

Ruksolitynib (Jakavi®) w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem oraz wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, 2022

Autorzy

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

Wkład pracy

[REDACTED] aktualizacja analizy o dane kosztowe
[REDACTED] zbieranie danych wejściowych do analizy, opracowanie kalkulatora, analiza danych, raport końcowy, koncepcja analizy, formułowanie wniosków
[REDACTED] koncepcja analizy, kontrola wszystkich etapów
[REDACTED] kontrola wszystkich etapów

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Novartis Poland Sp. z o.o. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa
Tel: +48 22 375 48 88
Fax: +48 22 375 47 00
<https://www.novartis.pl>

Spis treści

Spis treści	3
Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	6
1 Cel analizy	7
2 Metodyka	8
2.1 Populacja	9
2.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	9
2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku	9
2.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana....	13
2.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	13
2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.....	14
2.2 Opis modelu	15
2.3 Perspektywa analizy	16
2.4 Horyzont czasowy analizy	16
2.5 Analizowane koszty	16
2.5.1 Koszt wnioskowanego leku	17
2.5.1.1 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku..	17
[REDAKTOWANE]	17
[REDAKTOWANE]	17
2.5.2 Koszt technologii opcjonalnych	18
2.5.3 Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia	21
2.5.4 Koszt upustu krwi.....	22
2.5.5 Koszt działań niepożądanych	22
2.5.6 Koszt zdarzeń sercowo-naczyniowych.....	22
2.6 Scenariusze analizy	24
2.6.1 Scenariusz istniejący.....	24
2.6.2 Scenariusze nowe	24
3 Wyniki	25
3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ	25
3.2 Wariant najbardziej prawdopodobny	25
3.3 Wariant minimalny	26
3.4 Wariant maksymalny	27
4 Ograniczenia i dyskusja.....	29
5 Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń	31
6 Wnioski	32

7	Aneks	33
7.1	Zgodność z minimalnymi wymaganiami.....	33
■	■.....	35
	Spis tabel	39
	Bibliografia	41

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BAT	najlepsza dostępna terapia (ang. <i>best supportive treatment</i>)
BIA	analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i>)
ChPL	charakterystyka produktu lekowego
DGL	Departament Gospodarki Lekami
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PL	program lekowy
RCT	randomizowane badanie z grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RESPONSE	akronim badania klinicznego ruksolitynibu w populacji ze splenomegalią
RESPONSE-2	akronim badania klinicznego ruksolitynibu w populacji bez splenomegalii
■	■

Streszczenie

Cel pracy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z refundacją preparatu Jakavi® (ruksolitynib) w ramach programu lekowego dla pacjentów z czerwienicą prawdziwą z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem oraz wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych.

Metody

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika w horyzoncie 2 kolejnych lat. Liczebność docelowej populacji szacowano w oparciu o opinie ekspertów klinicznych zebrane w ramach ankiety. W analizie uwzględniono koszty leków, monitorowania i diagnostyki, upustów krwi, leczenia działań niepożądanych, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący zakładający brak refundacji leku Jakavi® we wnioskowanej populacji, oraz scenariusze nowe (warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których założono refundację leku Jakavi® w ramach wnioskowanego programu lekowego. Poszczególne warianty różnią się roczną liczbą włączanych pacjentów. Koszty terapii oszacowano w oparciu o obwieszczenie MZ z dn. 21 czerwca 2022 oraz dane NFZ z marca 2022.

[Redacted text block]

Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski

[Redacted text block]

1 Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z refundacją preparatu Jakavi® (ruksolitynib) w ramach programu lekowego dla pacjentów z czerwienicą prawdziwą z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem oraz wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych.

W Tab. 1 przedstawiono cel analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem schematu PICO.

Tab. 1. Cel analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem schematu PICO.

Populacja (P)	Dorośli pacjenci z czerwienicą prawdziwą rozpoznaną zgodnie z kryteriami Światowej Organizacji Zdrowia oraz stanem sprawności 0 - 2 wg ECOG, u których występuje oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem wg kryteriów <i>European LeukemiaNet</i> oraz wysokie ryzyko powikłań zakrzepowych definiowane jako wiek >60 roku życia lub przebycie epizodu zakrzepowego w przeszłości.
Interwencja (I)	Ruksolitynib (Jakavi®)
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> • najlepsza dostępna terapia (ang. <i>best available therapy</i>, BAT) definiowana jako brak terapii lub dostępne leki stosowane w monoterapii lub terapii skojarzonej w leczeniu czerwienicy prawdziwej lub jej objawów, • IFN-α
Efekty (O)	<ul style="list-style-type: none"> • bezpośrednie koszty związane z wprowadzeniem preparatu na listę leków refundowanych w ramach programu lekowego, • wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych, • aspekty etyczne i społeczne
Perspektywa analizy	perspektywa płatnika publicznego
Horyzont czasowy analizy	2 lata
Porównywane scenariusze	scenariusz istniejący: aktualnie realizowany scenariusz nowy: po wprowadzeniu refundacji preparatu Jakavi® we wnioskowanym wskazaniu

2 Metodyka

W niniejszym rozdziale przedstawiono zestawienie tabelaryczne wartości i wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań dotyczących:

- rocznej liczebności populacji;
- rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (zwana dalej ustawą refundacyjną), lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy refundacyjnej;
- aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;
- dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, w tym minimalnych i maksymalnych wariantów dla tego oszacowania;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej.

W analizie zdefiniowano scenariusz istniejący oraz scenariusze nowe: najbardziej prawdopodobny oraz minimalny i maksymalny (Rozdział 2.6).

2.1 Populacja

2.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, produkt leczniczy Jakavi® zarejestrowany jest:

- w leczeniu włóknienia szpiku (ang. *Myelofibrosis*), tj. lek Jakavi® jest wskazany 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.
- w leczeniu czerwienicy prawdziwej (ang. *Polycythaemia vera*), tj. lek Jakavi® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem.

Liczebność populacji z mielofibrozą określono na podstawie danych NFZ. Ostatnie dane wskazują, że w programie lekowym dla mielofibrozy bierze udział 707 pacjentów.

Liczebność populacji z czerwienicą prawdziwą przyjęto za oszacowaniem populacji docelowej. Odstąpiono od szacowania na podstawie wskaźników epidemiologicznych z uwagi na niepewność danych.

Tab. 2. Liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Wskazanie	Liczebność populacji	Źródło
Mielofibroza	707	Uchwała 2022
████████████████████	██	████████████████████
██	██	

2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Jakavi® (ruksolitynib) brzmi: *leczenie dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem oraz wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych.*

Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku przeprowadzono w oparciu o wyniki ankiety wśród ekspertów klinicznych.

Decyzja o szacowaniu populacji docelowej na podstawie opinii ekspertów wynikała z:

- braku wiarygodnych danych epidemiologicznych dla Polski;
- znaczącej rozbieżności pomiędzy danymi z innych krajów.

Rozbieżność dotyczy zarówno danych o chorobowości i zapadalności jak i danych dotyczących odsetka pacjentów z opornością lub nietolerancją na hydroksymocznik.

Zgodnie z odnalezionymi danymi chorobowość czerwienicy prawdziwej szacowana jest w zakresie od 0,5 do 47/100 000 (Tab. 3) natomiast zapadalność w zakresie od 0,02 do 2,8/100 000 (Tab. 4). Spośród tych pacjentów od 10% do 40% wykazuje oporność lub nietolerancję hydroksymocznika. Szerokie zakresy powodują wysoką niepewność oszacowań na podstawie danych epidemiologicznych.

Tab. 3. Chorobowość czerwienicy prawdziwej.

Referencja	Przedział czasowy	Kraj/Region	Chorobowość
Johansson 2006	-	Zachodnia Europa, USA	30/100 000
RARECARE 2012	1995-2002	Europa	4,96/100 000
Moulard 2014 (przegląd literatury)	1950 - 2010	Europa	4,96/100 000 8,0/100 000 29,2/100 000 30/100 000
Titmarsh 2014 (przegląd literatury, metaanaliza)	1946 - 2012	Świat, Europa	0,49 - 46,88/100 000
LLS 2015	-	Świat	22/100 000
Orphanet 2020	-	Europa	30/100 000

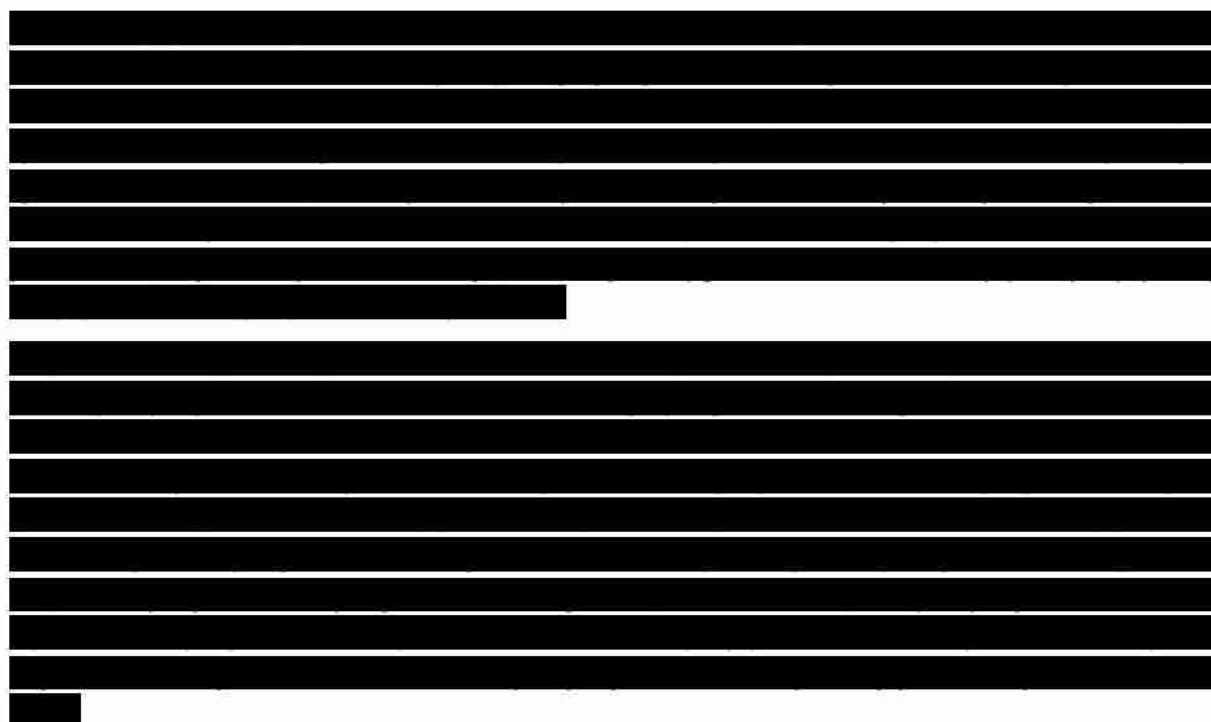
Tab. 4. Zapadalność na czerwienicę prawdziwą.

Referencja	Przedział czasowy	Kraj/Region	Zapadalność
Homenda 2003	1994-1998	Polska, powiat słupski	1,1/100 000
AOTMiT 2014a	-	Polska	2-3/100 000
AOTMiT 2014b	-	Polska	0,4-2,8/100 000
Moulard 2014 (przegląd literatury)	1950 - 2010	Europa	0,4 - 2,8/100 000
Titmarsh 2014 (przegląd literatury, metaanaliza)	1946 - 2012	Świat Europa	0,84/100 000 (95% CI: 0,70; 1,01) 1,05/100 000 (95% CI: 1,03; 1,07)
Sant 2010	2000-2002	Europa	1,53/100 000 (95% CI: 1,48; 1,58)
RARECARE 2012	1988-2002	Europa	0,5/100 000
Orphanet 2020	-	Europa	1,9/100 000
LLS 2015	-	Świat	2,8/100 000 mężczyźni 1,3/100 000 kobiety
Johansson 2006	-	Europa Zachodnia, Stany Zjednoczone	0,02-2,8/100 000

Tab. 5. Odsetek chorych z opornością lub nietolerancją hydroksymocznika w populacji pacjentów z czerwienicą prawdziwą.

Publikacja	Wielkość populacji	Liczba pacjentów (odsetek)			
		Oporność	Nietolerancja	Oporność lub nietolerancja	Oporność i nietolerancja
Alvarez-Larrán 2017*	533	-	-	51 (10,0%)	-
Alvarez-Larrán 2012*	261	30 (11,5%)	33 (12,6%)	57 (21,8%)	6 (2,29%)
Alvarez-Larrán 2016*	888	-	-	137 (15,4%)	-
Demuyneck 2019 (ELNo)*	106	5 (4,7%)	17 (16,0%)	22 (20,7%)	-
Demuyneck 2019 (ELNm)**	106	25 (23,6%)	17 (16,0%)	42 (39,6%)	-

*kryteria ELN (European Leukemia Net); **zmodyfikowane kryteria (European Leukemia Net)



[REDACTED]

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

[REDACTED]

Podsumowanie przyjętej liczby włączonych pacjentów do wnioskowanego programu lekowego zamieszczono w [REDACTED], natomiast podsumowanie oszacowanej na tej podstawie liczby populacji docelowej w [REDACTED].

[REDACTED]

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

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

2.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Obecnie lek Jakavi® jest refundowany w ramach PL B.81 dla pacjentów z mielofibrozą. Stosowanie tego leku poza refundowanym wskazaniem w Polsce jest ograniczone z uwagi na wysoki koszt terapii. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana oszacowano na podstawie danych sprawozdawczych NFZ dla PL B.81 (Uchwała 2022).

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

2.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją oszacowano na podstawie:

- oszacowanej liczebności populacji docelowej

- oraz krzywej przeżycia dla czasu utrzymywania się na leczeniu ruksolitynibem w badaniu RESPONSE (populacja ze splenomegalią) i RESPONSE-2 (populacja bez splenomegalii).

Oszacowanie populacji docelowej zamieszczono w rozdziale 2.1.2.

Wykorzystano krzywą przeżycia dla czasu na leczeniu z modelu ekonomicznego (model ekonomiczny arkusz „Time on treatment” zakres AP14:AQ39). Szczegóły wyznaczenia krzywej i przyjęte założenia opisano w analizie ekonomicznej (AE 2022). Założono, że udział pacjentów ze splenomegalią w populacji wynosi 24,5% (Alvarez-Larran 2012, patrz opis w rozdziale 2.2).



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



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

2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji przedstawione w rozdziałach 2.1.1-2.1.4 zestawiono w tabeli poniżej.

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

2.2 Opis modelu

Założono stopniowe włączanie pacjentów do programu lekowego. W tym celu oszacowano stałą miesięczną liczbę włączanych pacjentów dla I i dla II roku. Założono, że miesięczna liczba włączanych pacjentów jest stała z uwagi na możliwości realizacji kontraktów przez świadczeniodawców mających podpisane umowy z NFZ.

Aby oszacować liczebność populacji docelowej w kolejnych miesiącach wykorzystano krzywą przeżycia całkowitego. Wykorzystano krzywą dla subpopulacji ze splenomegalią (według badania RESPONSE) oraz krzywą dla subpopulacji bez splenomegalii (według badania RESPONSE-2) z modelu ekonomicznego (model ekonomiczny Arkusz OS_RESPONSE zakres BW16:BX41 i arkusz OS_RESPONSE-2 zakres AT14:AU39). Szczegółowe informacje dotyczące

sposobu wyznaczenia krzywej i przyjętych założeń zamieszczono w analizie ekonomicznej (AE 2022). Założono, że udział pacjentów ze splenomegalią będzie wynosił 24,5%. Dane pochodzą z analizy przeprowadzonej w badaniu Alvarez-Larran 2012. Badanie to obejmowało 5 ośrodków z Hiszpanii (Europa), a palpacyjna ocena występowania splenomegalii dotyczyła 257 pacjentów. Dane z innych badań wskazują na konserwatywność przyjętego założenia. Tylko w badaniu z USA (REVEAL) stwierdzono niższy odsetek pacjentów ze splenomegalią potwierdzoną palpacyjnie.

Tab. 13. Odnalezione badania w populacji pacjentów z czerwienicą prawdziwą dot. rozpoznania splenomegalii.

Badanie	Odsetek	Sposób badania splenomegalii	N
Marchioli 2013	42%	brak danych	358
Alvarez-Larran 2012	24,50%	badana palpacyjnie	257
Grunwald 2020 (REVEAL)	18,60%	badana palpacyjnie	973
van der Ree-Pellikaan 2019	37%	brak danych	150
Yacoub 2019	44%	badana palpacyjnie	50

2.3 Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

2.4 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont obserwacji. Przyjęty horyzont analizy wynika z czasu obowiązywania decyzji refundacyjnej. Mając na uwadze termin przygotowania analizy i czas konieczny na przeprowadzenie postępowania administracyjnego dotyczącego wniosku o refundację, horyzont czasowy obejmuje lata 2023-2024.

2.5 Analizowane koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- wnioskowanego leku
- technologii opcjonalnych
- diagnostyki i monitorowania leczenia
- pozostałe koszty:
 - upustów krwi
 - leczenia działań niepożądanych
 - leczenia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

2.5.1 Koszt wnioskowanego leku

2.5.1.1 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku

Wnioskodawca wnioskuje o refundację dodatkowego wskazania, tj. objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego. Warunki refundacyjne dla nowego wskazania są tożsame z warunkami dla obecnie refundowanego wskazania.

Ponadto wnioskodawca wnioskuje o refundację dodatkowego opakowania leku, które umożliwia wygodniejsze dopasowanie dawki leku dla pacjenta.

[Redacted text block]

Lek	Cena zbytu netto [zł]	Cena urzędowa [zł]	Cena hurtowa [zł]	[Redacted]	[Redacted]
Jakavi®, tabl., 5 mg, 56 tab.	6 028,13	6 510,38	6 835,90	[Redacted]	[Redacted]
Jakavi®, tabl., 10 mg, 56 tab.	12 056,25	13 020,75	13 671,79	[Redacted]	[Redacted]
Jakavi®, tabl., 15 mg, 56 tab.	12 056,25	13 020,75	13 671,79	[Redacted]	[Redacted]
Jakavi®, tabl., 20 mg, 56 tab.	12 056,25	13 020,75	13 671,79	[Redacted]	[Redacted]

Intensywność dawki określono w ten sam sposób jak w analizie ekonomicznej. Odsetek pacjentów stosujących określone dawki pochodziła z badania RESPONSE.

[REDACTED]

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

2.5.2 Koszt technologii opcjonalnych

Zgodnie z informacjami od ekspertów klinicznych w ramach BAT w Polsce są stosowane następujące leki:

- hydroksymocznik;
- pegylowany interferon alfa-2a;
- anagrelid;
- busulfan;
- fosfor radioaktywny.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Hydroksymocznik

Koszt terapii hydroksymocznikiem oszacowano w oparciu o koszt mg leku na podstawie najnowszego sprawozdania NFZ (NFZ 2022, dane za marzec 2022). Średnią dawkę oszacowano jako wartość środkową zakresu (0,5-2 g/dzień) podanego w wytycznych klinicznych PTOK 2020.

Tab. 17. Koszt i dawka hydroksymocznika (według NFZ 2022 i PTOK 2020).

Koszt mg leku [zł]	Średnia dawka leku [mg]
0,001338949	1 250

Pegylowany interferon alfa-2a

Pegylowany interferon alfa-2a jest refundowany dla pacjentów z czerwienicą prawdziwą w ramach chemioterapii jako jedyny z interferonów alfa. Ponadto pegylowany interferon alfa-2a jest refundowany w innym wskazaniu w ramach programu lekowego. Cena zbytu netto oraz limit nie różnią się między oboma sposobami refundacji (MZ 2022). Przetargi nie precyzują, czy leki będą wykorzystywane w ramach programu lekowego czy chemioterapii (IHIT 2021). Nie są dostępne dane o liczbie zrefundowanych jednostek leku w ramach katalogu chemioterapii. Stąd też w szacowaniu kosztu leku brano pod uwagę dane z obwieszczenia MZ oraz dane DGL o kwocie refundacji w ramach programów lekowych (DGL 2021) i liczbie zrefundowanych jednostek leku w ramach programów lekowych (Uchwała 2022). Dane

uwzględnione w niniejszej analizie zamieszczono w Tab. 19. Zgodnie z wytycznymi stosuje się dawki w zakresie od 45 do 180 µg raz na tydzień (PTOK 2020). Dane z rejestru wskazują, że najczęściej stosowaną dawką jest 90 µg/tydzień (Lindgren 2018). Koszt pojedynczej dawki 90 µg/tydzień oszacowano na podstawie danych z obwieszczenia MZ, choć dane NFZ o refundacji w PL wskazują na niższy koszt leku za µg. Nie ma jednak potwierdzenia, że taka cena będzie obowiązywała również w refundacji w ramach chemioterapii, stąd zdecydowano się uwzględnić ceny zamieszczone w obwieszczeniu MZ (Tab. 19).

Tab. 18. Koszt peginterferonu alfa-2a zgodnie z obwieszczeniem MZ (MZ 2022).

Lek	Limit [zł]	Koszt jednostki (µg) według obwieszczenia [zł]
Pegasys, 135 µg/0,5 ml, 0,5 ml, 1 ampułkostrzykawka	561,53	4,1595
Pegasys, 180 µg/0,5 ml, 0,5 ml, 1 ampułkostrzykawka	743,39	4,1299
Pegasys, 90 µg/0,5 ml, 0,5 ml, 1 ampułkostrzykawka	365,74	4,0638

Tab. 19. Koszt peginterferonu alfa-2a według danych DGL 2021 i Uchwała 2022.

Lek	Koszt leków w PL w 2021 [zł]	Liczba zrefundowanych jednostek (µg)	Koszt jednostki (µg) według danych NFZ [zł]	Koszt 90 µg [zł]
Pegasys, 135 µg/0,5 ml, 0,5 ml, 1 ampułkostrzykawka	41 548,57	-	-	-
Pegasys, 180 µg/0,5 ml, 0,5 ml, 1 ampułkostrzykawka	714 079,22	-	-	-
Pegasys, 90 µg/0,5 ml, 0,5 ml, 1 ampułkostrzykawka	3 547,80	-	-	-
SUMA	759 176	1 206 699,5	0,6291	56,62

Anagrelid

Anagrelid jest refundowany w ramach katalogu chemioterapii. Koszt leku oszacowano na podstawie najnowszego sprawozdania NFZ (NFZ 2022, dane za marzec 2022). Średnią dawkę oszacowano jako wartość środkową zakresu (1-3 mg/dzień) podanego w ChPL leku Thromboreductin zawierającego anagrelid (ChPL Thromboreductin).

Tab. 20. Koszt i dawka anagrelidu (według NFZ 2022 i ChPL Thromboreductin).

Koszt mg leku [zł]	Średnia dawka leku [mg]
5,5113440846	2

Busulfan

Eksperti wskazali, że niektórzy pacjenci są leczeni busulfanem. Dawkę dzienną busulfanu określono na podstawie danych z badania Alvarez-Larran 2014. Koszt busulfanu określono na podstawie danych z obwieszczenia MZ (MZ 2022).

Tab. 21. Koszt i dawka busulfanu (według MZ 2022 i Alvarez-Larran 2014).

Koszt mg leku [zł]	Średnia dawka leku [mg]
4,23	2

Fosfor radioaktywny

Fosfor radioaktywny nie jest w Polsce finansowany. W związku z tym nie oszacowano kosztów terapii fosforem radioaktywnym z perspektywy NFZ.

2.5.3 Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia

Pacjent leczony ruksolitynibem będzie odbywał porady ambulatoryjne w ramach programu lekowego związane z kontrolą leczenia. Przyjęto, że koszt diagnostyki w zaproponowanym programie lekowym będzie taki sam jak w przypadku programu lekowego dla mielofibrozy (B.81). Takie założenie przyjęto po przeanalizowaniu zapisów obu programów lekowych oraz ChPL leku Jakavi®. Zgodnie z zapisami ChPL przebieg leczenia ruksolitynibem jest kontrolowany w podobny sposób bez względu na wskazanie.

Liczbę porad ambulatoryjnych w programie lekowym określono na podstawie zapisów proponowanego programu lekowego. Zgodnie z propozycją: „Morfologia krwi z rozmazem + ocena funkcji wątroby i nerek po 4 tygodniach od włączenia leku, następnie co 8-12 tygodni w zależności od wskazań klinicznych”.

Przyjęto, że pierwsza porada jest wykonywana po 4 tygodniach leczenia, a kolejne co 10 tygodni.

Tab. 22. Koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym (za Zarządzeniem 71/2022/DGL).

Nazwa świadczenia	Koszt świadczenia [zł]
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16
Diagnostyka w programie leczenia mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej - 1 rok terapii	790,00
Diagnostyka w programie leczenia mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej - 2 i kolejny rok terapii	195,00

[REDAKTOWANE]	
[REDAKTOWANE]	
[REDAKTOWANE]	
[REDAKTOWANE]	
[REDAKTOWANE]	
[REDAKTOWANE]	

Tab. 23. Koszt porady ambulatoryjnej według Zarządzenia 72/2022/DGL.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt świadczenia [zł]*
5.08.05.0000173	podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	181,00
5.08.05.0000008	okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40

* 1 punkt = 1 zł

2.5.4 Koszt upustu krwi

Koszt procedury upustu krwi oszacowano jako koszt procedury wenesekcja.

Prawdopodobieństwo wystąpienia konieczności wykonania procedury określono na podstawie wyników badania klinicznego RESPONSE.

Tab. 24. Częstość upustów krwi na podstawie danych z badania RESPONSE.

Ramię	Odsetek pacjentów wymagających upustu krwi	Częstość upustów krwi u pacjenta (tygodnie 8-32)	Czas obserwacji (dni)	Częstość na cykl na pacjenta wymagającego upustów krwi	Częstość na cykl
Ruksolitynib	20,0%	1,64	175	0,285	0,06
BAT	62,5%	2,09	175	0,364	0,23

Tab. 25. Koszt świadczenia ambulatoryjnego pozwalającego na upust krwi według Zarządzenia 129/2021/DSOZ.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt świadczenia [zł]*
5.31.00.0000057	Wenesekcja	324,00

* 1 punkt = 1 zł

2.5.5 Koszt działań niepożądanych

Miesięczny koszt leczenia działań niepożądanych przyjęto za oszacowaniem w modelu ekonomicznym. Szczegóły oszacowania zawiera analiza ekonomiczna (AE 2022).

Tab. 26. Koszt leczenia działań niepożądanych w zależności od stosowanego leczenia (AE 2022).

Leczenie	Koszt działań niepożądanych [zł/miesiąc]
Ruksolitynib	36,75
BAT	29,82

2.5.6 Koszt zdarzeń sercowo-naczyniowych

Koszty zdarzeń zakrzepowo-zatorowych oszacowano biorąc pod uwagę koszty hospitalizacji związane z wystąpieniem tych zdarzeń. Koszt hospitalizacji określono na podstawie danych statystyki NFZ dla JGP (JGP 2020). Nie uwzględniono dodatkowych kosztów związanych ze

zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi, kosztów późniejszej opieki ambulatoryjnej, kosztów leczenia ewentualnych powikłań tych zdarzeń. Takie podejście jest konserwatywne biorąc pod uwagę, że częstość zdarzeń jest większa w ramieniu komparatora. Założono, równy udział poszczególnych zdarzeń, tj. udaru mózgu, zawału serca, zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej z uwagi na brak szczegółowych danych z badań ruksolitynibu o charakterze zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Oszacowany koszt leczenia zdarzenia zakrzepowo-zatorowego wyniósł 6 777,19 zł (Tab. 27).

Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia określono na podstawie wyników badania klinicznego RESPONSE (Tab. 26).

Tab. 27. Koszt zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

JGP	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji	Udział w hospitalizacji
Udar/niedokrwienie mózgu			
A48 KOMPLEKSOWE LECZENIE UDARÓW MÓZGU > 7 DNI W ODDZIALE UDAROWYM	54 516	11 392,60	53%
A49 UDAR MÓZGU - LECZENIE > 3 DNI	12 846	6 063,61	12%
A50 UDAR MÓZGU - LECZENIE	12 536	5 748,75	12%
A46 PRZEMIJAJĄCE NIEDOKRWIENIE MÓZGU	7 437	2 219,21	7%
A47 PRZEMIJAJĄCE NIEDOKRWIENIE MÓZGU - ROZSZERZONA DIAGNOSTYKA	15 754	4 194,59	15%
Średnia udar/niedokrwienie mózgu	-	8 280,46	100%
Zawał serca†			
E10 OZW - DIAGNOSTYKA INWAZYJNA	9 056	5 327,16	12%
E11 OZW - LECZENIE INWAZYJNE DWUETAPOWE > 3 DNI	10 663	18 085,22	15%
E15 OZW - LECZENIE INWAZYJNE > 7 DNI Z PW	3 196	17 040,28	4%
E16 OZW > 69 R.Ż. LUB Z PW	8 240	3 359,58	11%
E12G OZW - LECZENIE INWAZYJNE	38 091	11 940,57	52%
E17G OZW - LECZENIE ZACHOWAWCZE	4 042	2 626,33	6%
Średnia zawał serca†	-	10 761,28	100%
Zakrzepica żył głębokich			
E55 ZAKRZEPICA ŻYL GŁĘBOKICH	-	2 732,46	-
Zatorowość płucna			
D16 ZATOR PŁUCNY	-	5 334,56	-
Średni koszt zdarzenia zakrzepowo-zatorowego	-	6 777,19	Uwaga pod tabelą*

* Założono, równy udział poszczególnych zdarzeń, tj. udaru mózgu, zawału serca, zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej z uwagi na brak szczegółowych danych z badań ruksolitynibu o charakterze zdarzeń zakrzepowo-zatorowych; † obliczono średnią ważoną dla tych zdarzeń, waga została oszacowana na podstawie liczby hospitalizacji w 2020 roku.

Tab. 28. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego (RESPONSE).

Leczenie	Miesięczne prawdopodobieństwo zdarzenia sercowo-naczyniowego
Ruksolitynib	0,0009995
BAT	0,006810039

2.6 Scenariusze analizy

2.6.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący odpowiada ilościowej prognozie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.

W scenariuszu istniejącym osoby z populacji docelowej są leczone BAT, co wiąże się z generowaniem kosztów leków, monitorowania leczenia, upustów krwi, leczenia działań niepożądanych BAT oraz leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

2.6.2 Scenariusze nowe

Warianty scenariusza nowego odpowiadają ilościowej prognozie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.

W scenariuszu nowym założono, że pacjenci populacji docelowej będą stopniowo włączani do programu lekowego. Wyznaczono średnią miesięczną liczbę pacjentów kwalifikowanych do programu lekowego dla I i II roku analizy.

Scenariusz nowy podobnie jak scenariusz istniejący analizowano w 3 wariantach:

- najbardziej prawdopodobnym,
- minimalnym,
- maksymalnym.

Warianty różniły się liczebnością populacji docelowej (■■■■■).

■■■■■

■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■

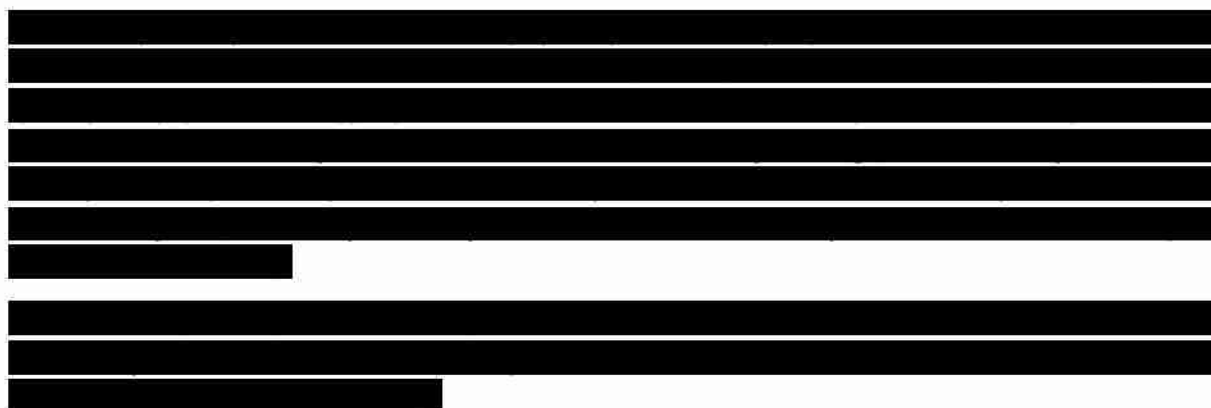
3 Wyniki

3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ

Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku są tożsame z kosztami obliczonymi dla scenariusza istniejącego (patrz rozdział 3.2).

Obecnie lek Jakavi® dla pacjentów z czerwienicą prawdziwą nie jest refundowany.

3.2 Wariant najbardziej prawdopodobny

The table content is completely redacted with black bars. It appears to be a table with multiple rows and columns, but the specific data is not visible.

Szczegółowe wyniki analizy zamieszczono w [REDACTED].

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

3.3 Wariant minimalny

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowe wyniki analizy zamieszczono w [REDACTED].

[Redacted header]

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

3.4 Wariant maksymalny

[Redacted text block]

Szczegółowe wyniki analizy zamieszczono w [Redacted].

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

4 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet NFZ związanego z refundacją preparatu Jakavi® w leczeniu dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą rozpoznaną zgodnie z kryteriami Światowej Organizacji Zdrowia oraz stanem sprawności 0 - 2 wg ECOG, u których występuje oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem wg kryteriów European LeukemiaNet oraz wysokie ryzyko powikłań zakrzepowych definiowane jako wiek >60 roku życia lub przebycie epizodu zakrzepowego w przeszłości. Analizę kosztów terapii lekiem Jakavi® przeprowadzono na tle kosztów terapii najlepszej dostępnej terapii (BAT).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika w horyzoncie 2 kolejnych lat. W analizie uwzględniono koszty leków, monitorowania i diagnostyki, leczenia działań niepożądanych, upustów krwi, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym założono utrzymanie braku refundacji leku Jakavi®, oraz scenariusze nowe (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których założono refundację leku Jakavi®.

Definicje poszczególnych scenariuszy różnią się roczną liczbą pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego. Koszty terapii ruksolitynibem i BAT szacowano w oparciu o obwieszczenie MZ z dn. 21.06.2022 oraz aktualne dane NFZ (marzec 2022).

[Redacted content]

Ograniczeniem analizy jest brak wiarygodnych danych epidemiologicznych dla wnioskowanego wskazania. Z uwagi na to ograniczenie podjęto decyzję o przeprowadzeniu ankiety wśród ekspertów klinicznych, którzy zajmują się leczeniem pacjentów z nowotworami hematologicznymi. [Redacted content]

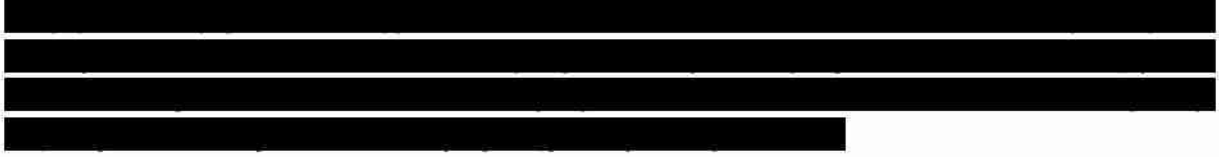
W analizie wykorzystano dane dotyczące przeżycia całkowitego z badania RESPONSE. W badaniu RESPONSE-2 (populacja bez splenomegalii) nie zarejestrowano zgonów w ramieniu

ruksolitynibu do 80 tygodnia badania. Stąd też do określenia wpływu efektu leczenia ruksolitynibem na przeżycie całkowite w tej grupie chorych wykorzystano dane z badania RESPONSE (populacja ze splenomegalią). Nie jest to duże ograniczenie analizy biorąc pod uwagę relatywnie krótki horyzont czasowy analizy wpływu na budżet.

5 Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń

Nie zidentyfikowano żadnego istotnego wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla omawianej technologii na aspekty etyczne, społeczne, prawne a także organizację udzielania świadczeń.

6 Wnioski



7 Aneks

7.1 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 33. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.).

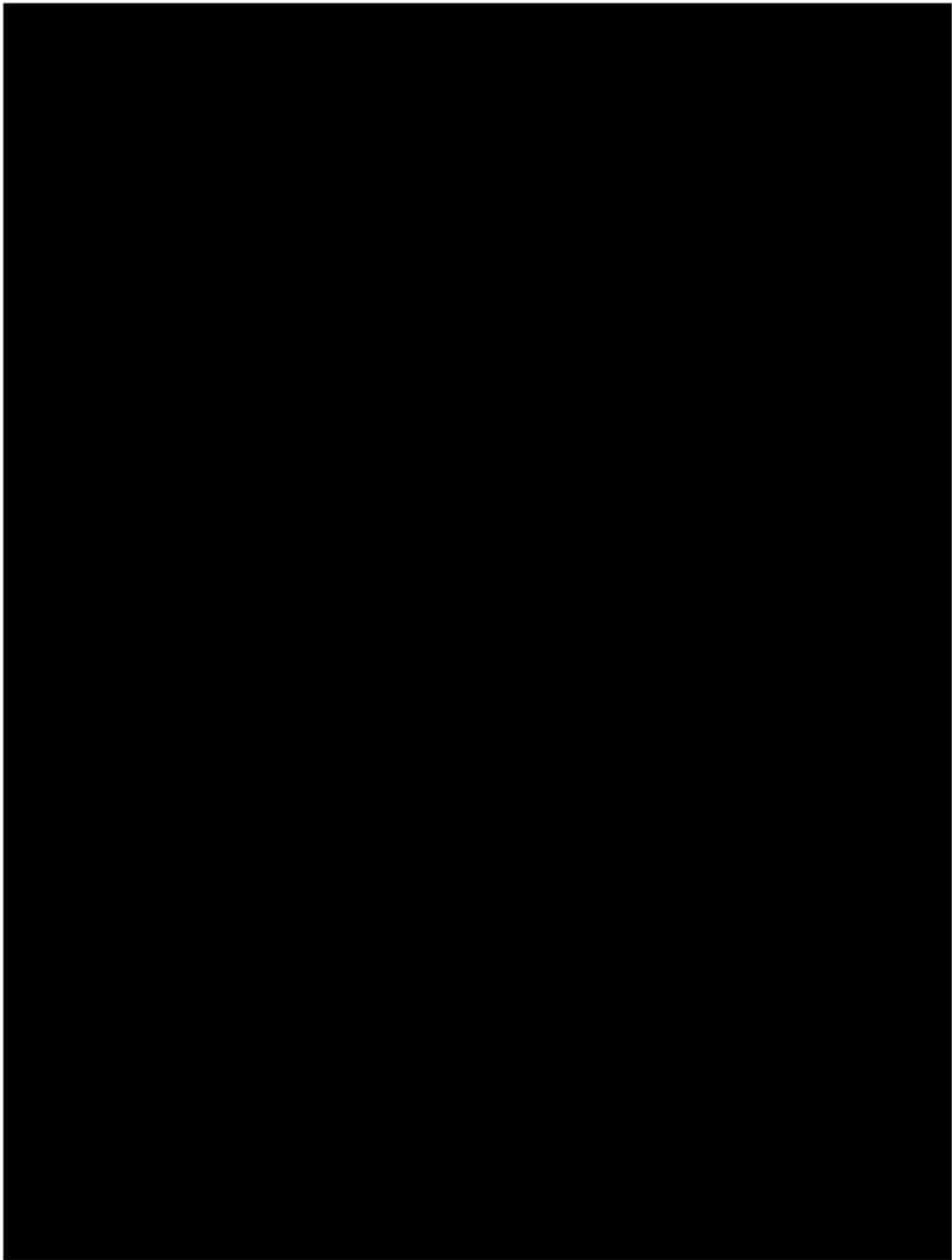
Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane o cenach z Obwieszczenia MZ z dnia 21 czerwca 2022 r.
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie rocznej liczebności populacji: <ul style="list-style-type: none"> ○ obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana; ○ docelowej, wskazanej we wniosku; ○ w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana; 	Rozdział 2.1.1
	Rozdział 2.1.2
	Rozdział 2.1.3
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...); 	Rozdział 2.1.4
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje; 	Rozdział 3.1
<ul style="list-style-type: none"> • ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...); 	Rozdział 3.2
<ul style="list-style-type: none"> • ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...); 	Rozdział 3.2
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...); 	Rozdział 3.2
<ul style="list-style-type: none"> • minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...); 	Wariant minimalny rozdział 3.3 Wariant maksymalny rozdział 3.4
<ul style="list-style-type: none"> • zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...); 	Rozdział 2
<ul style="list-style-type: none"> • wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu; 	Rozdział 2.5.1.1
<ul style="list-style-type: none"> • dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...). 	Dokument załączono
§ 6.2 Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym; Rozdział 2.4
§ 6.3 Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, przeprowadzono na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2.

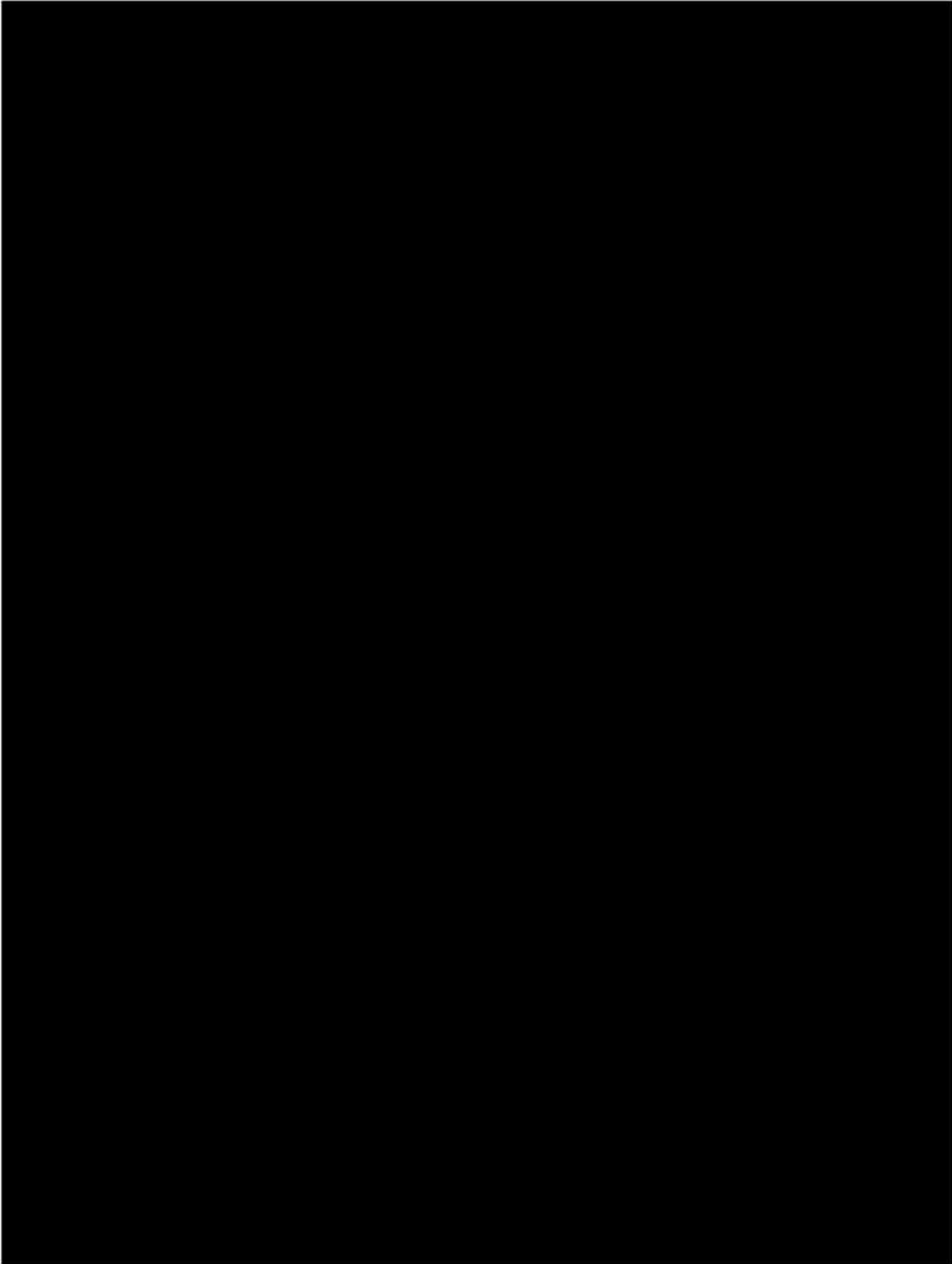
§ 6.4 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
<ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka; 	Wykonano
<ul style="list-style-type: none"> bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	
§ 6.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Nie dotyczy
§ 6.6 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	Nie dotyczy
§ 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; 	Bibliografia
<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. 	

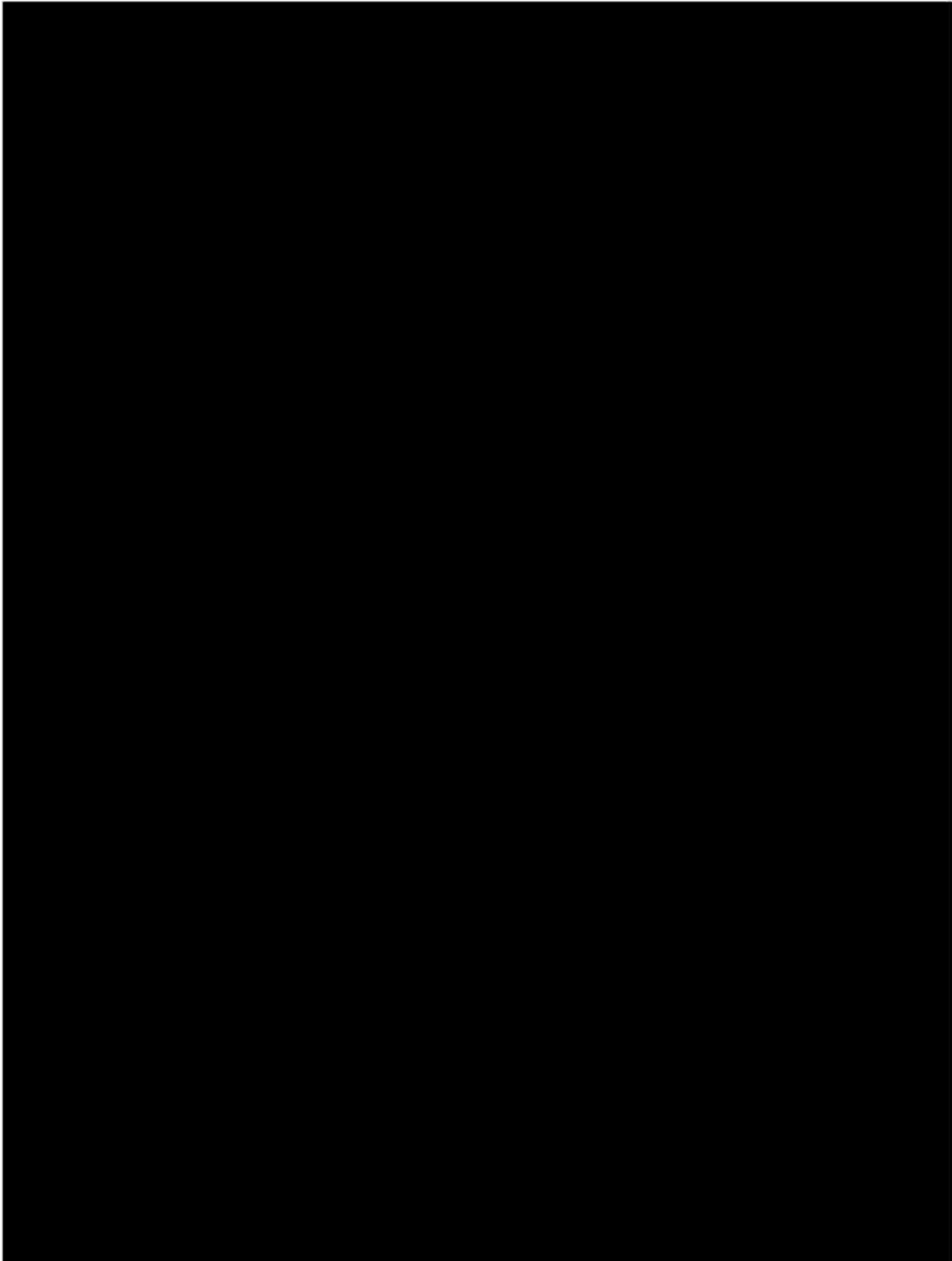
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]







Spis tabel

Tab. 1. Cel analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem schematu PICO.	7
Tab. 2. Liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	9
Tab. 3. Chorobowość czerwienicy prawdziwej.	10
Tab. 4. Zapadalność na czerwienicę prawdziwą.....	10
Tab. 5. Odsetek chorych z opornością lub nietolerancją hydroksymocznika w populacji pacjentów z czerwienicą prawdziwą.	11
[REDACTED]	12
[REDACTED]	12
[REDACTED]	13
Tab. 9. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	13
[REDACTED]	14
[REDACTED]	14
[REDACTED]	15
Tab. 13. Odnalezione badania w populacji pacjentów z czerwienicą prawdziwą dot. rozpowszechnienia splenomegalii.....	16
[REDACTED]	17
[REDACTED]	18
[REDACTED]	19
Tab. 17. Koszt i dawka hydroksymocznika (według NFZ 2022 i PTOK 2020).	19
Tab. 18. Koszt peginterferonu alfa-2a zgodnie z obwieszczeniem MZ (MZ 2022).....	20
Tab. 19. Koszt peginterferonu alfa-2a według danych DGL 2021 i Uchwała 2022.....	20
Tab. 20. Koszt i dawka anagrelidu (według NFZ 2022 i ChPL Thromboreductin).	20
Tab. 21. Koszt i dawka busulfanu (według MZ 2022 i Alvarez-Larran 2014).....	21
Tab. 22. Koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym (za Zarządzeniem 71/2022/DGL).	21
Tab. 23. Koszt porady ambulatoryjnej według Zarządzenia 72/2022/DGL.	22
Tab. 24. Częstość upustów krwi na podstawie danych z badania RESPONSE.	22
Tab. 25. Koszt świadczenia ambulatoryjnego pozwalającego na upust krwi według Zarządzenia 129/2021/DSOZ.....	22
Tab. 26. Koszt leczenia działań niepożądanych w zależności od stosowanego leczenia (AE 2022).....	22

Tab. 27. Koszt zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.	23
Tab. 28. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego (RESPONSE).	23
.....	24
.....	26
.....	27
.....	28
Tab. 33. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.).....	33

Bibliografia

- Alvarez-Larran 2012
Alvarez-Larrán A, Pereira A, Cervantes F, Arellano-Rodrigo E, Hernández-Boluda JC, Ferrer-Marín F, Angona A, Gómez M, Muiña B, Guillén H, Teruel A, Bellosillo B, Burgaleta C, Vicente V, Besses C. Assessment and prognostic value of the European LeukemiaNet criteria for clinicohematologic response, resistance, and intolerance to hydroxyurea in polycythemia vera. *Blood*. 2012 Feb 9;119(6):1363-9.
- Alvarez-Larran 2014
Alvarez-Larrán A, Martínez-Avilés L, Hernández-Boluda JC, Ferrer-Marín F, Antelo ML, Burgaleta C, Mata MI, Xicoy B, Martínez-Trillos A, Gómez-Casares MT, Durán MA, Marcote B, Ancochea A, Senín A, Angona A, Gómez M, Vicente V, Cervantes F, Bellosillo B, Besses C. Busulfan in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia refractory or intolerant to hydroxyurea. *Ann Hematol*. 2014 Dec;93(12):2037-43.
- Alvarez-Larran 2016
Alvarez-Larrán A, Kerguelen A, Hernández-Boluda JC, Pérez-Encinas M, Ferrer-Marín F, Báñez A, Martínez-López J, Cuevas B, Mata MI, García-Gutiérrez V, Aragües P, Montesdeoca S, Burgaleta C, Caballero G, Hernández-Rivas JA, Durán MA, Gómez-Casares MT, Besses C; Grupo Español de Enfermedades Mieloproliferativas Filadelfia Negativas (GEMFIN). Frequency and prognostic value of resistance/intolerance to hydroxycarbamide in 890 patients with polycythaemia vera. *Br J Haematol*. 2016 Mar;172(5):786-93.
- Alvarez-Larran 2017
Alvarez-Larrán A, Pérez-Encinas M, Ferrer-Marín F, Hernández-Boluda JC, Ramírez MJ, Martínez-López J, Magro E, Cruz Y, Mata MI, Aragües P, Fox ML, Cuevas B, Montesdeoca S, Hernández-Rivas JA, García-Gutiérrez V, Gómez-Casares MT, Steegmann JL, Durán MA, Gómez M, Kerguelen A, Báñez A, García MC, Boqué C, Raya JM, Martínez C, Albors M, García F, Burgaleta C, Besses C; Grupo Español de Neoplasias Mieloproliferativas Filadelfia Negativas. Risk of thrombosis according to need of phlebotomies in patients with polycythemia vera treated with hydroxyurea. *Haematologica*. 2017 Jan;102(1):103-109.
- AOTM 2009
Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2.1, 2009
- AOTMiT 2014a
Raport AOTM RK-431-3/2014. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/278/RPT/AOTM_RK_431_3_2014_Peginterferon_a2a_czerwienica.pdf [dostęp: 2021.09.22].
- AOTMiT 2014b
AWA Jakavi® (ruksolitynib) AOTM-RK-4351-2/2014. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/047/AWA/4351_2_AWA_Jakavi_ruksolitynib_140430.pdf [dostęp: 2021.09.22].
- AOTMiT 2016
Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016
- ChPL Thromboreductin
Charakterystyka produktu leczniczego Thromboreductin zawierającego anagrelid. http://chpl.com.pl/data_files/2013-01-09_Thromboreductin_SPC.pdf [dostęp: 2021.09.02].
- Demuyneck 2019
Demuyneck T, Verhoef G, Delforge M, Vandenberghe P, Devos T. Polycythemia vera and hydroxyurea resistance/intolerance: a monocentric retrospective analysis. *Ann Hematol*. 2019 Jun;98(6):1421-1426.

- DGL 2021** Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami (DGL). Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii w 2021. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8218.html> [dostęp: 2022.06.27]
- Grunwald 2020** Grunwald MR, Kuter DJ, Altomare I, Burke JM, Gerds AT, Walshauer MA, Savona MR, Stein B, Oh ST, Colucci P, Parasuraman S, Paranagama D, Mesa R. Treatment Patterns and Blood Counts in Patients With Polycythemia Vera Treated With Hydroxyurea in the United States: An Analysis From the REVEAL Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020 Apr;20(4):219-225.
- Homenda 2003** Homenda W, Hellmann A. Epidemiologia przewlekłych zespołów mieloproliferacyjnych w województwie śląskim w latach
- IHIT 2021** Instytut Hematologii i Transfuzjologii Przetarg nr IHIT/P/35/2021 <https://ihit.ezamawiajacy.pl/pn/ihit/demand/notice/public/28709/details> [dostęp: 2021.07.16]
- JGP 2020** <https://statystyki.nfz.gov.pl/> [dostęp: 2021.09.12].
- Johansson 2006** Johansson P. Epidemiology of the myeloproliferative disorders polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost.* 2006 Apr;32(3):171-3.
- Lindgren 2018** Lindgren M, Samuelsson J, Nilsson L, Knutsen H, Ghanima W, Westin J, Johansson PL, Andréasson B. Genetic variation in IL28B (IFNL3) and response to interferon-alpha treatment in myeloproliferative neoplasms. *Eur J Haematol.* 2018 May;100(5):419-425.
- LLS 2015** Polycythemia vera facts. FS13. Leukemia & Lymphoma Society Web site. https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/FS13_PolycythemiaVera_FactSheet_final5.1.15.pdf [dostęp: 2021.09.22].
- Marchioli 2013** Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D, De Stefano V, Elli E, Iurlo A, Latagliata R, Lunghi F, Lunghi M, Marfisi RM, Musto P, Masciulli A, Musolino C, Cascavilla N, Quarta G, Randi ML, Ravezzi D, Ruggeri M, Rumi E, Scortechini AR, Santini S, Scarano M, Siragusa S, Spadea A, Tieghi A, Angelucci E, Visani G, Vannucchi AM, Barbui T; CYTO-PV Collaborative Group. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med.* 2013 Jan 3;368(1):22-33.
- Moulard 2014** Moulard O, Mehta J, Fryzek J, Olivares R, Iqbal U, Mesa RA. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol.* 2014 Apr;92(4):289-97.
- MZ 2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 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.
- MZ 2022** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r.
- NFZ 2022** Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do marca 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8208.html> [dostęp: 2022.06.27].
- Orphanet 2021** https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf [dostęp: 2021.09.22].
- PTOK 2020** Góra-Tybor J. Czerwienica prawdziwa. http://onkologia.zaleceniamed.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_1.4.Czerwienica_prawdziwa_200520.pdf [dostęp: 2021.09.02].

RARECARE 2012	Visser O, Trama A, Maynadie M, et al. Incidence, survival and prevalence of myeloid malignancies in Europe. <i>Eur J Cancer</i> 2012;48: 3257-3266.
Sant 2010	Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. <i>Blood</i> 2010;116:3724-34
Titmarsh 2014	Titmarsh GJ, Duncombe AS, McMullin MF, O'Rourke M, Mesa R, De Vocht F, Horan S, Fritschi L, Clarke M, Anderson LA. How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis. <i>Am J Hematol.</i> 2014 Jun;89(6):581-7.
Uchwała 2022	Uchwała Nr 3/2022/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 marca 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-32022iv,6592.html [dostęp: 2022.06.28].
Ustawa refundacyjna 2011	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)
van der Ree-Pellikaan 2019	van de Ree-Pellikaan C, de Kreuk A, Schaar CG, Beeker A, Dompeling EC, Gerrits CJH, van Houten AA, Schipperus MR, Strobbe L, Posthuma EFM, Klauke K, Westerweel PE. Treatment strategies for polycythemia vera: Observations in a Dutch "real-world" cohort study. <i>Eur J Haematol.</i> 2019 Nov;103(5):453-459.
Yacoub 2019	Yacoub A, Mascarenhas J, Kosiorek H, Prchal JT, Berenson D, Baer MR, Ritchie E, Silver RT, Kessler C, Winton E, Finazzi MC, Rambaldi A, Vannucchi AM, Leibowitz D, Rondelli D, Arcasoy MO, Catchatourian R, Vadakara J, Rosti V, Hexner E, Kremianskaya M, Sandy L, Tripodi J, Najfeld V, Farnoud N, Pappaemanuil E, Salama M, Singer-Weinberg R, Rampal R, Goldberg JD, Barbui T, Mesa R, Dueck AC, Hoffman R. Pegylated interferon alfa-2a for polycythemia vera or essential thrombocythemia resistant or intolerant to hydroxyurea. <i>Blood.</i> 2019 Oct 31;134(18):1498-1509.
Zarządzenie 129/2021/DSOZ	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 129/2021/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1292021dsoz,7390.html [dostęp: 2021.09.13].
Zarządzenie 71/2022/DGL	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 71/2022/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-712022dgl,7529.html [dostęp: 2022.06.29].
Zarządzenie 72/2022/DGL	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 72/2022/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Tekst ujednolicony. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-722022dgl,7530.html [dostęp: 2022.06.29].