia
Wade 2013 ⁶⁶	Wtórny charakter publikacji. W artykule opisano wyniki analiz ekonomicznych opisanych w dokumentacji NICE.
Kuznar 2013 ⁶⁷	Wtórny charakter publikacji. W artykule opisano wyniki zamieszczone na plakacie Ouagari 2012.
Analiza niemieckiej agencji HTA ⁶⁸	Niemieckiej agencji HTA zostały zlecone dwa zadania: oszacowanie populacji docelowej dla wnioskowanej technologii, oraz oszacowanie kosztu stosowania nowej technologii. Tym samym dokument nie zawiera analizy ekonomicznej.

7.2 Przegląd systematyczny badań użyteczności

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu:

- MEDLINE (PubMed): 1966 – 28.11.2013,
- EMBASE: 1980 – 28.11.2013,
- Cochrane Library: do 28.11.2013.

Przeszukiwano również referencje z odnalezionych dokumentów.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (■■■■), a następnie sprawdzona przez drugiego (■■■■). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 49, Tab. 50, Tab. 51). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Wyszukiwanie dotyczyło publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

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

Poszukiwano użyteczności stanów zdrowia dla populacji docelowej analizy, tj. pacjentów z mielofibrozą.

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

Stan zdrowia: odpowiadający występującemu w modelu

Populacja: chorzy z mielofibrozą,

Ograniczenia językowe: publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

Założono, że do modelu zostaną wstawione wartości użyteczności o największej wiarygodności. Brano pod uwagę: zgodność definicji stanu zdrowia, metodykę wyznaczenia wartości. Starano się odnaleźć publikację prezentującą wartości użyteczności dla największej liczby stanów zdrowia występujących w modelu, co miało zapewnić kompatybilność wartości stanów zdrowia (ta sama metodyka wyznaczenia).

Tab. 49
Strategia wyszukiwania badań użyteczności stanów zdrowia w przebiegu mielofibrozy w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 28.11.2013.

1		4702
2		4998
3		413
4		4
5		6204
6		1151
7		193
8		807
9		359
10		135
11		105
12		17
13		15
14		6612
15		6061
16		723
17		2738
18		2083
19		525
20		701
21		285
22		163
23		12430
24		27419
25		112161
26		9269
27		3992
28		746
29		650
30		31
31		2384
32		161470
33		36

Tab. 50

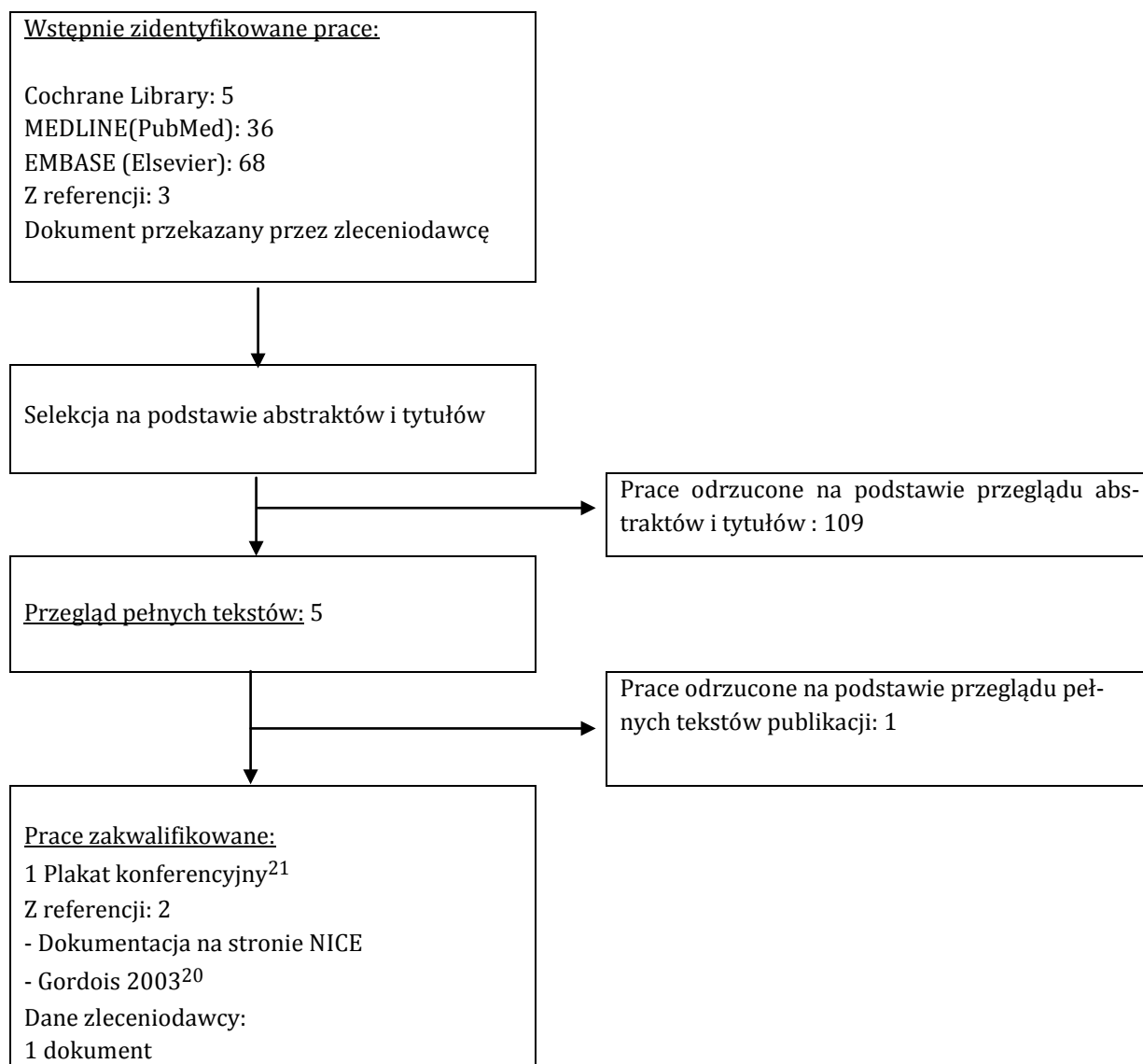
Strategia wyszukiwania badań użyteczności stanów zdrowia w przebiegu mielofibrozy w bazie EMBASE (Elsevier), na dzień 28.11.2013.

1			2362
2			4921
3			0
4			4924
5			2361
6			4920
7			2361
8			2361
9			174
10			111
11			25
12			32
13			6528
14			6439
15			1346
16			4067
17			2563
18			543
19			1161
20			261
21			156
22			14322
23			31069
24			118229
25			7379
26			6160
27			858
28			660
29			17
30			3074
31			171935
32			68

Tab. 51
Strategia wyszukiwania badań użyteczności stanów zdrowia w przebiegu mielofibrozy w
bazie Cochrane, na dzień 28.11.2013.

1			1839
2			125
3			470
4			474
5			284
6			47
7			8137
8			32
9			12455
10			6302
11			4736
12			4496
13			445
14			122
15			93
16			1214
17			848
18			32216
19			26
20			29
21			65
22			0
23			53
24			7
25			0
26			2
27			1
28			5
29			2
30			1
31			1
32			115
33			5
			1
			0
			4
			0
			0
			0
			0
			0

Ryc. 3
Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności stanów zdrowia w przebiegu mielofibrozy (diagram QUOROM).



Tab. 52
Publikacje odrzucone w toku przeglądu systematycznego badań użyteczności.

Kod publikacji	Powód odrzucenia
Wade 2013 ⁶⁶	Wtórny charakter publikacji. W artykule opisano wyniki analiz ekonomicznych opisanych w dokumentacji NICE.

7.3 Dane dotyczące kosztów

Koszty jednostek substancji czynnych^{69,70}

Tab. 53

Koszty hydroksymocznika.

Nazwa produktu leczniczego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji [%]	Koszt mg substancji z perspektywy NFZ [zł]	Koszt mg substancji z perspektywy połączonej [zł]
Hydroxycarbamid Teva*	100 kaps. po 500 mg	5909990836758	79,8	79,8	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0	0,824795258	0,001596	0,001596
Hydroxyurea medac*	100 kaps. po 500 mg	5909990944927	102,64	79,8	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	22,84	0,175204742	0,001596	0,0020528
Średni koszt mg na podstawie udziału w refundacji w okresie styczeń-sierpień 2013									0,001596	0,001674891

* założono, że pacjent przyjmuje lek zakupiony w aptece, udział hydroksymocznika z katalogu chemioterapii w okresie styczeń-sierpień 2013 wynosił ok. 1%

Tab. 54

Koszt anagrelidu.

Nazwa produktu leczniczego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Koszt mg substancji z perspektywy NFZ i połączonej [zł]
Thromboreductin	100 kaps. po 0,5 mg	5909990670154	1577,53	1577,53	B.16	bezpłatne	0	31,5506

Tab. 55

Koszt dnia terapii steroidem.

Nazwa preparatu	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w zrefundowanych DDD	Koszt mg z perspektywy NFZ [zł]	Koszt mg z perspektywy połączonej [zł]
-----------------	----------------------	---	----------------------	-----------------------------------	------------------------------------	--------------------	---	-----------------------------	---------------------------------	--

Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie – analiza ekonomiczna

Nazwa preparatu	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w zrefundowanych DDD	Koszt mg z perspektywy NFZ [zł]	Koszt mg z perspektywy połączonej [zł]
Prednizon										
Encorton	20 tabl. po 1 mg	5909990170616	3,96	0,8	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	3,16	0,00281	0,04	0,198
Encorton	20 tabl. po 5 mg	5909990297016	6,01	3,98	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	2,03	0,18094	0,0398	0,0601
Encorton	100 tabl. po 5 mg	5909990297023	20,88	19,9	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0,98	0,17598	0,0398	0,04176
Encorton	20 tabl. (fiol.) po 10 mg	5909990405329	11,34	7,96	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	3,38	0,32302	0,0398	0,0567
Encorton	20 tabl. (fiol.) po 20 mg	5909990405428	15,92	15,92	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0	0,31725	0,0398	0,0398
Średni koszt mg prednizonu po uwzględnieniu udziału w zrefundowanych DDD w okresie styczeń-sierpień 2013									0,039800562	0,049721649
Metyloprednizon										
Medrol	30 tabl. (blist.) po 4 mg	5909990683123	10,19	8,1	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach	ryczałt	5,29	0,02805	0,040833333	0,084916667
Medrol	50 tabl. (blist.) po 16 mg	5909990683215	63,61	53,97	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach	ryczałt	21,02	0,01504	0,0532375	0,0795125
Meprelon	30 tabl. po 8 mg	5909990834464	15,77	15,77	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach	ryczałt	3,41	0,00255	0,0515	0,065708333
Meprelon	30 tabl. po 4 mg	5909990834501	8,29	8,1	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach	ryczałt	3,39	0,00751	0,040833333	0,069083333
Meprelon	30 tabl. po 16 mg	5909990835539	29,75	29,75	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach	ryczałt	6,83	0,00265	0,04775	0,061979167
Metypred	30 tabl. po 4 mg	5909990316519	9,3	8,1	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach	ryczałt	4,4	0,56551	0,040833333	0,0775

Nazwa preparatu	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w zrefundowanych DDD	Koszt mg z perspektywy NFZ [zł]	Koszt mg z perspektywy połączonej [zł]
Metypred	30 tabl. po 16 mg	5909990316618	32,38	32,38	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach	ryczałt	6,83	0,37869	0,053229167	0,067458333
Średni koszt mg metyloprednizolonu po uwzględnieniu udziału w zrefundowanych DDD w okresie styczeń-sierpień 2013									0,045759581	0,073801359
Encortolon	20 tabl. po 5 mg	5909990170715	6,73	6,73	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach	ryczałt	3,2	100	0,0353	0,0673

* DDD dla prednizon = 10 mg; DDD dla metyloprednizolonu = 7,5 mg; DDD dla prednizolonu = 10 mg.

Tab. 56
Koszt stosowania czynników stymulujących erytropoezę.

Nazwa preparatu	Zawartość opakowania	EAN	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy [zł]	Koszt 1 mln. j.m./1µg	Udział w zrefundowanych terapiach*	Koszt terapii 28-dniowej [zł]	Udział w zrefundowanych terapiach†	Koszt 4-tygodniowej terapii anemii [zł]
Darbopoetyna alfa												
Aranesp	roztwór do wstrzykiwań, 10 mcg/0,4ml	5909990007608	72,12	72,12	C.0.03.	bezpłatne	0	7,212	0,02828	4327,2	0,02839	6310,5
Aranesp	roztwór do wstrzykiwań, 10 mcg/0,4ml	5909990340330	3606,12	3606,08	C.0.03.	bezpłatne	0	7,21216	0,49937	4327,296	0,50140	6310,64
Aranesp	roztwór do wstrzykiwań, 10 mcg/0,4ml	5909990738755	108,18	108,18	C.0.03.	bezpłatne	0	7,212	0,00205	4327,2	0,00206	6310,5
Aranesp	roztwór do wstrzykiwań, 10 mcg/0,4ml	5909990738779	144,24	144,24	C.0.03.	bezpłatne	0	7,212	0,06118	4327,2	0,06143	6310,5
Aranesp	roztwór do wstrzykiwań, 10 mcg/0,4ml	5909990738793	216,37	216,37	C.0.03.	bezpłatne	0	7,212333	0,02129	4327,4	0,02138	6310,7917

Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie – analiza ekonomiczna

Nazwa preparatu	Zawartość opakowania	EAN	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy [zł]	Koszt 1 mln. j.m./1µg	Udział w zrefundowanych terapiach*	Koszt terapii 28-dniowej [zł]	Udział w zrefundowanych terapiach†	Koszt 4-tygodniowej terapii [zł]
Aranesp	roztwór do wstrzykiwań, 10 mcg/0,4ml	5909990738847	288,49	288,49	C.0.03.	bezpłatne	0	7,21225	0,03641	4327,35	0,03655	6310,7188
Aranesp	roztwór do wstrzykiwań, 10 mcg/0,4ml	5909990738861	360,61	360,61	C.0.03.	bezpłatne	0	7,2122	0,00012	4327,32	0,00013	6310,675
Aranesp	roztwór do wstrzykiwań, 10 mcg/0,4ml	5909990738885	432,73	432,73	C.0.03.	bezpłatne	0	7,212167	0,00016	4327,3	0,00016	6310,6458
Aranesp	roztwór do wstrzykiwań, 10 mcg/0,4ml	5909990738908	576,98	576,97	C.0.03.	bezpłatne	0	7,212125	0,00018	4327,275	0,00018	6310,6094
Aranesp	roztwór do wstrzykiwań, 10 mcg/0,4ml	5909990738939	721,22	721,22	C.0.03.	bezpłatne	0	7,2122	0,00150	4327,32	0,00150	6310,675
Aranesp	roztwór do wstrzykiwań, 10 mcg/0,4ml	5909990739035	3606,12	3606,08	C.0.03.	bezpłatne	0	7,21216	0,25626	4327,296	0,25730	6310,64
Epoetyna alfa**												
Abseamed	roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 1000 j.m./0,5 ml	5909990654062	91,58	91,58	C.0.04.	bezpłatne	0	0,015263	0,00000	1831,6	0,00000	2967,19
Abseamed	roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 1000 j.m./0,5 ml	5909990654086	183,17	183,17	C.0.04.	bezpłatne	0	0,015264	0,00000	1831,7	0,00000	2967,35

Nazwa preparatu	Zawartość opakowania	EAN	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy [zł]	Koszt 1 mln. j.m./1μg	Udział w zrefundowanych terapiach*	Koszt terapii 28-dniowej [zł]	Udział w zrefundowanych terapiach†	Koszt 4-tygodniowej terapii anemii [zł]
Abseamed	roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 1000 j.m./0,5 ml	5909990654109	274,75	274,75	C.0.04.	bezpłatne	0	0,015264	0,00000	1831,667	0,00000	2967,3
Abseamed	roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 1000 j.m./0,5 ml	5909990654123	366,34	366,34	C.0.04.	bezpłatne	0	0,015264	0,00000	1831,7	0,00000	2967,35
Abseamed	roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 1000 j.m./0,5 ml	5909990654147	457,92	457,92	C.0.04.	bezpłatne	0	0,015264	0,00353	1831,68	0,00319	2967,32
Abseamed	roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 1000 j.m./0,5 ml	5909990654161	549,5	549,5	C.0.04.	bezpłatne	0	0,015264	0,00000	1831,667	0,00000	2967,3
Abseamed	roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 1000 j.m./0,5 ml	5909990654185	732,67	732,67	C.0.04.	bezpłatne	0	0,015264	0,00000	1831,675	0,00000	2967,31

Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie – analiza ekonomiczna

Nazwa preparatu	Zawartość opakowania	EAN	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy [zł]	Koszt 1 mln. j.m./1µg	Udział w zrefundowanych terapiach*	Koszt terapii 28-dniowej [zł]	Udział w zrefundowanych terapiach†	Koszt 4-tygodniowej terapii anemii [zł]
Abseamed	roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 1000 j.m./0,5 ml	5909990654208	915,84	915,84	C.0.04.	bezpłatne	0	0,015264	0,00000	1831,68	0,00000	2967,32
Binocrit	roztwór do wstrzykiwań, 1000 j.m.	5909990072378	183,17	91,58	C.0.04.	bezpłatne	0	0,015263	0,00000	1831,6	0,00000	2967,19
Binocrit	roztwór do wstrzykiwań, 1000 j.m.	5909990072392	366,34	183,17	C.0.04.	bezpłatne	0	0,015264	0,00023	1831,7	0,00021	2967,35
Binocrit	roztwór do wstrzykiwań, 1000 j.m.	5909990072439	549,5	274,75	C.0.04.	bezpłatne	0	0,015264	0,00000	1831,667	0,00000	2967,3
Binocrit	roztwór do wstrzykiwań, 1000 j.m.	5909990072453	732,67	366,34	C.0.04.	bezpłatne	0	0,015264	0,00032	1831,7	0,00029	2967,35
Binocrit	roztwór do wstrzykiwań, 1000 j.m.	5909990072477	915,84	457,92	C.0.04.	bezpłatne	0	0,015264	0,01374	1831,68	0,01242	2967,32
Binocrit	roztwór do wstrzykiwań, 1000 j.m.	5909990072491	1099,01	549,5	C.0.04.	bezpłatne	0	0,015264	0,00087	1831,667	0,00079	2967,3
Binocrit	roztwór do wstrzykiwań, 1000 j.m.	5909990072538	1465,34	732,67	C.0.04.	bezpłatne	0	0,015264	0,00000	1831,675	0,00000	2967,31
Binocrit	roztwór do wstrzykiwań, 1000 j.m.	5909990072552	1831,68	915,84	C.0.04.	bezpłatne	0	0,015264	0,00000	1831,68	0,00000	2967,32
Binocrit	roztwór do wstrzykiwań, 1000 j.m.	5909990845170	7326,72	3663,36	C.0.04.	bezpłatne	0	0,015264	0,00000	1831,68	0,00000	2967,32

Nazwa preparatu	Zawartość opakowania	EAN	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy [zł]	Koszt 1 mln. j.m./1µg	Udział w zrefundowanych terapiach*	Koszt terapii 28-dniowej [zł]	Udział w zrefundowanych terapiach†	Koszt 4-tygodniowej terapii anemii [zł]
Eprex	roztwór do wstrzykiwań podskórnych i dożylnych, 2000 j.m. / ml	5909990670956	194,11	91,58	C.0.04.	bezpłatne	0	0,015263	0,00006	1831,6	0,00006	2967,19
Eprex	roztwór do wstrzykiwań podskórnych i dożylnych, 2000 j.m. / ml	5909990670963	388,23	183,17	C.0.04.	bezpłatne	0	0,015264	0,00154	1831,7	0,00139	2967,35
Eprex	roztwór do wstrzykiwań podskórnych i dożylnych, 2000 j.m. / ml	5909990670970	582,33	274,75	C.0.04.	bezpłatne	0	0,015264	0,00000	1831,667	0,00000	2967,3
Eprex	roztwór do wstrzykiwań podskórnych i dożylnych, 2000 j.m. / ml	5909990670987	776,45	366,34	C.0.04.	bezpłatne	0	0,015264	0,00000	1831,7	0,00000	2967,35
Eprex	roztwór do wstrzykiwań podskórnych i dożylnych, 2000 j.m. / ml	5909990671045	1941,13	915,84	C.0.04.	bezpłatne	0	0,015264	0,00000	1831,68	0,00000	2967,32
Epoetyna beta												
NeoRecor-mon	roztwór do wstrzykiwań, 30000 j.m.	5909990007134	1146,28	457,92	C.0.05.	bezpłatne	0	0,015264	0,07291	1831,68	0,07117	2747,52
Średni koszt terapii na podstawie udziału w możliwych do zrealizowania terapiach na oszacowanych na podstawie zrefundowanych opakowań w okresie styczeń-sierpień 2013										359,7414		5995,69

* udział w refundacji możliwych 28-dniowych terapii na podstawie zrefundowanych opakowań; † udział w refundacji możliwych terapii anemii na podstawie zrefundowanych opakowań; ** dla pacjenta o masie 72 kg

Tab. 57
Koszt talidomidu.⁷¹

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt 100 mg [zł]	Koszt mg [zł]
5.08.05.0000040	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Thalidomidum) - 100 mg	0,1545	100	8,034

Tab. 58
Koszt merkaptopuryny.

Nazwa preparatu	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Koszt mg z perspektywy NFZ i połączonej [zł]
Mercaptopurinum Vis*	30 tabl. po 50 mg	5909990186112	28,36	28,36	Nowotwory złośliwe	bezpłatne	0	0,01890667

* założono, że pacjent przyjmuje lek zakupiony w aptece, udział merkaptopuryny z katalogu chemioterapii w okresie styczeń-sierpień 2013 wynosił < 3%

Tab. 59
Koszt tioguaniny.

Nazwa preparatu	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Koszt mg z perspektywy NFZ i połączonej [zł]
Lanvis*	25 tabl. po 40 mg	5909990185214	748,82	748,82	Nowotwory złośliwe	bezpłatne	0	0,74882

* założono, że pacjent przyjmuje lek zakupiony w aptece

Tab. 60
Koszt danazolu.

Nazwa preparatu	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji	Koszt mg z perspektywy NFZ [zł]	Koszt mg z perspektywy połączonej [zł]
Danazol Jelfa	100 tabl. po 200 mg	5909990282517	122,87	122,69	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach	ryczałt	3,74	0,4736008	0,51209	0,0061435

Nazwa preparatu	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji	Koszt mg z perspektywy NFZ [zł]	Koszt mg z perspektywy połączonej [zł]
Danazol Polfarmex	100 tabl. (fiol.) po 200 mg	5909990925339	122,69	122,69	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach	ryczałt	3,56	0,5263992	0,48791	0,0061345
Średni koszt mg danazolu po uwzględnieniu udziału w zrefundowanych opakowaniach leków w okresie styczeń-sierpień 2013									0,0059565	0,006139109

Tab. 61
Koszt melfalanu.

Nazwa preparatu	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Koszt mg z perspektywy NFZ i połączonej [zł]
Alkeran*	25 tabl. po 2 mg	5909990283514	329,81	329,81	Nowotwory złośliwe	bezpłatne	0	6,5962

* założono, że pacjent przyjmuje lek zakupiony w aptece (udział w refundacji ok.78% w okresie od stycznia do sierpnia 2013 roku)

Tab. 62
Koszt cytarabiny.

Nazwa preparatu	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji	Koszt mg z perspektywy NFZ i połączonej [zł]
Alexan	1 fiol.a 10 ml z 500 mg	5909990181216	44,65	44,65	C.14.	bezpłatne	0	0,00299	0,0893
Alexan	1 fiol.a 20 ml z 1000 mg	5909990181223	89,29	89,29	C.14.	bezpłatne	0	0,09615	0,08929
Alexan	1 fiol.a 40 ml, stężenie 0,05 g/ml	5909990624935	178,59	178,59	C.14.	bezpłatne	0	0,16532	0,089295
Alexan	1 fiol.a 5 ml, stężenie 100 mg/ml	5909990640188	8,93	8,93	C.14.	bezpłatne	0	0,00960	0,0893
Cytosar	1 amp. (+1 rozp.) z 100 mg	5909990154715	11,69	8,93	C.14.	bezpłatne	0	0,04093	0,0893
Cytosar	1 fiol.s.subs. (+ rozp.) z 500 mg	5909990314515	44,65	44,65	C.14.	bezpłatne	0	0,11157	0,0893
Cytosar	1 fiol.s.subs. z 1000 mg	5909990314614	89,29	89,29	C.14.	bezpłatne	0	0,57344	0,08929

Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie – analiza ekonomiczna

Nazwa preparatu	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji	Koszt mg z perspektywy NFZ i połączonej [zł]
Średni koszt mg cytarabiny po uwzględnieniu udziału w zrefundowanych mg w okresie styczeń-sierpień 2013									0,089292478

Tab. 63
Koszt kwasu foliowego.

Nazwa preparatu	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji	Koszt mg z perspektywy NFZ [zł]	Koszt mg z perspektywy połączonej [zł]
Acidum Folicum Richter	30 tabl. po 5 mg	5909990109210	1,95	0,99	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach	ryczałt	1,95	0,14282	0	0,013
Acidum Folicum Richter	30 tabl. po 15 mg	5909990109319	2,96	2,96	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach	ryczałt	2,96	0,85417	0	0,006577778
Folacid	30 tabl. (1 blist. po 30 szt.) po 5 mg	5909990960811	1,95	0,99	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach	ryczałt	1,95	0,00041	0	0,013
Folacid	30 tabl. (1 blist. po 30 szt.) po 15 mg	5909990960910	2,97	2,96	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach	ryczałt	2,97	0,00259	0	0,0066
Średni koszt mg kwasu foliowego po uwzględnieniu udziału w zrefundowanych mg w okresie styczeń-sierpień 2013									0	0,00749771

Tab. 64
Koszt jednostki interferonu.

Nazwa preparatu	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji	Koszt 1 mln j.m. z perspektywy NFZ i połączonej [zł]
Interferon alfa									
Alfaferone	1 amp. A 1 ml; 30 mln j.m.	5909990861118	112,19	112,19	C.32.	bezpłatne	0	0,17662	37,396667

Alfaferone	1 amp. A 1 ml; 60 mln j.m.	5909990861217	224,38	224,38	C.32.	bezpłatne	0	0,00211	37,396667
Interferon alfa-2a									
Roferon-a	1 strzyk.a 0,5 ml (+igła); 3 mln j.m./0,5 ml	5909990465118	53,35	53,35	C.33.	bezpłatne	0	0,18894	17,783333
Roferon-a	1 strzyk.a 0,5 ml (+igła); 6 mln j.m./0,5 ml	5909990465316	106,71	106,7	C.33.	bezpłatne	0	0,13675	17,783333
Roferon-a	1 strzyk.a 0,5 ml (+igła); 9 mln j.m./0,5 ml	5909990465415	160,05	160,05	C.33.	bezpłatne	0	0,27747	17,783333
Interferon alfa-2b									
IntronA	1 fiol. a 2,5 ml; 25 mln j.m./2,5 ml	5909990004805	444,75	444,75	C.34.	bezpłatne	0	0	17,79
IntronA	1 doz. a 1,2 ml; 15 mln j.m./ml	5909990858118	320,23	320,23	C.34.	bezpłatne	0	0,18768	17,790556
IntronA	1 doz. a 1,2 ml; 25 mln j.m./ml	5909990858217	533,7	533,7	C.34.	bezpłatne	0	0,03043	17,79
Średni koszt 1 mln j.m. interferonu po uwzględnieniu udziału w zrefundowanych dawkach w okresie styczeń-sierpień 2013*									21,29038391

* udział w liczbie zrefundowanych dawek leku zdefiniowanych jako 1 mln j.m.

Tab. 65
Koszt busulfanu, cyklofosfamidu, metotreksatu.

Nazwa preparatu	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Załącznik zawierający zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji	Koszt mg z perspektywy NFZ i połączonej [zł]
Busulfan									
Myleran	100 tabl. powl. po 2 mg	5909990277926	1172,28	1172,28	C.4.	bezpłatne	0	-	5,8614
Cyklofosfamid									
Endoxan	1 fiol.s.subs. 200 mg	5909990240913	15,45	15,45	C.13.	bezpłatne	0	0,12518	0,07725
Endoxan	1 fiol.s.subs. 1 g	5909990241019	58,26	58,26	C.13.	bezpłatne	0	0,87482	0,05826
Średni koszt mg cyklofosfamidu po uwzględnieniu udziału w zrefundowanych mg w okresie styczeń-sierpień 2013									0,060637248
Metotreksat									
Methotrexat - Ebewe	1 fiol. a 50 ml; stężenie 100 mg/ml	5909990333936	400,68	400,68	C.41.	bezpłatne	0	0,70940	0,080136

Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie – analiza ekonomiczna

Nazwa preparatu	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Załącznik zawierający zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji	Koszt mg z perspektywy NFZ i połączonej [zł]
Methotrexat - Ebewe	1 fiol. a 10 ml; 1000 mg	5909990615742	91,58	80,14	C.41.	bezpłatne	0	0,29060	0,08014
Średni koszt mg metotreksatu po uwzględnieniu udziału w zrefundowanych mg w okresie styczeń-sierpień 2013									0,080137162
Kladrybina									
Biodribin	1 fiol. a 10 ml, 10 mg	5909990713417	522,94	522,94	C.12.	bezpłatne	0	-	52,294

Tab. 66
Koszt mitoksantronu i daunorubicyny.⁷¹

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt 100 mg [zł]	Koszt mg [zł]
5.08.05.0000025	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Daunorubicinum) - 100 mg	5,6615	294,398	2,94398
5.08.05.0000037	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Mitoxantronum) - 100 mg	64,0519	3330,6988	33,306988

Inne

Tab. 67
Koszty świadczeń w opiece paliatywnej z losowo wybranych ośrodków.⁷²

Oddział NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Świadczenie (kod świadczenia): świadczenia w hospicjum domowym (15.2180.027.04)		
dolnośląski	Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu	47,25
kujawsko-pomorski	Hospicjum im. Ks. J. Popiełuszki przy parafii Świętych Polskich Braci Męczenników - "Hospicjum Bydgoszcz"	40,00
lubuski	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Sulęcín	38,00
mazowiecki	Ośrodek Hospicjum Domowe NZOZ Zgromadzenia Księży Marianów	41,50
podkarpackie	Centrum Medyczne w Łańcucie	50,00
podlaski	"Interhem" Katarzyna Mazgajska-Baczyk, Marek Milewski, Jarosław Piszcz, Janusz Kłoczko, Piotr Radziwon Spółka Jawna	37,00
wielkopolski	Niepubliczny Zakład Medycyny Paliatywnej	47,67
Średnia z 7 województw		43,06
Świadczenie (kod świadczenia): świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/ hospicjum stacjonarnym (15.4180.021.04)		
dolnośląski	Sanatoria Dolnośląskie Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością	200,00
kujawsko-pomorski	Hospicjum im. Ks. J. Popiełuszki przy parafii Świętych Polskich Braci Męczenników - "Hospicjum Bydgoszcz"	225,00
lubuski	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Sulęcín	190,00
mazowiecki	Hospicjum Opatrzności Bożej Księża Orioniści	213,00
podkarpacki	Centrum Medyczne w Łańcucie	210,00
podlaski	Hospicjum "Dom Opatrzności Bożej" NZOZ Białystok	210,00
wielkopolski	Niepubliczny Zakład Medycyny Paliatywnej	231,00
Średnia z 7 województw		211,29

Tab. 68
Wycena punktu dla świadczeń w ramach porady onkologicznej.⁷²

Oddział NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Świadczenie (kod świadczenia): świadczenie w zakresie porady onkologicznej (15.1180.007.11)		
dolnośląski	Karłowickie Centrum Medyczne "Kar-Med" Sp.z o.o.	9,20
kujawsko-pomorski	Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy	11,00
lubuski	Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp. Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	10,40
mazowiecki	Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie	12,50
podkarpacki	Szpital Specjalistyczny w Brzozowie Podkarpacki Ośrodek Onkologiczny im. ks. B. Markiewicza	9,80
podlaski	Białostockie Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej - Curie	11,00
wielkopolski	Amika Konsorcjum Medyczne sp. z o.o. Przychodnia Specjalistyczna	9,20
Średnia z 7 województw		10,44

7.4 Kryteria odpowiedzi na leczenie chorych z mielofibrozą wg IWG-MRT

Odpowiedź na leczenie	Kryteria
Całkowita remisja (CR – ang. <i>complete remission</i>)	Spełnienie wszystkich z poniższych kryteriów: całkowite ustąpienie symptomów choroby w tym hepatosplenomegalii ocenianej palpacyjnie, poziom Hb ≥ 110 g/l, liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$, absolutna liczba neutrofilii $\geq 1,0 \times 10^9/l$, wszystkie wymienione wyniki morfologii krwi nie przekraczające górnej normy, prawidłowy rozmaz krwi obwodowej u chorych, u których nie przeprowadzono splenektomii: brak jądrzastych czerwonych krwinek, komórek blastycznych oraz niedojrzałych komórek szpikowych, stan całkowitej remisji histologicznej: szpik normokomórkowy, ilość mieloblastów $\leq 5\%$, stopień osteomielofibrozy ≤ 1 .
Częściowa remisja (PR – ang. <i>partial remission</i>)	Spełnienie wszystkich kryteriów wymaganych dla CR za wyjątkiem całkowitej remisji histologicznej.
Kliniczna poprawa (CI – ang. <i>clinical improvement</i>)	Spełnienie jednego z poniższych kryteriów, utrzymujące się nie krócej niż 8 tygodni: minimalny wzrost poziomu hemoglobiny o 20g/l lub uniezależnienie od transfuzji krwi (dotyczy pacjentów z początkowym poziomem Hb ≤ 100 g/l), redukcja wielkości śledziony $\geq 50\%$ początkowo powiększonej o co najmniej 10 cm poniżej lewego łuku żebrowego stwierdzona w badaniu palpacyjnym lub brak powiększenia śledziony początkowo powiększonej o 5 cm, minimum 100% wzrost liczby płytek krwi oraz liczba płytek krwi $\geq 50\,000 \times 10^9/l$ (dotyczy pacjentów z początkową liczbą płytek krwi $\leq 50 \times 10^9/l$), minimum 100% wzrost absolutnej liczby neutrofilii (ANC) oraz ANC $\geq 0,5 \times 10^9/l$ (dotyczy pacjentów z początkową liczbą neutrofilii $\leq 1 \times 10^9/l$).
Postępująca choroba (PD – ang. <i>progressive disease</i>)	Wystąpienie jednego z poniższych kryteriów: postępujące powiększenie śledziony stwierdzone w badaniu palpacyjnym, transformacja białaczkowa – liczba komórek blastycznych w szpiku $\geq 20\%$, liczba komórek blastycznych we krwi obwodowej $\geq 20\%$ utrzymująca się co najmniej 8 tygodni.
Stabilna choroba (SD – ang. <i>stable disease</i>)	Niespełnienie żadnego z kryteriów stanowiących o CR, PR, CI lub PD.
Nawrót (R – ang. <i>relapse</i>)	Pacjenci u których wcześniej stwierdzono CR, PR lub CI, i u których dłużej nie spełnione są kryteria pozwalające na stwierdzenie co najmniej CI.

Źródło:

Tefferi A, Barosi G, Mesa RA.

International Working Group (IWG) consensus criteria for treatment response in myelofibrosis with myeloid metaplasia, for the IWG for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT).

Blood. 2006 Sep 1;108(5):1497-503

7.5 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 69

Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane o refundacji leków z obwieszczenia MZ z 25 października 2013 r.
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
• analizę podstawową;	Rozdział 3.1.1
• analizę wrażliwości;	Rozdział 3.1.2
• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...).	Rozdział 7.1, 5.3
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...);	Rozdział 3.1.1
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Rozdział 3.1.1
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
• oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdział 3.1.1
• zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	Rozdział 2
• wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	Rozdział 2
• dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...).	Dołączony do wniosku
§ 5.3 W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...).	Nie dotyczy
§ 5.4 Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy
§ 5.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;	Rozdział 3.2
• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 5.6 Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia; 	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...); 	
<ul style="list-style-type: none"> kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. 	
§ 5.7 Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Uwzględniono
§ 5.8 Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdział 7.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań; 	Rozdział 2.11
<ul style="list-style-type: none"> uzasadnienie zakresów zmienności; 	
<ul style="list-style-type: none"> oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej. 	Rozdział 3.1.2
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; 	Uwzględniono
<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. 	Uwzględniono
§ 5.11 Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 2.4
§ 5.12 Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Patrz opis metodyki w rozdziale 7.1 i 7.2
§ 8 Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
<ul style="list-style-type: none"> dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; 	PIŚMIENNICTWO
<ul style="list-style-type: none"> wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. 	PIŚMIENNICTWO

SPIS TABEL

Tab. 1 Cele analizy z wyszczególnieniem PICO.....	7
Tab. 2 Częstość zaprzestania leczenia w grupie pacjentów z odpowiedzią na leczenie.....	12
Tab. 3 Odsetek odpowiadających na leczenie na podstawie wyników badania COMFORT II.	12
Tab. 4 Dane dotyczące przeżycia pacjentów w zależności od stanu zdrowia pacjenta z mielofibrozą	12
Tab. 5 Hazard względny dotyczący przeżycia całkowitego w zależności od występowania odpowiedzi na leczenie.	13
Tab. 6 Algorytm do uzyskania wartości użyteczności zastosowany przez autorów modelu na podstawie publikacji MCKenzie 2009.....	15
Tab. 7 Użyteczności stanów zdrowia (na podstawie danych z badania COMFORT II).	16
Tab. 8 Dekrement związany z wystąpieniem powikłań splenomegalii (dane z badania COMFORT II) oraz progresji choroby do ostrej białaczki szpikowej (Gordois 2003).....	16
Tab. 9 Cena produktu leczniczego Jakavi® zadeklarowana przez podmiot odpowiedzialny.	17
Tab. 10 Koszty stosowania leków w najlepszej dostępnej terapii.....	18
Tab. 11 Koszt stosowania kwasu acetylosalicylowego u pacjentów z mielofibrozą [stan na dzień 29.11.2013].....	20
Tab. 12 Założenia w modelu dotyczące liczby porad i hospitalizacji w przebiegu terapii mielofibrozy w okresie 12 tygodni.	22
Tab. 13 Koszt porady ambulatoryjnej w poradni onkologicznej.	22
Tab. 14 Koszt hospitalizacji związanej z przebiegiem mielofibrozy.....	22
Tab. 15 Opinia ekspertów klinicznych dotycząca częstości wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji u pacjentów z mielofibrozą w zależności od odpowiedzi na leczenie.....	22
Tab. 16 Odsetek pacjentów zależnych od transfuzji w badaniu COMFORT II.	23
Tab. 17 Koszty związane z transfuzją.	23
Tab. 18 Koszt związany z wykonaniem splenektomii.	24
Tab. 19 Koszt hospitalizacji związanej z radioterapią.	24
Tab. 20 Koszt leczenia powikłań naczyniowych w przebiegu splenomegalii.....	24
Tab. 21 Zestawienie kosztów ponoszonych w przebiegu leczenia ostrej białaczki szpikowej.....	25
Tab. 22 Koszt leków w terapii inicjującej remisję, konsolidującej remisję, kondycjonującej przed przeszczepem i podtrzymującej oraz koszt profilaktyki OUN.	26
Tab. 23 Koszt hospitalizacji dla leczenia ostrej białaczki szpikowej w przebiegu mielofibrozy.	27
Tab. 24 Koszt procedury przeszczepu szpiku.	28
Tab. 25 Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3. lub 4. na podstawie badania COMFORT II.1.....	29
Tab. 26 Koszt hospitalizacji wynikającej z działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia po uwzględnieniu odsetka pacjentów hospitalizowanych.....	29
Tab. 27 Koszt hospitalizacji związanej z wystąpieniem anemii.	30
Tab. 28 Koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych.....	30
Tab. 29 Koszt leczenia anemii.....	30

Tab. 30 Dawkowanie erytropoetyn zgodnie z ChPL.„	31
Tab. 31 Koszt hospitalizacji i leczenia biegunki, wymiotów, nudności.	32
Tab. 32 Koszt hospitalizacji związanej z wystąpieniem trombocytopenii.	32
Tab. 33 Koszt leczenia zapalenia płuc.	32
Tab. 34 Koszt leczenia zapalenia jamy ustnej.	33
Tab. 35 Koszt opieki paliatywnej osoby dorosłej na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św.Wawrzyńca.	33
Tab. 36 Hazard względny dotyczący przeżycia całkowitego w zależności od występowania odpowiedzi na leczenie – analiza wrażliwości.	35
Tab. 37 Struktura BAT z badania COMFORT II.	35
Tab. 38 Użyteczności stanów zdrowia – analiza wrażliwości.	36
Tab. 39 Odsetek zaprzestających leczenia ruksolitynibem w okresie ponad 48 tygodni w badaniu COMFORT II – analiza wrażliwości.	36
Tab. 40 Wyniki analizy użyteczności kosztów: scenariusz podstawowy, perspektywa NFZ.	38
Tab. 41 Wyniki analizy użyteczności kosztów: scenariusz podstawowy, perspektywa połączona.	38
Tab. 42 Cena dla prognozy kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynoszącego 3x PKB na mieszkańca (art. 12 pkt 13 Ustawy refundacyjnej), tj. 111 381 zł.	39
Tab. 43 Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa NFZ.	41
Tab. 44 Analiza wrażliwości – perspektywa połączona.	42
Tab. 45 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych ruksolitynibu w leczeniu mielofibrozy w bazie MEDLINE (Ovid), na dzień 21.11.2013.	53
Tab. 46 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych ruksolitynibu w leczeniu mielofibrozy w bazie EMBASE (Elsevier), na dzień 21.11.2013.	53
Tab. 47 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych ruksolitynibu w leczeniu mielofibrozy w bazie Cochrane, na dzień 21.11.2013.	54
Tab. 48 Publikacje odrzucone w toku przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	56
Tab. 49 Strategia wyszukiwania badań użyteczności stanów zdrowia w przebiegu mielofibrozy w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 28.11.2013.	58
Tab. 50 Strategia wyszukiwania badań użyteczności stanów zdrowia w przebiegu mielofibrozy w bazie EMBASE (Elsevier), na dzień 28.11.2013.	59
Tab. 51 Strategia wyszukiwania badań użyteczności stanów zdrowia w przebiegu mielofibrozy w bazie Cochrane, na dzień 28.11.2013.	60
Tab. 52 Publikacje odrzucone w toku przeglądu systematycznego badań użyteczności.	61
Tab. 53 Koszty hydroksymocznika.	62
Tab. 54 Koszt anagrelidu.	62
Tab. 55 Koszt dnia terapii steroidem.	62
Tab. 56 Koszt stosowania czynników stymulujących erytropoezę.	64
Tab. 57 Koszt talidomidu.	69
Tab. 58 Koszt merkaptopuryny.	69
Tab. 59 Koszt tioguaniny.	69
Tab. 60 Koszt danazolu.	69
Tab. 61 Koszt melfalanu.	70
Tab. 62 Koszt cytarabiny.	70

Tab. 63 Koszt kwasu foliowego.....	71
Tab. 64 Koszt jednostki interferonu.....	71
Tab. 65 Koszt busulfanu, cyklofosfamidu, metotreksatu.....	72
Tab. 66 Koszt mitoksantronu i daunorubicyny.....	73
Tab. 67 Koszty świadczeń w opiece paliatywnej z losowo wybranych ośrodków.....	74
Tab. 68 Wycena punktu dla świadczeń w ramach porady onkologicznej.....	74
Tab. 69 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).....	77

SPIS RYCIN

Ryc. 1 Struktura modelu.....	10
Ryc. 2 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dotyczących ruxsolitynibu w mielofibrozie (diagram QUOROM).	55
Ryc. 3 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności stanów zdrowia w przebiegu mielofibrozy (diagram QUOROM).	61

PIŚMIENNICTWO

- ¹ [REDACTED]. Ruksolitinib (Jakavi®) w mielofibrozie. Analiza kliniczna. HealthQuest 2013.
- ² Harrison CN, Mesa RA, Kiladjan JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Knoops L, Squier M, Sirulnik A, Mendelson E, Zhou X, Copley-Merriman C, Hunter DS, Levy RS, Cervantes F, Passamonti F, Barbui T, Barosi G, Vannucchi AM. Health-related quality of life and symptoms in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib versus best available therapy. *Br J Haematol.* 2013 Jul;162(2):229-39.
- ³ www.clinicaltrials.gov NCT00934544 [dostęp: 18.06.2012].
- ⁴ Mesa RA, Verstovsek S, Gupta V, Mascarenhas J, Atallah E, Sun W, Sandor VA, Gotlib J. 1733 Improvement in Weight and Total Cholesterol and Their Association with Survival in Ruxolitinib-Treated Patients with Myelofibrosis From COMFORT-I. 54thASH Annual Meeting and Exposition, 2012.
- ⁵ Założenie na podstawie danych o średnim wzroście mężczyzn w Polsce wynoszącym w 2001 roku 1,774 m. Informacja prasowa zamieszczona na stronie internetowej <http://zdrowie.gazeta.pl/Zdrowie/1,111848,9783367,Wzrost.html> [dostęp: 19.12.2013].
- ⁶ Kalkulator powierzchni ciała <http://www.chemioterapia.pl/index.php?dzial=kalkulator&go=oblicz> [dostęp: 01.02.2013].
- ⁷ Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA et al. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med.* 2010 Sep 16;363(12):1117-27.
- ⁸ Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med.* 2012 Mar 1;366(9):799-807.
- ⁹ Tefferi A, Barosi G, Mesa RA, Cervantes F, Deeg HJ, Reilly JT, Verstovsek S, Dupriez B, Silver RT, Odenike O, Cortes J, Wadleigh M, Solberg LA Jr, Camoriano JK, Gisslinger H, Noel P, Thiele J, Vardiman JW, Hoffman R, Cross NC, Gilliland DG, Kantarjian H; IWG for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). International Working Group (IWG) consensus criteria for treatment response in myelofibrosis with myeloid metaplasia, for the IWG for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). *Blood.* 2006 Sep 1;108(5):1497-503.
- ¹⁰ Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood.* 2009 Mar 26;113(13):2895-901.
- ¹¹ Mesa RA, Li CY, Ketterling RP, Schroeder GS, Knudson RA, Tefferi A. Leukemic transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 91 cases. *Blood.* 2005 Feb 1;105(3):973-7.
- ¹² Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjan JJ, Al-Ali HK, Sirulnik A, Stalbovskaya V, McQuitty M, Hunter DS, Levy RS, Passamonti F, Barbui T, Barosi G, Harrison CN, Knoops L, Gisslinger H. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood.* 2013 Oct 30. [Epub ahead of print]
- ¹³ Verstovsek S, Kantarjian HM, Estrov Z, Cortes JE, Thomas DA, Kadia T, Pierce S, Jabbour E, Borthakur G, Rumi E, Pungolino E, Morra E, Caramazza D, Cazzola M, Passamonti F. Long-term outcomes of 107 pa-

tients with myelofibrosis receiving JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib: survival advantage in comparison to matched historical controls. *Blood*. 2012 Aug 9;120(6):1202-9

¹⁴ Uzupełnienie złożone do NICE przez zleceniodawcę. <http://guidance.nice.org.uk/TAG/304/FAD/EvaluationReport/pdf/English> [dostęp: 05.12.2013].

¹⁵ Niepublikowane dane przekazane przez zleceniodawcę.

¹⁶ Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, Catalano JV, Deininger M, Miller C, Silver RT, Talpaz M, Winton EF, Harvey JH Jr, Arcasoy MO, Hexner E, Lyons RM, Paquette R, Raza A, Vaddi K, Erickson-Viitanen S, Sun W, Sandor V, Kantarjian HM. The clinical benefit of ruxolitinib across patient subgroups: analysis of a placebo-controlled, Phase III study in patients with myelofibrosis. *Br J Haematol*. 2013 May;161(4):508-16.

¹⁷ Cervantes F, Tassies D, Salgado C, Rovira M, Pereira A, Rozman C. Acute transformation in nonleukemic chronic myeloproliferative disorders: actuarial probability and main characteristics in a series of 218 patients. *Acta Haematol*. 1991;85(3):124-7.

¹⁸ Okamura T, Kinukawa N, Niho Y, Mizoguchi H. Primary chronic myelofibrosis: clinical and prognostic evaluation in 336 Japanese patients. *Int J Hematol* 2001;73 (2):194-198.

¹⁹ Guglielmelli P, Barosi G, Specchia G, Rambaldi A, Lo Coco F, Antonioli E, Pieri L, Pancrazzi A, Ponziani V, Delaini F, Longo G, Ammatuna E, Liso V, Bosi A, Barbui T, Vannucchi AM (2009) Identification of patients with poorer survival in primary myelofibrosis based on the burden of JAK2V617F mutated allele. *Blood* 2009;114 (8):1477-1483.

²⁰ Gordois A, Scuffham P, Warren E, Ward S. Cost-utility analysis of imatinib mesilate for the treatment of advanced stage chronic myeloid leukaemia. *Br J Cancer*. 2003 Aug 18;89(4):634-40.

²¹ Roskell NS, Mendelson ET, Whalley D, Knight C. Using a condition-specific measure of patient-reported outcomes to derive utilities in myelofibrosis. *Value in Health* (2012) 15:4 (A224-A225).

²² McKenzie L, van der Pol M. Mapping the EORTC QLQ C-30 onto the EQ-5D instrument: the potential to estimate QALYs without generic preference data. *Value Health*. 2009 Jan-Feb;12(1):167-71.

²³ Roskell NS. Utility report. RTI Health Solution 2012.

²⁴ Charakterystyka Produktu Leczniczego Jakavi®.

²⁵ Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, McQuitty M, Hunter DS, Levy R, Knoop L, Cervantes F, Vannucchi AM, Barbui T, Barosi G. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012 Mar 1;366(9):787-98.

²⁶ Charakterystyka Produktu Leczniczego Hydroxycarbamid Teva®

²⁷ Polska Unia Onkologii, Hellmann A, Bieniaszewska M, Prejzner W. Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne w nowotworach złośliwych. Nowotwory mieloproliferacyjne.

²⁸ EMA. Xagride: EPAR – Scientific discussion.

²⁹ Reilly JT, McMullin MF, Beer PA, Butt N, Conneally E, et al.; Writing group: British Committee for Standards in Haematology. Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis. *Br J Haematol*. 2012 Jun 1.

³⁰ Charakterystyka Produktu Leczniczego Lanvis®.

-
- ⁵³ Podolak-Dawidziak M, Urbaniak-Kujda D. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Leczenie wspomagające – małopłytkowość. Polska Unia Onkologia. 2009 <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/> [dostęp: 28.06.2012].
- ⁵⁴ Załącznik 6 do Zarządzenia Nr 26/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r.
- ⁵⁵ Stowarzyszenie Hospicjum im. św. Wawrzyńca. Sprawozdanie merytoryczne z działalności Stowarzyszenia w roku 2010. http://www.hospicjum.gdynia.pl/file/Stowarzyszenie_sprawozdanie_merytoryczne_2010.pdf [dostęp: 02.12.2013]
- ⁵⁶NICE. Eribulin for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer <http://guidance.nice.org.uk/TA250> [dostęp: 02.12.2013].
- ⁵⁷ Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. Long-Term Outcome of Ruxolitinib Treatment in Patients with Myelofibrosis: Durable Reductions in Spleen Volume, Improvements in Quality of Life, and Overall Survival Advantage in COMFORT-I. Abstract 800. American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition. Atlanta, december 8-11, 2012. Źródło <https://ash.confex.com/ash/2012/webprogram/> [dostęp: 01.02.2013]
- ⁵⁸ Mesa RA, Shields A, Hare T, Erickson-Viitanen S, Sun W, Sarlis NJ, Sandor V, Levy RS, Verstovsek S. Progressive burden of myelofibrosis in untreated patients: assessment of patient-reported outcomes in patients randomized to placebo in the COMFORT-I study. *Leuk Res.* 2013 Aug;37(8):911-6.
- ⁵⁹ Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *N Engl J Med.* 2000; 342 (17):1255 1265.
- ⁶⁰ Zarządzenie Nr 8/2008/DGL Prezesa NFZ z dnia 29.01.2008.
- ⁶¹ [REDACTED] Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie. Analiza wpływu na budżet. HealthQuest, Warszawa 2013.
- ⁶² NFZ. Finansowanie szczególnie wysokich kosztów leczenia pacjentów w 2011 roku. Warszawa 2012. http://www.nfz.gov.pl/new/art/4907/koszty_leczenia_pacjentow_pow_100_tys.pdf [dostęp: 29.05.2012].
- ⁶³ Ouagari KE, Knight CJ, Mendelson ET. Cost-effectiveness of ruxolitinib versus best available therapy form medical treatment of myelofibrosis: societal perspective. 54th ASH Annual Meeting and Exposition, Atlanta, 8-11 December 2012.
- ⁶⁴ pan-Canadian Oncology Drug Review Final Economic Guidance. Ruxolitinib (Jakavi) for myelofibrosis. 2013 <http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-jakavi-myelofibro-fn-egr.pdf> [dostęp: 01.02.2013]
- ⁶⁵ NICE. Ruxolitinib for disease-related splenomegaly or symptoms in adults with myelofibrosis. NICE technology appraisal guidance 289. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14194/64265/64265.pdf> [dostęp: 06.12.2013].
- ⁶⁶ Wade R, Rose M, Neilson AR, Stirk L, Rodriguez-Lopez R, Bowen D et al. Ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis: a NICE single technology appraisal. *PharmacoEconomics* 2013; 31(10):841-852.
- ⁶⁷ Kuznar W. Selective JAK inhibitor cost-effective option for patients with myelofibrosis. *Am Health Drug Benefits* 2013; 6(1 SPL).
- ⁶⁸ Dokument elektroniczny zawierający analizę niemieckiej agencji HTA https://www.iqwig.de/download/G12-03_Ruxolitinib_Bewertung_35a_Abs1_Satz_10_SGB_V.pdf [dostęp: 28.11.2013].
-

⁶⁹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 roku.

⁷⁰ Dane opublikowane na stronie NFZ (komunikaty DGL).

⁷¹ Załącznik 2 do zarządzenia nr 41/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 sierpnia 2013 r.

⁷² Informator NFZ o umowach, rok 2013.