



IGNORANTIA NOCET

Inrebic[®] (fedratynib) w leczeniu dorosłych chorych z mielofibrozą pierwotną oraz mielofibrozą wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Bristol-Myers Squibb Sp. z o. o.

Warszawa, 23.12.2021 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-616
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none">• Koncepcja analizy;• Kontrola jakości;
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none">• Zdefiniowanie populacji;• Oszacowanie wielkości populacji docelowej;• Opracowanie możliwych scenariuszy;• Aspekty etyczne i społeczne• Ocena kosztów;• Wnioski końcowe

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Bristol-Myers Squibb Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia.....	12
2. Analiza wpływu na budżet.....	12
2.1. Metodyka analizy	12
2.2. Horyzont czasowy.....	13
2.3. Perspektywa	14
2.4. Scenariusze porównywane	14
2.5. Populacja	16
2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana.....	16
2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku	17
2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	23
2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.....	23
2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją.....	25
2.5.6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach.....	25
2.6. Analiza kosztów	29

2.6.1. Podsumowanie kosztów.....	32
2.7. Podsumowanie danych wejściowych.....	35
2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy.....	37
2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe	37
2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe	37
3. Analiza wrażliwości	40
3.1. Dodatkowa analiza wrażliwości dla populacji oszacowanej na podstawie publikacji <i>Moulard 2014</i>	49
4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń.....	54
5. Aspekty etyczne i społeczne	54
6. Założenia i ograniczenia	57
7. Podsumowanie i wnioski końcowe	57
8. Załączniki	60
8.1. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej...60	
8.2. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań.....	61
8.3. Liczba opakowań technologii wnioskowanej.....	63
8.4. Pozostałe prognozowane wydatki budżetowe	63
8.5. Pozostałe wyniki analizy wrażliwości.....	69
9. Spis tabel	94
10. Spis rysunków	97
11. Bibliografia.....	98

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AIC	ang. <i>Akaike Information Criterion</i> – kryterium informacyjne Akaike
AKL	analiza kliniczna
AML	ang. <i>acute myeloid leukemia</i> – ostra białaczka szpikowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna AOTMiT
BAT	ang. <i>best available therapy</i> – najlepsza dostępna terapia
BIC	ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> – Bayesowskie kryterium informacyjne
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	ang. <i>cost minimization analysis</i> – analiza minimalizacji kosztów
CZN	cena zbytu netto
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EQ-VAS	ang. <i>European Quality of Life-Visual Analogue Scale</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości wg skali analogowej
FED	fedratynib
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – współczynnik hazardu
HR	ang. hazard ratio – współczynnik hazardu
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ITT	ang. <i>intent-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
JAK	ang. <i>Janus activated kinases</i> – inhibitor kinazy janusowej
JGP	Jednolite Grupy Pacjentów
KKcz	koncentrat krwinek czerwonych
MF	mielofibroza
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d lub n.d.	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
PLN	polski złoty
RPSFT	ang. <i>rank preserving structural failure time model</i>
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka

Skrót	Rozwinięcie
RUX	ruksolitynib
TTD	ang. <i>time-to-treatment discontinuation</i> – czas do przerwania leczenia

Streszczenie

CEL I ZAKRES

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Inrebic® (fedratynib) w leczeniu powiększenia śledziony związanego z chorobą lub objawami występującymi u dorosłych pacjentów z włóknieniem szpiku.

Dokument składa się z analizy wpływu na budżet, analizy wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz zestawienia aspektów etycznych i społecznych.

METODYKA

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem stanowią: chorzy z pierwotnym włóknieniem szpiku (znanym także jako przewlekłe idiopatyczne włóknienie szpiku), chorzy z włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą, chorzy z włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorem kinazy janusowej (JAK) lub byli leczeni ruksolitynibem.

Wskazana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Brakuje standardów postępowania w populacji chorych wcześniej leczonych RUX i istnieje duża niezaspokojona potrzeba chorych na wprowadzenie skutecznej terapii.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z badań epidemiologicznych i obserwacyjnych oraz danych historycznych dotyczących refundacji leków stosowanych obecnie w leczeniu mielofibrozy dostępnych na stronie Narodowego Funduszu Zdrowia.

W analizie wpływu na budżet rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Wynikiem analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy tymi scenariuszami wyrażona inkrementalnymi wydatkami płatnika.

Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której fedratynib nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego. W scenariuszu tym, w leczeniu powiększenia śledziony związanego z chorobą lub objawami występującymi u dorosłych pacjentów z włóknieniem szpiku stosowane są komparatory: ruksolitynib (RUX) oraz po niepowodzeniu jego

zastosowania najlepsza dostępna terapia (BAT – ang. *best available therapy*). W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której fedratynib będzie finansowany ze środków publicznych i będzie stanowił alternatywę dla RUX oraz dla BAT. Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej.

Całkowite koszty uwzględniane w poszczególnych scenariuszach (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie: koszty leków, koszty przepisania i podania leków; koszty leczenia zdarzeń niepożądanych; koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego; koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia; koszty leczenia wspomagającego; koszty leczenia paliatywnego.

W obliczeniach analizy uwzględniono też założenia proponowanej przez Wnioskodawcę umowy podziału ryzyka (RSS). Wydatki płatnika publicznego (i łączne wydatki płatnika publicznego i pacjentów) przedstawiono w związku z tym w dwóch wersjach: bez i z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę RSS.

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy wspólnej (obejmującej perspektywę płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta) oraz z perspektywy płatnika publicznego. Przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Dla kluczowych danych wejściowych przeprowadzono analizę wrażliwości.

WYNIKI

Oszacowanie populacji



[Redacted text block]

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

Wydatki inkrementalne w perspektywie płatnika publicznego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu fedratynibu (Inrebic®) do *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności leki refundowane w ramach programu lekowego.

Bezpośrednią konsekwencją tej decyzji będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia powiększenia śledziony związanego z chorobą lub objawami występującymi u dorosłych pacjentów z włóknieniem szpiku. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas mogli zastosować leczenie jedynie przy pomocy ruksolitynibu teraz będą mogli skorzystać również z alternatywnej terapii lekiem Inrebic®. Dodatkowo, w przypadku niepowodzenia leczenia 1 linii fedratynib będzie jedyną dostępną opcją o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie na tym etapie leczenia. Dane kliniczne wskazują, że obecnie około 50% chorych traci odpowiedź terapeutyczną na ruksolitynib w czasie 3 lat od rozpoczęcia terapii, a od czasu utraty odpowiedzi chorzy przeżywają jedynie około 6 miesięcy.

W konsekwencji finansowanie leku Inrebic® zapewni chorym na mielofibrozę dostęp do skuteczniejszego niż dotychczas leczenia oraz wpłynie na poprawę ich jakości życia. Będzie się to jednak wiązało ze wzrostem wydatków po stronie płatnika publicznego.

1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Inrebic® (fedratynib) w leczeniu powiększenia śledziony związanego z chorobą lub objawami występującymi u dorosłych pacjentów z włóknieniem szpiku. Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Inrebic® w przedstawionym wskazaniu.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel 2007, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń.

2. Analiza wpływu na budżet

2.1. Metodyka analizy

1. Analizę wykonano w oparciu o *Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań, Wytyczne AOTMiT* oraz *Ustawę o refundacji*.
 2. Zdefiniowano populację docelową dla technologii wnioskowanej na podstawie odnalezionych źródeł danych: sprawozdań NFZ, publikacji *Verstovsek 2015 i Verstovsek 2017*.
-

3. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji w kolejnych latach horyzontu czasowego, poczynając od marca 2022 roku.
4. Oszacowano rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia interwencji po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej interwencji.
5. Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej oszacowano koszty terapii technologii wnioskowanej fedratynibu (FED) oraz pozostałych opcji terapeutycznych: ruksolitynibu (RUX) i najlepszej dostępnej terapii (BAT- ang. *best available therapy*).
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w latach ujętych w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
7. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
8. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym, a wydatkami w scenariuszu istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe związane z podjęciem pozytywnej decyzji refundacyjnej.
9. W niniejszym dokumencie wyniki oraz wartości parametrów podawano najczęściej z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku, natomiast obliczenia wykonano na wartościach bez zaokrągleń (w celu uzyskania bardziej dokładnych wyników).
10. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla oszacowania populacji docelowej oraz kluczowych parametrów uwzględnianych w niniejszej analizie.

2.2. Horyzont czasowy

Zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań oraz Wytycznymi AOTMiT horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia

się stanu równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) oraz co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od marca 2022 roku do lutego 2024 roku. Uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest fakt, że wnioskowana technologia byłaby finansowana w ramach Programu lekowego, który w sposób precyzyjny określa standard terapeutyczny oraz ogranicza stosowanie technologii medycznej do wybranych ośrodków kontraktujących program lekowy.

Dodatkowo, zgodnie z *Ustawą o refundacji*, pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata, co potwierdza zasadność przyjętego horyzontu czasowego analizy.

2.3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań* analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny¹)
- oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

2.4. Scenariusze porównywane

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego.

W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu powiększenia śledziony związanej z chorobą lub objawami występującymi u dorosłych pacjentów z włóknieniem szpiku. W scenariuszu tym lek będzie dostępny w

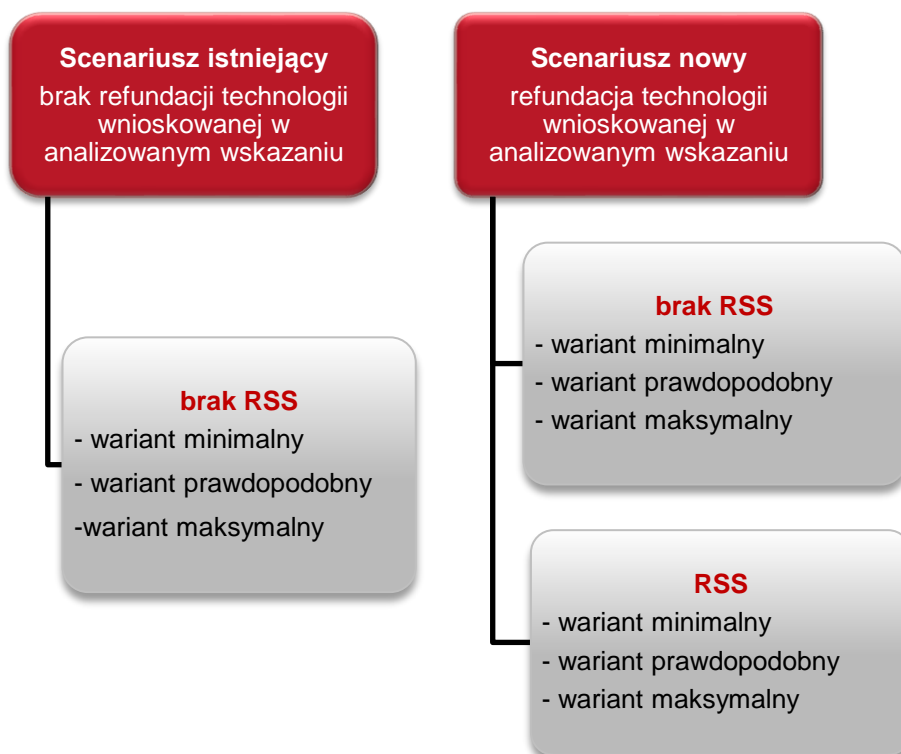
¹ Zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej*.

programie lekowym i wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w załączniku (rozdział 8.1.).

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.



Rysunek 1.
Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet



2.5. Populacja

2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana

Populację badaną w analizie wpływu na budżet stanowią chorzy, u których oceniania technologia może być zastosowana. Zgodnie z *ChPL Inrebic®*, fedratynib wskazany jest w leczeniu powiększenia śledziony związanego z chorobą lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku (znanym także jako przewlekłe idiopatyczne włóknienie szpiku), włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorem kinazy janusowej (ang. Janus Associated Kinase), JAK lub byli leczeni ruksolitynibem. Oszacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich chorych, u których technologia może zostać zastosowana przeprowadzono w oparciu o dane z badań epidemiologicznych. Zgodnie z publikacją *Moulard 2014* zapadalność na mielofibrozę pierwotną wynosi 0,1-1,0 na 100 tys. osób w przypadku czerwienicy prawdziwej wynosi 0,4-2,8 na 100 tys. osób natomiast zapadalność w przypadku nadpłytkowości samoistnej wynosi 0,68-2,6 na 100 tys. osób. Mielofibroza charakteryzuje się złymi prognozami przeżycia chorych. Mediana przeżycia całkowitego w grupie chorych z ryzykiem pośrednim-2 szacowana jest na 4 lata natomiast z ryzykiem wysokim na 2,25 roku. Zakładając, że liczba ludności polski wynosi ok. 38 mln oszacowano zapadalność a następnie chorobowość w analizowanej populacji. W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie oszacowania liczebności populacji badanej dla wnioskowanej technologii medycznej.

Tabela 1.
Liczba chorych stanowiąca populację chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana

Wskazanie	Ogółem mielofibroza	Ryzyko pośrednie-2	Ryzyko wysokie
Zapadalność	583	310	274
Mediana przeżycia całkowitego	3,2 lata	4 lata	2,25 roku
Chorobowość	1 854	1 238	616

Z obliczeń przedstawionych w tabeli powyżej wynika, że liczebność populacji, w której wnioskowana technologia może być stosowana w Polsce, wynosi ok. 583 chorych. Uwzględniono wartość zapadalności z uwagi na fakt, że chorobowość reprezentuje również

populację rozpoznaną we wcześniejszych latach, która już rozpoczęła leczenie. Przyjęto, że w przypadku rozważanego wskazania chorzy rozpoczynają leczenie natychmiast po rozpoznaniu (choroba śmiertelna).

2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Wskazanie wnioskowane obejmuje węższą populację niż zarejestrowane, określone w *ChPL Inrebic®*. Zgodnie z kryteriami kwalifikacji z projektu *Programu lekowego* do leczenia fedratynibem kwalifikować będą się przede wszystkim chorzy z grupy ryzyka pośredniego 2 lub wysokiego, odsetek tych chorych wynosi ok. 31%-49% [*Cervantes 2009, Zapata-Mesina 2014*]. Szczegółowe kryteria kwalifikacji zawężające populację docelową w obejmują m.in.: wynik badania płytek krwi, rodzaj i liczbę objawów, stan sprawności. Na użytek obliczeń prezentowanych w niniejszym rozdziale populację docelową chorych podzielono na dwie podgrupy:

- Chorzy wcześniej nieleczeni JAK
- Chorzy wcześniej leczeni RUX

Podział ten będzie zachowany w kolejnych rozdziałach analizy.

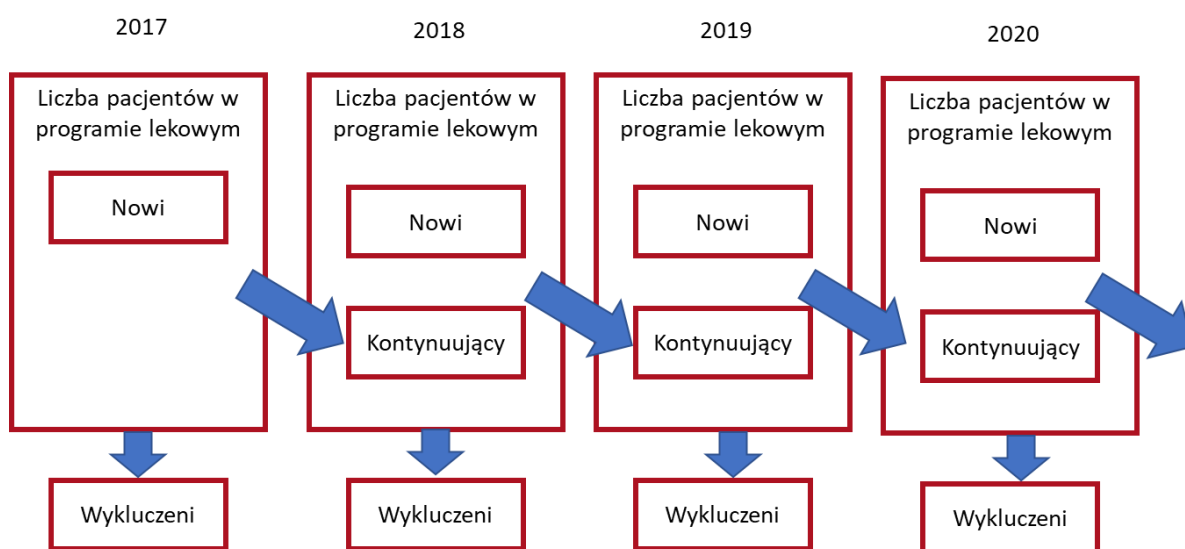
W związku z proponowanymi kryteriami kwalifikacji do *Programu lekowego* populacja chorych kwalifikujących się do leczenia z grupy chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni JAK jest tożsama z populacją kwalifikującą się obecnie do leczenia ruksolitynibem. Z tego powodu w celu wyznaczenia liczebności populacji docelowej wykorzystano dane ze sprawozdań NFZ dotyczące liczby chorych leczonych w *Programie lekowym B.81* od 2017 roku (roku objęcia ruksolitynibu refundacją) do 2020 roku (ostatniego roku, dla którego dostępne są dane na dzień opracowania analizy). W tabeli poniżej przedstawiono liczbę chorych, którzy otrzymali ruksolitynib w latach 2017-2020 zgodną ze Sprawozdaniami NFZ.

Tabela 2.
Liczba chorych leczonych w ramach programu lekowego B.81

Rok	Liczba osób, którzy otrzymali RUX w ramach programu lekowego
2017 r.	384
2018 r.	562
2019 r.	648
2020 r.	670

Przedmiotem analizy są chorzy kwalifikujący się do leczenia w kolejnych latach. Przykładowo, w pierwszym roku refundacji, wszyscy chorzy, którzy otrzymali RUX musieli zostać zakwalifikowani, ale już w kolejnych latach populacja leczona w ramach *Programu lekowego* obejmowała pacjentów nowych oraz kontynuujących leczenie. W związku z powyższym opracowano prosty model umożliwiający oszacowanie liczby nowych pacjentów w *Programie lekowym*. Na poniższym rysunku przedstawiono schemat oszacowania struktury *Programu lekowego*.

Rysunek 2.
Model struktury *Programu lekowego* w latach 2017-2020



Z przedstawionego powyżej rysunku wynika, że liczbę chorych w *Programie lekowym* w można opisać równaniem:

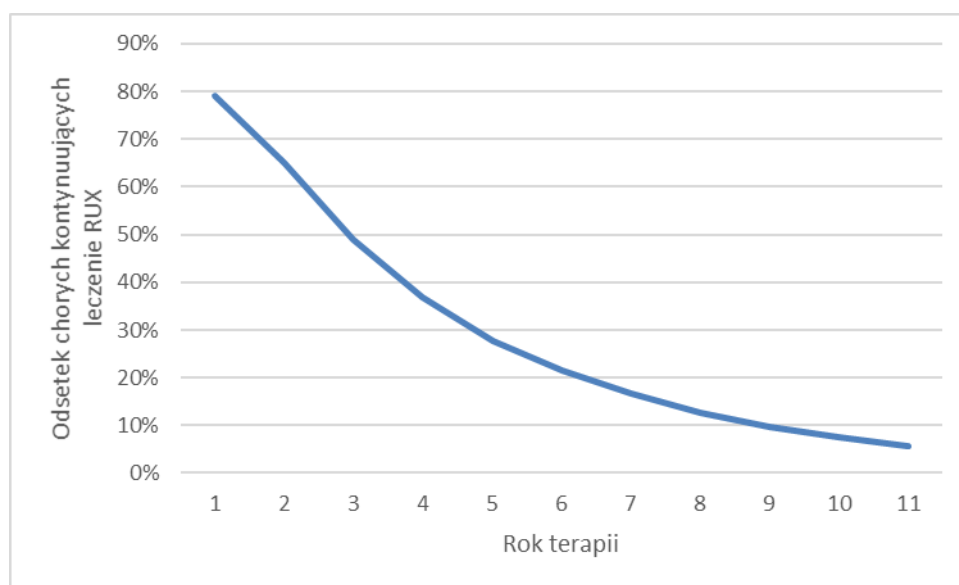
$$L_t = \begin{cases} N_t & \Leftrightarrow t = 2017 \\ N_t + L_{t-1} - W_{t-1} & \Leftrightarrow t \geq 2018 \end{cases}$$

Gdzie: L_t – liczba chorych w programie lekowym w roku t , N_t – liczba nowych chorych włączonych do *Programu lekowego* w roku t , W_t – liczba chorych wykluczonych z *Programu lekowego* w roku t .

Aby wyznaczyć liczbę nowych chorych w *Programie lekowym* z powyższego równania wystarczy przyjąć założenie dotyczące liczby pacjentów, którzy kończą leczenie ruksolitynibem. Z badania COMFORT-II zaczerpnięto dane dotyczące dyskontynuacji leczenia RUX w horyzoncie 5 letnim [Verstovsek 2015, Verstovsek 2017]. Dostępne dane zawierały

skumulowany odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie RUX w 1, 2, 3 i 5-tym roku leczenia. Dostępne wartości zlinearyzowano za pomocą logarytmu normalnego a następnie przy pomocy regresji liniowej (za pomocą formuły =REGLINW w arkuszu kalkulacyjnym Excel) oszacowano odsetek chorych przerywających leczenie w 4-tym oraz od 6 do 11-go roku terapii. Na rysunku poniżej przedstawiono krzywą czasu do dyskontynuacji RUX uwzględnioną w analizie wpływu na budżet:

Rysunek 3.
Czas do dyskontynuacji RUX w analizie wpływu na budżet



Wykorzystując powyższą krzywą oszacowano liczbę chorych wykluczonych z *Programu lekowego* w kolejnych latach analizy. W tym celu postępowano zgodnie ze schematem oszacowania struktury *Programu lekowego* (Rysunek 1):

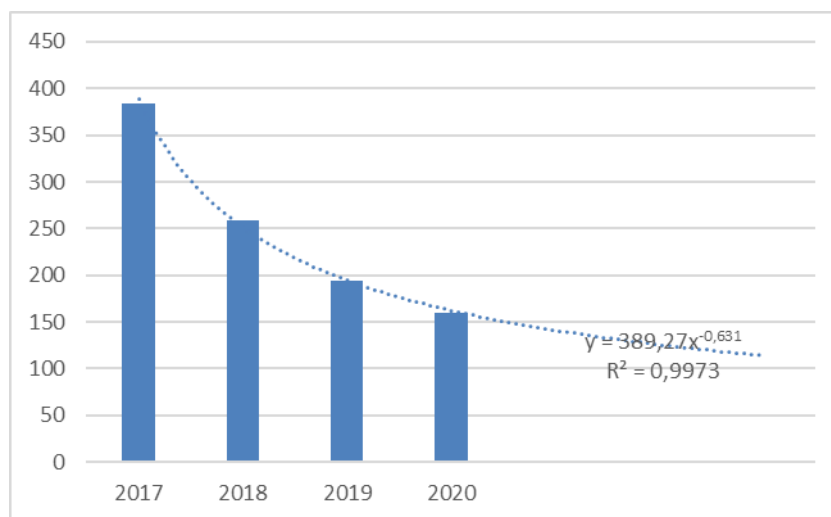
1. Wyznaczono liczbę wykluczonych w 2017 roku, mnożąc liczbę chorych w *Programie lekowym* przez odpowiedni odsetek chorych przerywających leczenie.
2. Wyznaczono liczbę kontynuujących w 2018 roku, jako różnicę liczby chorych, którzy otrzymali lek w 2017 roku i liczbę chorych wykluczonych w 2017 roku,
3. Wyznaczono liczbę nowych chorych w 2018 roku, jako różnicę liczby chorych w *Programie lekowym* oraz liczby kontynuujących w 2018 roku.

Następnie powyższe kroki powtarzano dla każdego roku aż do 2020 roku.

Na wykresie poniżej przedstawiono oszacowaną liczbę nowych chorych włączonych do *Programu lekowego* w latach 2017-2020. Wykorzystując te dane opracowano prognozę trendu kwalifikacji na kolejne lata obejmujące horyzont czasowy BIA.

Rysunek 4.

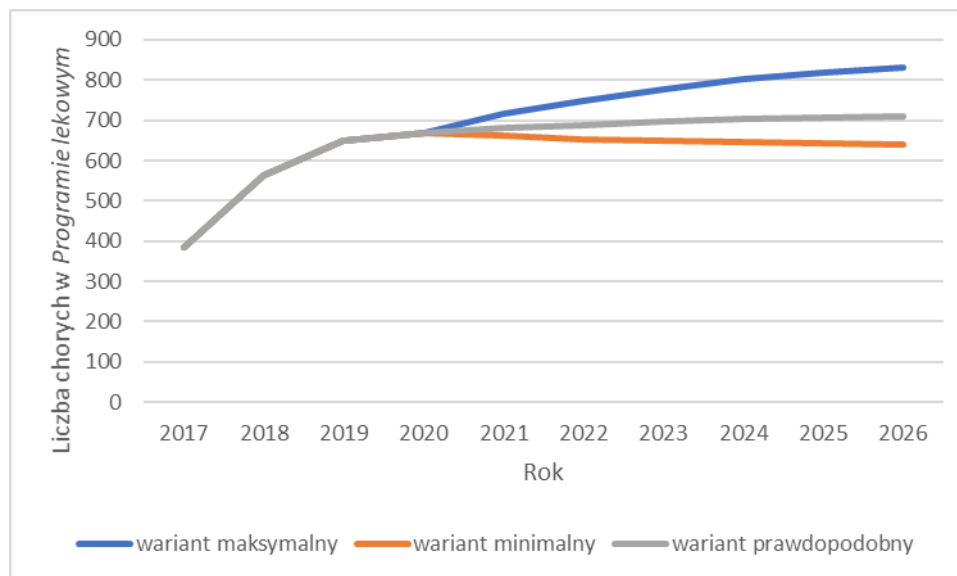
Oszacowanie liczby nowych chorych w *Programie lekowym* w latach 2017-2020



Z wykresu wynika, że liczba nowych chorych włączanych do *Programu lekowego* spadała, co jest wynikiem prawdopodobnym. W pierwszym roku istniała niezaspokojona potrzeba zdrowotna przez co włączono większą liczbę chorych. Dopasowany trend sugeruje dalszy spadek liczby nowych pacjentów, jednak z przeprowadzonych testów wynika, że przyjęcie liczby nowych chorych zgodnej z trendem spowodowałoby znaczny spadek ogólnej liczby chorych w programie lekowym. W związku z powyższym w analizie przyjęto, że liczba nowych chorych ustabilizuje się na poziomie z 2020 roku, co jest założeniem konserwatywnym. W wariancie minimalnym, przyjęto, że liczba nowych chorych spadnie zgodnie z trendem w 2021 roku po czym będzie utrzymywać się na stałym poziomie. W wariancie maksymalnym przyjęto, że liczba chorych powróci do poziomu z 2019 roku i będzie utrzymywać się na stałym poziomie. Uzasadnieniem tego założenia, jest fakt, że wielkość kwalifikacji pacjentów do *Programu lekowego* w 2020 mogła zostać obniżona w związku z pandemią wirusa Sars-Cov-2. Dla każdego z powyższych wariantów wykonano prognozę liczebności programu lekowego na lata 2022-2026 w celu weryfikacji wiarygodności założeń. Na wykresie poniżej przedstawiono wyniki w scenariuszach prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym:

Rysunek 5.

Prognoza liczebności populacji leczonej w ramach *Programu lekowego* po 2022 roku



Z rysunku wynika, że przy założeniu tempa kwalifikacji w wariacie minimalnym liczba chorych w programie lekowym nieznacznie spadnie. W wariacie prawdopodobnym liczebność populacji chorych leczonych w programie lekowym będzie wzrastać zgodnie z trendem obserwowanym w latach 2019-2020. W wariacie maksymalnym spodziewany jest wzrost populacji szybszy niż wynikałoby to z dotychczasowego trendu. Wyniki te pokazują, że warianty analizy BIA obejmują szeroki zakres możliwych realizacji przyszłości i tym samym charakteryzują się wysoką wiarygodnością.

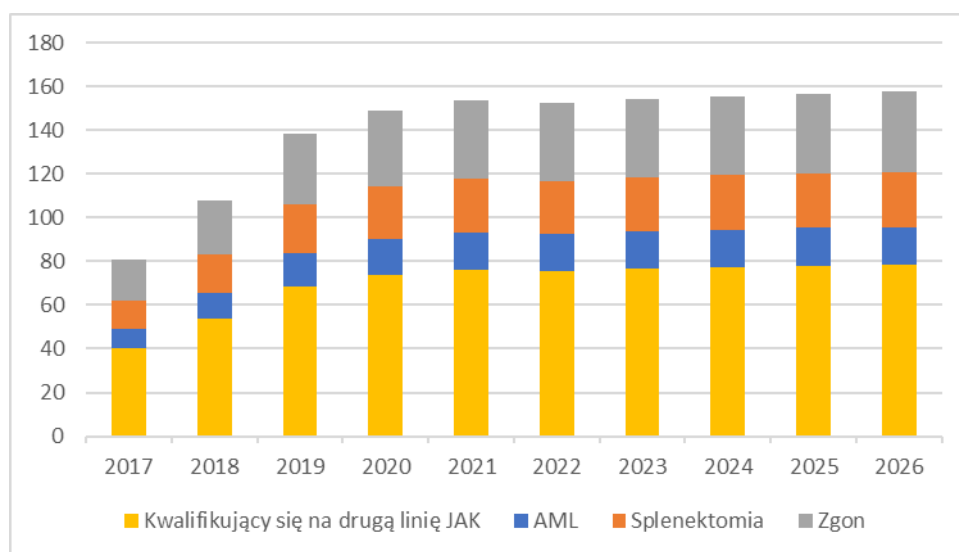
Na podstawie otrzymanych prognoz dla programu lekowego wyznaczono liczbę chorych wcześniej leczonych RUX wykluczonych z *Programu lekowego* w kolejnych latach. Nie wszyscy chorzy wykluczeni z *Programu lekowego*, będą kwalifikować się do terapii fedratynibem. W celu wyznaczenia populacji kwalifikującej się na fedratynib zastosowano trzy filtry:

- transformacja w ostrą białaczkę,
- splenektomia,
- zgon w trakcie terapii.

Zgodnie z danymi z publikacji *Newberry 2017* przyjęto, że u 11% chorych dochodzi do transformacji w ostrą białaczkę (AML – ang. *acute myeloid leukemia*). Zgodnie z projektem *Programu lekowego* chorzy z AML nie będą kwalifikować się do leczenia fedratynibem.

Zgodnie z danymi z publikacji *Newberry 2017* u ok. 16% chorych leczonych RUX wykonywana jest splenektomia. Na podstawie danych z badania *COMFORT-1* zgon w trakcie terapii występował u 23% chorych [*Verstovsek 2017*]. Na tej podstawie oszacowano, że do leczenia fedratynibem kwalifikować będzie się ok. 50%² chorych wykluczonych z terapii RUX. Na rysunku poniżej przedstawiono oszacowanie liczby chorych wykluczonych z *Programu lekowego* z podziałem na stan w momencie wykluczenia:

Rysunek 6.
Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia fedratynibem.



W obliczeniach uwzględniono, że w pierwszym roku refundacji liczba chorych kwalifikujących się na drugą linię leczenia JAK będzie powiększona o skumulowanych chorych oczekujących na terapię z poprzednich lat. Dane z badań klinicznych pokazują, że perspektywy chorych po przerwaniu leczenia ruksolitynibem są złe. Czas przeżycia chorych po dyskontynuacji terapii RUX wynosi ok. 6 miesięcy do maksymalnie 13-14 miesięcy [*Al Ali 2020, Palandri 2020, Kuykendall 2018, Newberry 2017*]. W związku z tym przyjęto, że realnie w pierwszym roku refundacji do populacji docelowej można zaliczyć tylko chorych z roku poprzedniego.

Liczebność populacji docelowej na pierwszy i drugi rok refundacji oszacowano na podstawie prognoz od 2021 roku. Ze względu na fakt, że horyzont BIA rozpoczyna się w środku roku liczbę chorych na pierwszy i drugi rok refundacji obliczono jako średnią z liczebności populacji

² 100% - 11% - 16% - 23% = 50%

w latach przypadających na rok refundacji, zważonych proporcjonalnie do części roku zawartej w odpowiednim roku refundacji, tj.: okres od marca do grudnia stanowi 83% roku. W przypadku pierwszego roku refundacji uwzględniono skumulowaną liczbę chorych z 2021 roku oraz 2022 roku. Estymowaną liczebność populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 3.
Populacja docelowa, wskazana we wniosku

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

2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana

Obecnie fedratynib nie jest w Polsce stosowany.

2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Populację, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, oszacowano na podstawie prognozowanych udziałów, jakie lek Inrebic® osiągnie w populacji docelowej oraz oszacowań wielkości populacji docelowej (rozdział 2.5.2.).

2.5.4.1. Udziały w rynku

[Redacted content]

Tabela 4.
Udziały w rynku w scenariuszu istniejącym

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

Tabela 5.
Udziały w rynku w scenariuszu nowym

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

2.5.4.2. Oszacowanie wielkości populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną

Uwzględniając udziały w rynku (rozdział 2.5.4.1.) oraz wielkość populacji docelowej (rozdział 2.5.2.) oszacowano liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną.

Tabela 6.
Oszacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]			
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]			
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■

Wielkość dostaw fedratynibu (Inrebic®), konieczną do zastosowania terapii w oszacowanej populacji chorych, przedstawiono w załączniku (rozdział 8.3.).

2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją

W przypadku braku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji fedratynibu, lek ten nie będzie stosowany.

2.5.6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach

W tabeli poniżej przedstawiono wartości oszacowań populacyjnych wykonanych w niniejszej analizie wpływu na system ochrony zdrowia (opisanych w rozdziałach 2.5.1. – 2.5.5.).

Tabela 7.

Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Populacja	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	Podstawa prawna
-----------	---	-----------------

<p>Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana</p>	<p>Populację badaną w analizie wpływu na budżet stanowią chorzy, u których oceniania technologia może być zastosowana. Zgodnie z <i>ChPL Inrebic®</i>, fedratynib wskazany jest w leczeniu powiększenia śledziony związanego z chorobą lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku (znanym także jako przewlekłe idiopatyczne włóknienie szpiku), włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorem kinazy janusowej (ang. Janus Associated Kinase), JAK lub byli leczeni ruksolitynibem.</p> <p>Oszacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich chorych, u których technologia może zostać zastosowana przeprowadzono w oparciu o dane z badań epidemiologicznych. Zgodnie z publikacją <i>Moulard 2014</i> zapadalność na mielofibrozę pierwotną wynosi 0,1-1,0 na 100 tys. osób w przypadku czerwienicy prawdziwej wynosi 0,4-2,8 na 100 tys. osób natomiast zapadalność w przypadku nadpłytkowości samoistnej wynosi 0,68-2,6 na 100 tys. osób. Mielofibroza charakteryzuje się złymi prognozami przeżycia chorych. Mediana przeżycia całkowitego w grupie chorych z ryzykiem pośrednim-2 szacowana jest na 4 lata natomiast z ryzykiem wysokim na 2,25 roku. Zakładając, że liczba ludności polski wynosi ok. 38 mln oszacowano zapadalność a następnie chorobowość w analizowanej populacji. W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie oszacowania liczebności populacji badanej dla wnioskowanej technologii medycznej.</p>	<p>art. 6 ust. 1pkt 1 lit. a</p>
---	---	----------------------------------

Populacja	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	Podstawa prawna
	Tabela 1	
Populacja docelowa, wskazana we wniosku	Tabela 2	art. 6 ust. 1pkt 1 lit. b
Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	Technologia nie jest obecnie stosowana.	art. 6 ust. 1pkt 1 lit. c
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	Tabela 6	art. 6 ust. 1pkt 2
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją	Technologia nie będzie stosowana.	art. 6 ust. 1pkt 4

2.6. Analiza kosztów

Kategorie kosztów zaczerpnięto z *Analizy ekonomicznej*. W analizie z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszty leków;
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty leczenia wspomagającego;
- koszty leczenia paliatywnego.

Ponieważ poszczególne kategorie kosztowe zostały scharakteryzowane i skalkulowane w ramach *Analizy ekonomicznej* w analizie wpływu na system ochrony zdrowia zaprezentowano jedynie koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej oraz modelowanie i podsumowanie kosztów. Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela.

Tabela 8.
Charakterystyka cenowa leku Inrebic® 100 mg, 120 kapsulek

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

Zgodnie z ChPL leku Inrebic® zalecana dawka fedratynibu wynosi 400 mg raz na dobę, w określonych sytuacjach dopuszczalne są jednak redukcje dawki lub opuszczanie dawek. W rzeczywistej terapii prowadzonej w warunkach eksperymentalnych (publikacji *Harrison 2020* na podstawie badania JAKARTA-2), raportowano istotne odsetki chorych u których zastosowano tymczasową redukcję dawki, która realnie zmniejszyła przeciętne zużycie fedratynibu w modelowanym cyklu leczenia. W związku z tym w analizie rozpatrywano 3 poniższe warianty oszacowane w ramach *analizy ekonomicznej* (szerszy opis oszacowania dawek znajduje się w *analizie ekonomicznej*).

Tabela 9.
Koszt fedratynibu w przeliczeniu na cykl modelowania w zależności od dawki dobowej

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie wszystkich kosztów w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej wykorzystywanych w analizie w 28 dniowym cyklu leczenia (wybór takiego cyklu podyktowany jest konstrukcją analizy ekonomicznej):

Tabela 10.
Zestawienie kosztów jednostkowych w cyklu modelowania

Kategoria	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Źródło
Chorzy wcześniej nieleczeni JAK			
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt RUX* (1 cykl)	9 525,67	9 525,67	Przetargi, Dane refundacyjne NFZ
Koszt RUX* (2 cykl)	9 525,67	9 525,67	Przetargi, Dane refundacyjne NFZ
Koszt RUX* (3 cykl)	9 525,67	9 525,67	Przetargi, Dane refundacyjne NFZ
Koszt BAT (leki)	857,00	857,00	Dane refundacyjne NFZ
Koszt podania FED	0,00	0,00	Lek podawany doustnie
Koszt podania RUX	0,00	0,00	Lek podawany doustnie
Koszt podania BAT	327,16	327,16	Zarządzenie Chemioterapia
Koszt monitorowania JAK (1 rok)	60,56	60,56	Zarządzenie programy lekowe
Koszt monitorowania JAK (2 rok)	14,95	14,95	Zarządzenie programy lekowe
Koszt monitorowania BAT	124,37	124,37	Zarządzenie Chemioterapia
Koszt AE FED	30,62	30,62	Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenie leczenie szpitalne
Koszt AE BAT	81,19	81,19	Zarządzenie Chemioterapia, Zarządzenie leczenie szpitalne
Koszt AE RUX	28,84	28,84	Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenie leczenie szpitalne
Koszt BSC	828,00	828,00	Zarządzenie leczenie szpitalne
Koszt opieki paliatywnej	6 265,62	7 425,16	AWA Afinitor, GUS
Koszt leków przeciwwymiotnych	420,72	590,17	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r.
Chorzy leczeni ruksolitynibem			
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Kategoria	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Źródło
Koszt BAT (leki)	857,00	857,00	Dane refundacyjne NFZ
Koszt podania FED	0	0	Założenie
Koszt podania BAT	327,16	327,16	Zarządzenie Chemioterapia
Koszt monitorowania JAK (1 rok)	60,56	60,56	Zarządzenie programu lekowe
Koszt monitorowania JAK (2 rok)	14,95	14,95	Zarządzenie programu lekowe
Koszt monitorowania BAT	124,37	124,37	Zarządzenie chemioterapia
Koszt AE FED	2,11	2,11	Zarządzenie programu lekowe, Zarządzenie leczenie szpitalne
Koszt AE BAT	84,04	84,04	Zarządzenie Chemioterapia, Zarządzenie leczenie szpitalne
Koszt BSC	828,00	828,00	Zarządzenie programu lekowe, Zarządzenie leczenie szpitalne
Koszt kwalifikacji do FED	338,00	338,00	Zarządzenie programu lekowe
Koszt opieki paliatywnej	6 265,62	7 425,16	AWA Afinitor, GUS
Koszt leków przeciwwymiotnych	420,72	590,17	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r.

* W analizie wrażliwości uwzględniono, że koszt poszczególnych opakowań RUX może być zmienny, w związku z czym koszty kolejnych cykli mogą być różne.

2.6.1. Podsumowanie kosztów

Koszty całkowite różniące poszczególne terapie, z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej dla obu wersji: z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS, w ujęciu miesięcznym zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 12.
Koszty całkowite terapii z perspektywy wspólnej w ujęciu miesięcznym

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

W tabeli poniżej przedstawiono koszty związane z nabyciem substancji czynnej: fedratynibu.

Tabela 13.
Koszty fedratynibu w ujęciu miesięcznym

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

2.7. Podsumowanie danych wejściowych

Podsumowanie danych wejściowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14.
Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Parametry analizy wpływu na budżet				
Horyzont czasowy analizy	2 lata	n/d	n/d	Rozdział 2.2
Liczebność populacji docelowej	Rozdział 2.5.2.,	Rozdział 2.5.2.	Rozdział 2.5.2.	
Udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych	Rozdział 2.5.4.1.	Rozdział 2.5.4.1.	Rozdział 2.5.4.1.	
Źródło danych do oszacowania populacji docelowej	Rozdział 2.5.2	Rozdział 2.5.1		
Parametry kosztowe				
Koszty	n/d	n/d	n/d	<i>Analiza ekonomiczna</i>

Ze względu na wykorzystanie w analizie wpływu na budżet kosztów, które zostały zaczerpnięte z *Analizy ekonomicznej*, wpływ na całkowite wydatki mają również parametry wykorzystane w ramach części kosztowej *Analizy ekonomicznej*.

2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy

Na podstawie oszacowania wielkości populacji chorych leczonych, wykorzystując szacunkowe udziały w rynku leków oraz całkowite koszty różniące leczenia jednego chorego w ciągu roku, wyznaczono roczne wydatki budżetowe w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej. Wydatki te będą się różnić w zależności od przyjętego scenariusza oraz jego wariantu.

2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe

Aktualne wydatki budżetowe, związane z leczeniem populacji docelowej oszacowano biorąc pod uwagę dane ze sprawozdań finansowych NFZ dotyczących leczenia ruksolitynibem w 2020 roku. Oszacowane w ten sposób aktualne wydatki budżetowe wynoszą około 51,8 mln PLN w 2020 roku. Koszt pacjentów po nieskuteczności terapii ruksolitynibem jest na takim samym poziomie w 1 roku i w 2 roku w scenariuszu istniejącym który wynosi 1,38 mln PLN co daje łączną wartość aktualnych wydatków budżetowych na poziomie 53,18 mln PLN.

Obecnie fedratynib nie jest stosowany w analizowanej populacji chorych. Koszt leku jest zatem zerowy.

2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe

Analizę przeprowadzono w uwzględnianym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej. Dodatkowo wyniki przedstawiono z uwzględnieniem lub nie instrumentów dzielenia ryzyka (wersja z RSS, wersja bez RSS) oraz w wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny), a także z podziałem na populację chorych wcześniej nieleczonych JAK oraz chorych wcześniej leczonych RUX. W tabelach poniżej przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS. Wyniki dla pozostałych wariantów znajdują się w załącznikach w Rozdziale 8.4.

Tabela 15.
Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS ogółem

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

* biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń

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

Tabela 16.
Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS dla populacji chorych wcześniej nieleczonych leczonych JAK

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

* biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń

Tabela 17.

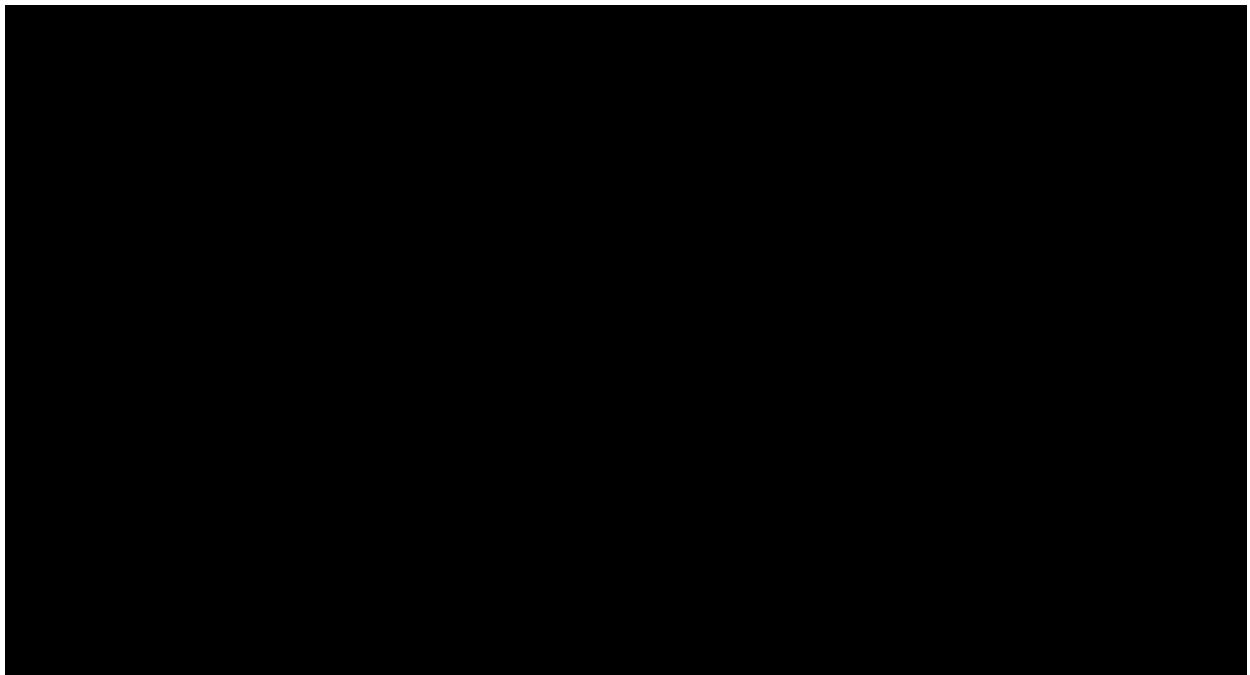
Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS dla populacji chorych wcześniej leczonych RUX

Kategoria kosztowa	Wariant 1 (kontrola)		Wariant 2 (Inrebic)		Wariant 3 (Inrebic + RSS)	
	Opis	Wartość	Opis	Wartość	Opis	Wartość
Grupa 1						
1	Opis	Wartość	Opis	Wartość	Opis	Wartość
2	Opis	Wartość	Opis	Wartość	Opis	Wartość
Grupa 2						
3	Opis	Wartość	Opis	Wartość	Opis	Wartość
4	Opis	Wartość	Opis	Wartość	Opis	Wartość
Grupa 3						
5	Opis	Wartość	Opis	Wartość	Opis	Wartość
6	Opis	Wartość	Opis	Wartość	Opis	Wartość

* biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń

Rysunek 7.

Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różnice koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego w wersji z RSS (PLN) ogółem



3. Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

Testowane parametry i ich zakres oraz scenariusze alternatywne przedstawiono w Rozdziale 2.7.

Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego z RSS przedstawiono w tabeli poniżej. Wyniki dla pozostałych wariantów znajdują się w załącznikach w Rozdziale 8.5.

3.1. Dodatkowa analiza wrażliwości dla populacji oszacowanej na podstawie publikacji *Moulard 2014*

Populację badaną w analizie wpływu na budżet stanowią chorzy, u których oceniana technologia może być zastosowana. Zgodnie z publikacją *Moulard 2014* zapadalność na mielofibrozę pierwotną wynosi 0,1-1,0 na 100 tys. osób w przypadku czerwienicy prawdziwej wynosi 0,4-2,8 na 100 tys. osób natomiast zapadalność w przypadku nadpłytkowości samoistnej wynosi 0,68-2,6 na 100 tys. osób. Mielofibroza charakteryzuje się złymi prognozami przeżycia chorych. Mediana przeżycia całkowitego w grupie chorych z ryzykiem pośrednim-2 szacowana jest na 4 lata natomiast z ryzykiem wysokim na 2,25 roku. Zakładając, że liczba ludności polski wynosi ok. 38 mln oszacowano zapadalność a następnie chorobowość w analizowanej populacji. W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie oszacowania liczebności populacji badanej dla wnioskowanej technologii medycznej.

Tabela 19.

Liczba chorych stanowiąca populację chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana

Wskazanie	Ogółem mielofibroza	Ryzyko pośrednie-2	Ryzyko wysokie
Zapadalność	583	310	274
Mediana przeżycia całkowitego	3,2 lata	4 lata	2,25 roku
Chorobowość	1 854	1 238	616

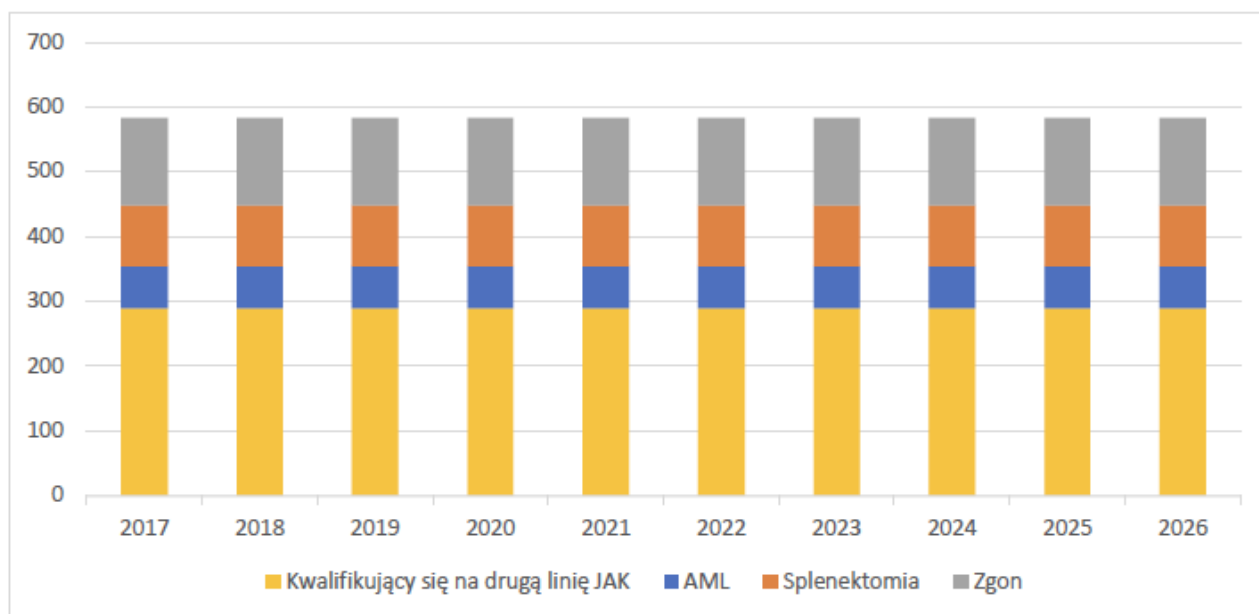
Jako liczbę nowych zachorowań na lata 2017-2026 przyjęto liczbę chorych z zapadalności, ponieważ po rozpoznaniu choroby następuje natychmiastowe rozpoczęcie leczenia w I linii. Nie wszyscy chorzy, będą kwalifikować się do terapii fedratynibem. W celu wyznaczenia populacji kwalifikującej się na fedratynib zastosowano trzy filtry:

- transformacja w ostrą białaczkę,
- splenektomia,
- zgon w trakcie terapii.

Zgodnie z danymi z publikacji *Newberry 2017* przyjęto, że u 11% chorych dochodzi do transformacji w ostrą białaczkę (AML – ang. *acute myeloid leukemia*). Chorzy z AML nie będą kwalifikować się do leczenia fedratynibem. Zgodnie z danymi z publikacji *Newberry 2017* u ok. 16% chorych leczonych RUX wykonywana jest splenektomia. Na podstawie danych z badania

COMFORT-1 zgon w trakcie terapii występował u 23% chorych [Verstovsek 2017]. Na tej podstawie oszacowano, że do leczenia fedratynibem kwalifikować będzie się ok. 50%³ chorych. Na rysunku poniżej przedstawiono liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia fedratynibem.

Rysunek 8.
Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia fedratynibem przy alternatywnej wielkości populacji.



Liczebność populacji docelowej na pierwszy i drugi rok refundacji oszacowano na podstawie prognoz od 2021 roku. Ze względu na fakt, że horyzont BIA rozpoczyna się w środku roku liczbę chorych na pierwszy i drugi rok refundacji obliczono jako średnią z liczebności populacji w latach przypadających na rok refundacji, zważonych proporcjonalnie do części roku zawartej w odpowiednim roku refundacji, tj.: okres od marca do grudnia stanowi 83% roku. W przypadku pierwszego roku refundacji uwzględniono skumulowaną liczbę chorych z 2021 roku oraz 2022 roku. Estymowaną liczebność populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 20.
Alternatywna populacja docelowa

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

³ 100% - 11% - 16% - 23% = 50%

Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej z RSS i bez uwzględnienia RSS przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 21.

Alternatywne wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego z RSS

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

Tabela 22.

Alternatywne wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS

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

Tabela 23.

Alternatywne wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej z RSS

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

Tabela 24.

Alternatywne wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia RSS

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

4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń

Decyzja dotycząca refundacji produktu Inrebic® (fedratynib) w leczeniu powiększenia śledziony związanego z chorobą lub objawami występującymi u dorosłych pacjentów z włóknieniem szpiku, w ramach *programu lekowego*, nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń.

W związku z powyższym, w wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej, nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego, czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku. Objęcie refundacją technologii wnioskowanej nie będzie zatem mieć istotnego wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

5. Aspekty etyczne i społeczne

Mielofibroza (MF) należy do grupy nowotworów mieloproliferacyjnych oraz charakteryzuje się występowaniem niedokrwistości, splenomegalii, wyniszczających objawów ogólnych oraz skróconym czasem przeżycia. Mediana przeżycia chorych na mielofibrozę pierwotną wynosi około 5 lat. Zespoły mieloproliferacyjne w znaczny sposób oddziałują także na codzienne funkcjonowanie chorych, ograniczając je bądź uniemożliwiając. Choroba utrudnia funkcjonowanie społeczne, rodzinne i zawodowe [Harrison 2017, Petruk 2020].

Celem leczenia mielofibrozy jest przede wszystkim wydłużenie czasu przeżycia chorych, a także poprawa jakości ich życia poprzez zmniejszenie towarzyszącej chorobie bolesnej splenomegalii, łagodzenia innych objawów choroby oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań.

Wnioskowana populacja chorych odznacza się więc szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Zdefiniowane standardy leczenia nie są wystarczające i istnieje duża niezaspokojona potrzeba społeczna na wprowadzenie alternatywnej terapii. Dotychczas stosowane leczenie wyłącznie przy pomocy ruksolitynibu nie może zostać uznane za satysfakcjonujące. Refundacja fedratynibu umożliwi szerszy i tańszy dostęp do leczenia przy porównywalnych efektach terapeutycznych, czego dowodzą wyniki *Analizy klinicznej* i *Analizy ekonomicznej*. Ponadto zapewni dostęp do terapii chorym, którzy nie odpowiedzieli lub przestali odnosić korzyści terapeutyczne z leczenia 1 linii.

Dane kliniczne wskazują, że obecnie około 50% chorych traci odpowiedź terapeutyczną na leczenie ruksolitynibem w czasie 3 lat od rozpoczęcia terapii, a od czasu jej wystąpienia chorzy przeżywają około 6 miesięcy. Spowodowane jest to faktem, że terapie stosowane po progresji na ruksolitynibie działają w sposób suboptymalny.

Tym samym istnieje duża niezaspokojona potrzeba kliniczna, na którą odpowiedzią może być uwzględnienie fedratynibu jako dodatkowej, finansowanej ze środków publicznych opcji terapeutycznej w Polsce.

Istotną kwestią związaną z MF w kontekście systemowym jest znaczące obciążenie ekonomiczne. Zwłóknienie szpiku pociąga za sobą znaczne koszty bezpośrednio dla systemów opieki zdrowotnej i znaczne koszty związane z nieobecnością chorych w pracy. Badania przeprowadzone z udziałem chorych w wieku powyżej 50 lat wykazały, że 20-60% osób było nieobecnych w pracy, średnio 6,2 godzin w czasie ostatnich 7 dni. Wykazano także, że średni czas hospitalizacji u chorych na MF wynosi od 2,5 do 6,6 dnia. Wyniki badań przeprowadzonych z udziałem populacji europejskiej wskazują, że średnia roczna utrata produktywności na 1 chorego wynosi od ok. 7,8 tys. EUR do 11 tys. EUR. [Tang 2019]. W efekcie społeczeństwo obciążone jest istotnymi kosztami utraty produktywności. Koszty te są, tym wyższe im mniej skutecznie prowadzona jest terapia tych chorych. Obecnie chorzy mają dostęp tylko do jednej technologii leczniczej przez co koszty społeczne są eskalowane. Refundacja fedratynibu pomoże ograniczyć te koszty i będzie stanowiła odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę społeczną.

Decyzja dotycząca objęcia refundacją produktu Inrebic® w ramach programu lekowego *Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10 D47.1)*, dotyczy wyłącznie chorych kwalifikujących się do programu, a zatem pacjentów spełniających wszystkie kryteria włączenia, co zapewnia, że technologia będzie stosowana w populacji chorych, u których spodziewane są największe korzyści kliniczne.

Na podstawie *Analizy klinicznej* nie stwierdzono różnic w efektach zdrowotnych między wnioskowaną technologią, a obecnie stosowanym w praktyce klinicznej ruksolitynibem. W zakresie profilu bezpieczeństwa, nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic dla częstości występowania zgonów oraz większości zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3. lub 4.

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania technologii wnioskowanej, nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie nakłada na chorego dodatkowych wymogów związanych z rozpoczęciem leczenia.

Poniższa tabela przedstawia ocenę aspektów społecznych i etycznych dotyczącej stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu.

Tabela 25.
Aspekty społeczne i etyczne

Warunek	Wartość
Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej;	Żadne
Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach;	Tak
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna;	Duża korzyść dla wąskiej grupy chorych
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o istotnych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia.	Tak
Czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:	
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej;	Nie
grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych;	Nie
powodować lub zmieniać stygmatyzację;	Nie
wywoływać ponadprzeciętny lęk;	Nie
powodować dylematy moralne;	Nie
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne.	Nie
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii:	
nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka.	Nie
Czy stosowanie technologii nakłada szczególne wymogi, takie jak:	
konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
potrzeba zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych;	Nie
potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania.	Nie

6. Założenia i ograniczenia



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W celu wyznaczenia liczebności populacji docelowej wykorzystano dane ze sprawozdań NFZ dotyczące liczby chorych leczonych w *Programie lekowym B.81* w latach 2017- 2020. Ponieważ dane te pokazują jedynie łączną liczbę chorych leczonych ruksolitynibem w danym roku, w rozdziale 2.5.2. opracowano model pozwalający oszacować liczbę nowych pacjentów w *Programie lekowym*. Natomiast udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatorów w poszczególnych scenariuszach analizy określono na podstawie opinii ekspertów-klinicystów.

Kategorie kosztowe, ich wyceny oraz modelowanie dawkowania produktu Inrebic® zaczerpnięto z *Analizy ekonomicznej*.

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1. Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie Inrebic® w związku z tym, że w chwili rozpoczęcia refundacji będzie on jedynym lekiem w swojej grupie limitowej. Podejście takie jest zgodne z zapisami *Ustawy o refundacji*.

Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 365,25 dni.

7. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu Inrebic® (fedratynib) do *Wykazu leków refundowanych* w ramach kategorii dostępności leki refundowane w ramach programu lekowego. Wpływ na system ochrony zdrowia określono w odniesieniu do następujących obszarów:

- populacyjnych (oszacowanie potencjału rynkowego leku oraz prognoza liczebności populacji, która prawdopodobnie skorzysta z leku w sytuacji jego sfinansowania);
- finansowych (analiza wpływu na budżet);
- organizacji udzielania świadczeń;
- etycznych i społecznych;

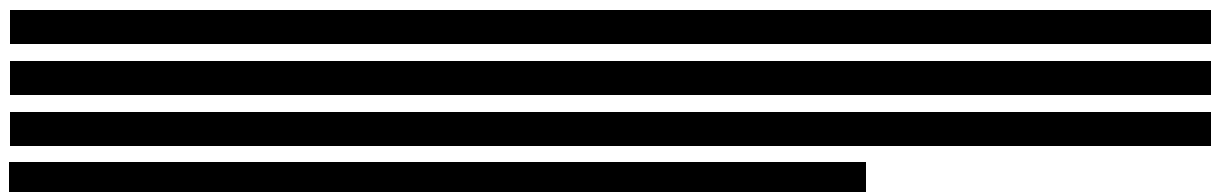
Populację docelową dla technologii wnioskowanej zdefiniowano zgodnie z przedłożonym wnioskiem refundacyjnym. Stanowią ją chorzy z pierwotnym włóknieniem szpiku (znanym także jako przewlekłe idiopatyczne włóknienie szpiku); chorzy z włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą; chorzy z włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorem kinazy janusowej (JAK) lub byli leczeni ruksolitynibem.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących ze sprawozdań NFZ dla programu lekowego B.81, publikacji Verstovsek 2015 i Verstovsek 2017. Z uwagi na zaobserwowany trend wzrostowy w liczbie chorych leczonych w programie lekowym B.81 wykonano prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych latach wcześniej zdefiniowanego horyzontu czasowego analizy.

Konstrukcja analizy wpływu na budżet objęła zestawienie ze sobą dwóch scenariuszy, w którym pierwszy zakłada brak refundacji, a drugi wprowadzenie do refundacji technologii wnioskowanej. Wynikiem analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy tymi scenariuszami wyrażona inkrementalnymi wydatkami płatnika publicznego oraz pacjenta. Analizę wykonano dla okresu dwóch lat, który stanowi horyzont czasowy analizy. Elementy analizy wpływu na budżet objęły: estymację populacji docelowej i udziałów rynkowych technologii wnioskowanej oraz analizę kosztową. Uwzględniono koszty leków, koszty przepisania i podania leków, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty leczenia wspomagającego, koszty leczenia paliatywnego.

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej. Cenę zbytu netto fedratynibu otrzymano od Wnioskodawcy.

Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne zostały określone zgodnie z metodyką zaproponowaną w *Wytycznych AOTMiT*.



Bezpośrednią konsekwencją decyzji refundacyjnej będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia chorych. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas mogli zastosować leczenie jedynie przy pomocy ruksolitynibu w przypadku chorych wcześniej nieleczonych JAK teraz będą mogli skorzystać również z alternatywnej terapii lekiem Inrebic®. Ponadto, lek Inrebic® będzie także dostępny do zastosowania w populacji chorych wcześniej leczonych RUX, w której obecnie nie ma jednolitej praktyki klinicznej i dedykowanego dla tej grupy chorych leczenia.

[REDACTED]

[REDACTED] W konsekwencji finansowanie leku Inrebic® zapewni chorym na mielofibrozę dostęp do skuteczniejszego niż dotychczas leczenia oraz wpłynie na poprawę ich jakości życia. Będzie się to jednak wiązało ze wzrostem wydatków po stronie płatnika publicznego.

[REDACTED]

Mając na uwadze racjonalizację środków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministerstwa Zdrowia oraz Narodowego Funduszu Zdrowia w zakresie refundacji leków, Zamawiający proponuje zawarcie umowy podziału ryzyka (RSS).

8. Załączniki

8.1. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że leku Inrebic® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania, zgodności wskazań i przeznaczeń oraz tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Fedratynib blokuje enzym kinazy z aktywnością przeciwko odmianie dzikiej oraz odmianie z mutacją aktywującą JAK2 oraz kinazie tyrozynowej podobnej do FLT3. Fedratynib zmniejsza zależną od JAK-2 fosforylację przekaźnika sygnału i STAT3/5 białek, hamuje rozmnażanie się złośliwych komórek *in vitro* oraz *in vivo*.

Mechanizm działania ruksolitynibu obecnie objętego refundacją w ramach programu lekowego B.81 polega na hamowaniu ścieżki sygnałowej JAK-STAT oraz rozmnażania się komórek w komórkowych modelach złośliwych nowotworów krwi zależnych od cytoklin, a także komórek Ba/F3 niezależnych od cytokin dzięki ekspresji zmutowanego białka JAK2V61, przy wartościach IC₅₀ wahających się od 80 do 320 nM.

Objęcie refundacją fedratynibu powinno nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Inrebic® do jednej z już istniejących grup limitowych gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

8.2. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 26.

Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	n/d
1.1.	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	TAK, rozdział 2.5.1.
1.2.	docelowej, wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 2.5.2.
1.3.	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	TAK, rozdział 2.5.3.
1.4.	w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.5.4.
2.	Oszacowanie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
2.1.	Aktualnych	TAK, rozdział 2.8.1.
2.2.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje	TAK, rozdział 2.8.1.
3.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.2.
3.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.2.
4.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.2.
4.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii,	TAK, rozdział 2.8.2.
5.	Oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.2.
5.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.2.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
6.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK, rozdział 2.8.2.
8.	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 2.7.
9.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 6.
9.1.	wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu	TAK, rozdział 6.
10.	Do analizy dołączono dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji oraz prognoz	TAK
11.	Oszacowań analizy oraz prognoz dokonano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet	TAK
12.	Oszacowań oraz prognoz w analizie dokonano w szczególności na podstawie rocznej liczebności populacji	TAK
12.1.	w analizie wpływu na budżet przedstawiono dodatkowy wariant, w którym oszacowania i prognozy uzyskano w oparciu o inne dane (w przypadku braku wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji)	obliczenia w analizie przeprowadzono na podstawie oszacowania liczebności populacji
13.	Oszacowania analizy oraz prognozy przedstawiono w następujących wariantach <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
13.1.	Wskazano dowody spełnienia wymagań, o których mowa: <ul style="list-style-type: none"> • w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej) • w art. 15 ust. 2. 15 ust. 3 pkt 2 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej) 	TAK, rozdział 8.1.

8.3. Liczba opakowań technologii wnioskowanej

Tabela 27.

Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku (w miesięcznych okresach)

Lp.	2021		2022		2023		2024	
	Q1	Q2	Q1	Q2	Q1	Q2	Q1	Q2
1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1	1	1	1
3	1	1	1	1	1	1	1	1
4	1	1	1	1	1	1	1	1
5	1	1	1	1	1	1	1	1
6	1	1	1	1	1	1	1	1
7	1	1	1	1	1	1	1	1
8	1	1	1	1	1	1	1	1
9	1	1	1	1	1	1	1	1
10	1	1	1	1	1	1	1	1
11	1	1	1	1	1	1	1	1
12	1	1	1	1	1	1	1	1
13	1	1	1	1	1	1	1	1
14	1	1	1	1	1	1	1	1
15	1	1	1	1	1	1	1	1
16	1	1	1	1	1	1	1	1
17	1	1	1	1	1	1	1	1
18	1	1	1	1	1	1	1	1
19	1	1	1	1	1	1	1	1
20	1	1	1	1	1	1	1	1

8.4. Pozostałe prognozowane wydatki budżetowe

Tabela 32.

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS dla populacji chorych wcześniej nieleczonych JAK

Tabela 33.

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS dla populacji chorych wcześniej leczonych RUX

Kategoria	2023		2024		2025	
	Wydatki	Przychody	Wydatki	Przychody	Wydatki	Przychody
Wszystkie choroby						
Wydatki	1000000	0	1000000	0	1000000	0
Przychody	0	0	0	0	0	0
Choroba 1						
Wydatki	500000	0	500000	0	500000	0
Przychody	0	0	0	0	0	0
Choroba 2						
Wydatki	500000	0	500000	0	500000	0
Przychody	0	0	0	0	0	0

Tabela 34.

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia RSS ogółem

Kategoria	2023		2024		2025	
	Wydatki	Przychody	Wydatki	Przychody	Wydatki	Przychody
Wszystkie choroby						
Wydatki	1000000	0	1000000	0	1000000	0
Przychody	0	0	0	0	0	0
Choroba 1						
Wydatki	500000	0	500000	0	500000	0
Przychody	0	0	0	0	0	0
Choroba 2						
Wydatki	500000	0	500000	0	500000	0
Przychody	0	0	0	0	0	0

Tabela 35.
Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia RSS dla populacji chorych wcześniej nieleczonych JAK

Tabela 36.
Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia RSS dla populacji chorych wcześniej leczonych RUX

9. Spis tabel

Tabela 1. Liczba chorych stanowiąca populację chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana.....	16
Tabela 2. Liczba chorych leczonych w ramach programu lekowego B.81.....	17
Tabela 3. Populacja docelowa, wskazana we wniosku.....	23
Tabela 4. Udziały w rynku w scenariuszu istniejącym.....	24
Tabela 5. Udziały w rynku w scenariuszu nowym.....	24
Tabela 6. Oszacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana.....	25
Tabela 7. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	26
Tabela 8. Charakterystyka cenowa leku Inrebic® 100 mg, 120 kapsułek.....	29
Tabela 9. Koszt fedratynibu w przeliczeniu na cykl modelowania w zależności od dawki dobowej.....	30
Tabela 10. Zestawienie kosztów jednostkowych w cyklu modelowania.....	31
Tabela 11. Koszty całkowite terapii z perspektywy płatnika publicznego w ujęciu miesięcznym.....	33
Tabela 12. Koszty całkowite terapii z perspektywy wspólnej w ujęciu miesięcznym.....	34
Tabela 13. Koszty fedratynibu w ujęciu miesięcznym.....	35
Tabela 14. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet.....	36
Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS ogółem.....	38

Tabela 16. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS dla populacji chorych wcześniej nieleczonych leczonych JAK.....	38
Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS dla populacji chorych wcześniej leczonych RUX	39
Tabela 18. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego z RSS.....	41
Tabela 19. Liczba chorych stanowiąca populację chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana.....	49
Tabela 20. Alternatywna populacja docelowa.....	50
Tabela 21. Alternatywne wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego z RSS.....	52
Tabela 22. Alternatywne wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS.....	52
Tabela 23. Alternatywne wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej z RSS	52
Tabela 24. Alternatywne wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia RSS.....	52
Tabela 25. Aspekty społeczne i etyczne.....	56
Tabela 26. Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	61
Tabela 27. Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku (w miesięcznych okresach)	63
Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej z uwzględnieniem RSS ogółem	64

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej z uwzględnieniem RSS dla populacji chorych wcześniej nieleczonych JAK.....	64
Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej z uwzględnieniem RSS dla populacji chorych wcześniej leczonych RUX.....	65
Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS ogółem	65
Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS dla populacji chorych wcześniej nieleczonych JAK.....	66
Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS dla populacji chorych wcześniej leczonych RUX	67
Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia RSS ogółem	67
Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia RSS dla populacji chorych wcześniej nieleczonych JAK.....	68
Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia RSS dla populacji chorych wcześniej leczonych RUX.....	68
Tabela 37. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego bez RSS.....	69
Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej z RSS	77
Tabela 39. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej bez RSS	85

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet	15
Rysunek 2. Model struktury <i>Programu lekowego</i> w latach 2017-2020	18
Rysunek 3. Czas do dyskontynuacji RUX w analizie wpływu na budżet	19
Rysunek 4. Oszacowanie liczby nowych chorych w <i>Programie lekowym</i> w latach 2017-2020	20
Rysunek 5. Prognoza liczebności populacji leczonej w ramach <i>Programu lekowego</i> po 2022 roku	21
Rysunek 6. Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia fedratynibem.	22
Rysunek 7. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego w wersji z RSS (PLN) ogółem.....	39
Rysunek 8. Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia fedratynibem przy alternatywnej wielkości populacji.	50

11. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza ekonomiczna	██████████ Inrebic® (fedratynib) w leczeniu dorosłych chorych z mielofibrozą pierwotną oraz mielofibrozą wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej – analiza kliniczna. <i>Analiza ekonomiczna</i> , MAHTA 2021
Al Ali 2020	Al-Ali H.K., Griesshammer M., Foltz L., i in., <i>Primary analysis of JUMP, a phase 3b, expanded-access study evaluating the safety and efficacy of ruxolitinib in patients with myelofibrosis, including those with low platelet counts</i> , Br J Haematol. 2020 Jun;189(5):888-903
Analiza kliniczna	██████████ i in., Inrebic® (fedratynib) w leczeniu dorosłych chorych z mielofibrozą pierwotną oraz mielofibrozą wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej – analiza kliniczna. <i>Analiza kliniczna</i> , MAHTA 2021
Analiza problemu decyzyjnego	██████████ Inrebic® (fedratynib) w leczeniu dorosłych chorych z mielofibrozą pierwotną oraz mielofibrozą wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej – analiza kliniczna. <i>Analiza problemu decyzyjnego</i> , MAHTA 2021
Cervantes 2013	Cervantes F., Vannucchi A.M., Kiladjian J.J., i in., <i>Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis.</i> , Blood. 2013 Dec 12;122(25):4047-53
ChPL Inrebic®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Inrebic®
Dane dostarczone przez Zamawiającego	Dane otrzymane przez Zamawiającego w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej.
Dane refundacyjne NFZ	NFZ, Komunikaty DGL, Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (01.2020-12.2020 r.), Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do marca 2021 r., Sprawozdanie NFZ za IV kwartał 2020 roku.
Kuykendall 2018	Kuykendall AT, Shah S, Talati C, i in., <i>Between a rux and a hard place: evaluating salvage treatment and outcomes in myelofibrosis after ruxolitinib discontinuation</i> . Ann Hematol. 2018 Mar;97(3):435-441. doi: 10.1007/s00277-017-3194-4. Epub 2017 Nov 30. PMID: 29189896.
Newberry 2017	Newberry KJ, Patel K, Masarova L, i in., <i>Clonal evolution and outcomes in myelofibrosis after ruxolitinib discontinuation</i> . Blood. 2017 Aug 31;130(9):1125-1131. doi: 10.1182/blood-2017-05-783225. Epub 2017 Jul 3. PMID: 28674026; PMCID: PMC5580275.
Palandri 2017	Palandri F, Palumbo G, Bonifacio M, et al. <i>Baseline factors associated with response to ruxolitinib: an independent study on 408 patients with myelofibrosis</i> . <i>Oncotarget</i> . 2017; 8(45):79073-86.
Moulard 2014	Moulard O., Mehta J., Fryzek J. I in. <i>Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union</i> . Eur J Haematol. 2014 Apr;92(4):289-97.
Palandri 2019	Palandri F, Breccia M, Bonifacio M, et al. <i>OUTCOME OF PATIENTS WITH MYELOFIBROSIS AFTER RUXOLITINIB DISCONTINUATION: ROLE OF DISEASE STATUS AND TREATMENT STRATEGIES IN 218 PATIENTS</i> . European Hematology Association. Amsterdam2019.
Palandri 2020	Palandri F, Breccia M, Bonifacio M, i in., <i>Life after ruxolitinib: Reasons for discontinuation, impact of disease phase, and outcomes in 218 patients with myelofibrosis</i> . Cancer. 2020 Mar 15;126(6):1243-1252. doi: 10.1002/cncr.32664. Epub 2019 Dec 20. PMID: 31860137.

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Verstovsek 2016	Verstovsek S, Gupta V, Gotlib JR, et al. A Pooled Overall Survival (OS) Analysis of 5-Year Data from the COMFORT-I and COMFORT-II Trials of Ruxolitinib for the Treatment of Myelofibrosis (MF). <i>Blood</i> . 2016; 128(22):3110-.
Verstovsek 2017	Verstovsek S, Gotlib J, Mesa RA, et al. Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses. <i>Journal of hematology & oncology</i> . 2017; 10(1):156.
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2021 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie chemioterapia	Zarządzenie Nr 91/2021/DGL Prezesa NFZ z dnia 14 maja 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie nr 96/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 27 maja 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 102/2021/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 czerwca 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
Tang 2019	Tang D., Taneja A., Rajora P., Patel R., Systematic literature review of the economic burden and cost of illness in patients with myelofibrosis. 61st American Society of Hematology Annual Meeting & Exposition (ASH). Orlando, USA. 7 – 10 December 2019
Harrison 2017	Harrison C.N., Schaap N., Vannucchi A.M., i in., <i>Janus kinase-2 inhibitor fedratynib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (JAKARTA-2): a single-arm, open-label, non-randomised, phase 2, multicentre study</i> , <i>Lancet Haematol</i> . 2017 Jul;4(7):e317-e324
Petruk 2020	Petruk, C., Mathias, J. The Myeloproliferative Neoplasm Landscape: A Patient's Eye View. <i>Adv Ther</i> 37, 2050–2070 (2020)

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Zapata-Mesina 2014	Mesina FZ, Castillo MRID, Caguioa PB, Baylon HG, Comia NSC, et al. (2015) Descriptive, Comparative Study of Filipino Myelofibrosis Patients: An Age-matched Comparison of Patients on Ruxolitinib vs. Best Available Therapy. J Hematol Thrombo Dis 2: 178