

Luspatercept (Reblozyl®) w leczeniu niedokrwistości w przebiegu zespołów mielodysplastycznych

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2021

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./ fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Zamawiający

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
ul. Armii Ludowej 26,
00-609 Warszawa
tel. +48 22-260-6400
fax. +48 22-260-6464

Spis treści

| | |
|---|-----------|
| Spis treści..... | 2 |
| Wykaz skrótów i akronimów | 5 |
| Streszczenie | 7 |
| 1 Cel analizy | 11 |
| 2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny | 13 |
| 3 Perspektywa..... | 15 |
| 4 Horyzont czasowy | 16 |
| 5 Technika analityczna | 17 |
| 5.1 Metody | 18 |
| 5.2 Opis modelu | 19 |
| 5.2.1 Struktura modelu | 19 |
| 5.2.2 Zależność od przetoczeń i odpowiedź na leczenie..... | 22 |
| 5.2.3 Czas na leczeniu w stanie MDS..... | 23 |
| 5.2.4 Przejścia pomiędzy stanami..... | 24 |
| 5.2.5 Czas do progresji do AML | 25 |
| 5.2.6 Przeżycie całkowite | 26 |
| 5.2.7 Przeżycie w AML | 26 |
| 5.2.8 Zdarzenia niepożądane | 26 |
| 5.2.9 Wyniki zdrowotne..... | 26 |
| 5.2.10 Wartości użyteczności i QALY..... | 26 |
| 5.2.11 Dane kosztowe | 27 |
| 5.2.12 Dane wejściowe..... | 27 |
| 5.2.12.1 Populacja docelowa | 27 |
| 5.2.12.2 Odpowiedź i utrata odpowiedzi | 30 |
| 5.2.12.3 Przerywanie leczenia | 32 |
| 5.2.12.4 Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia..... | 32 |
| 5.2.12.4.1 Przejścia po utracie odpowiedzi | 33 |
| 5.2.12.4.2 Przejścia w pierwszym roku | 34 |
| 5.2.12.4.3 Przejścia po 1. roku..... | 36 |
| 5.2.12.5 Zapadalność na AML | 38 |
| 5.2.12.5.1 Uzależnione od ryzyka wg R-IPSS..... | 39 |
| 5.2.12.5.2 Uzależnione od ryzyka wg WPSS..... | 42 |
| 5.2.12.5.3 Uzależnione od TI, TD lub HR-MDS..... | 44 |
| 5.2.12.6 Przeżycie całkowite..... | 45 |
| 5.2.12.6.1 OS uzależnione od otrzymanego leczenia..... | 45 |
| 5.2.12.6.2 Przeżycie w AML..... | 46 |

| | | |
|------------|---|------------|
| 5.2.12.7 | Zdarzenia niepożądane..... | 48 |
| 5.2.12.8 | Wartości użyteczności..... | 49 |
| 5.2.12.9 | Dane kosztowe..... | 53 |
| 5.2.12.9.1 | Przetoczenia KKCz..... | 54 |
| 5.2.12.9.2 | Terapia chelatująca żelazo (ICT)..... | 55 |
| 5.2.12.9.3 | MDS..... | 56 |
| 5.2.12.9.4 | AML..... | 60 |
| 5.2.12.9.5 | Rutynowe monitorowanie..... | 65 |
| 5.2.12.9.6 | Monitorowanie w ramach programu lekowego..... | 68 |
| 5.2.12.9.7 | Koszty zdarzeń niepożądanych..... | 68 |
| 5.2.12.10 | Podsumowanie..... | 69 |
| 5.2.13 | Dyskontowanie..... | 73 |
| 5.2.14 | Podsumowanie założeń i parametrów modelu..... | 73 |
| 5.3 | Walidacja modelu..... | 76 |
| 5.4 | Analiza wrażliwości..... | 76 |
| 5.4.1 | Deterministyczna analiza wrażliwości..... | 77 |
| 5.4.2 | Probabilistyczna analiza wrażliwości..... | 80 |
| 5.5 | Analiza progowa..... | 81 |
| 6 | Wyniki analizy..... | 82 |
| 6.1 | Analiza podstawowa..... | 82 |
| 6.2 | Deterministyczna analiza wrażliwości..... | 84 |
| 6.3 | Probabilistyczna analiza wrażliwości..... | 86 |
| 6.4 | Analiza progowa..... | 87 |
| 7 | Ograniczenia i dyskusja..... | 89 |
| 8 | Wyniki końcowe..... | 98 |
| 9 | Podsumowanie i wnioski końcowe..... | 100 |
| 10 | Aneks..... | 104 |
| 10.1 | Badanie ankietowe: LUSPATERCEPT (REBLOZYL®) w leczeniu niedokrwistości w przebiegu zespołów mielodysplastycznych..... | 104 |
| | [Redacted]..... | 105 |
| | [Redacted]..... | 105 |
| | [Redacted]..... | 108 |
| | [Redacted]..... | 108 |
| | [Redacted]..... | 108 |
| | [Redacted]..... | 109 |
| | [Redacted]..... | 109 |
| | [Redacted]..... | 109 |
| | [Redacted]..... | 110 |
| | [Redacted]..... | 111 |

Wykaz skrótów i akronimów

| | |
|-------------------------|---|
| AIC | kryterium Informacyjne Akaike (ang. <i>Akaike information criterion</i>) |
| allo-HSCT | allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>) |
| AML | ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myeloid leukemia</i>) |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| auto-HSCT | autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>autologic hematopoietic stem cell transplantation</i>) |
| AZA | azacytydyna |
| BC | analiza podstawowa (ang. <i>base case</i>) |
| BIC | Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. <i>Bayesian information criterion</i>) |
| BSC | najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>) |
| ChPL | charakterystyka produktu leczniczego |
| DGL | Departament Gospodarki Lekami |
| EMA | Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>) |
| ESA | leki stymulujące erytropoezę (ang. <i>erythropoiesis-stimulating agents</i>) |
| GUS | Główny Urząd Statystyczny |
| Hb | hemoglobina |
| HR | hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>) |
| HR-MDS | MDS wysokiego / bardzo wysokiego ryzyka (ang. <i>higher-risk MDS</i>) |
| HTB | wysokie obciążenie przetoczeniami (ang. <i>high transfusion burden</i>) |
| ICER | inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>) |
| ICT | leki chelatujące żelazo (ang. <i>iron chelation therapy</i>) |
| ICUR | inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utilities ratio</i>) |
| IPSS | Międzynarodowy Punktowy System Rokowniczy, ang. <i>International Prognostic Scoring System</i>) |
| ITB | średnie obciążenie przetoczeniami (ang. <i>intermediate transfusion burden</i>) |
| ITT | zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>) |
| JGP | Jednorodne Grupy Pacjentów |
| KKcz | koncentraty krwinek czerwonych |
| KM | Kaplan-Meier |
| LR-MDS | MDS z grupy niższego ryzyka (ang. <i>lower-risk MDS</i>) |
| LTB | niskie obciążenie przetoczeniami (ang. <i>low transfusion burden</i>) |
| LUS | luspatercept |
| LYG | zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>) |
| MCDA | analiza wielokryterialna (ang. <i>multi - criteria decision analysis</i>) |
| MDS | zespoły mielodysplastyczne (ang. <i>myelodysplastic syndromes</i>) |
| MDS-RS / MDS RS+ | MDS z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (ang. <i>MDS with ringed sideroblasts</i>) |
| MZ | Minister Zdrowia |
| na | nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>) |

| | |
|---------------|---|
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NICE | Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (<i>ang. National Institute for Health and Care Excellence</i>) |
| OS | przeżycie całkowite (<i>ang. overall survival</i>) |
| PICO | populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (<i>ang. population, intervention, comparison</i>) |
| PLA | placebo |
| PSA | Probabilistyczna analiza wrażliwości (<i>ang. sensitivity analysis</i>) |
| QALY | lata życia skorygowane o jakość (<i>ang. quality adjusted life years</i>) |
| RBC | krwinki czerwone (<i>ang. red blood cells</i>) |
| R-IPSS | zmodyfikowany Międzynarodowy Punktowy System Rokowniczy (<i>ang. revised International Prognostic Scoring System</i>) |
| RS | syderoblasty pierścieniowate (<i>ang. ring sideroblasts</i>) |
| SA | analiza wrażliwości (<i>ang. sensitivity analysis</i>) |
| TB | obciążenie przetoczeniami (<i>ang. transfusion burden</i>) |
| TD | zależność od przetoczeń (<i>ang. transfusion dependent</i>) |
| TI | niezależność od przetoczeń (<i>ang. transfusion independent</i>) |
| VLTB | bardzo niskie obciążenie przetoczeniami (<i>ang. very low transfusion burden</i>) |
| WPSS | system prognostyczny <i>World Health Organization</i> , <i>ang. WHO prognostic scoring system</i>) |
| ZN | zdarzenia niepożądane |

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania luspaterceptu (Reblozyl®, LUS) w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych (MDS) o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (RS), u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem. Z uwagi na brak refundowanych substancji w analizowanym wskazaniu, uznano, że odpowiednim komparatorem dla luspaterceptu jest placebo (PLA). Zarówno luspatercept jak i placebo mogą być stosowane jednocześnie z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC). Brak innego aktywnego leczenia w docelowej populacji potwierdza również raport Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczący oceny luspaterceptu w leczeniu MDS, w którym przedstawiono potencjalne komparatory dla luspaterceptu i powody ich wyeliminowania i stwierdzono, że we wnioskowanym wskazaniu stosowane jest jedynie BSC, czyli transfuzje koncentratu krwinek czerwonych (AOTMiT Reblozyl).

Strategia analityczna

Dla porównania opłacalności stosowania luspaterceptu z brakiem leczenia aktywnego/przyczynowego zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności w związku z tym, iż wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują na przewagę skuteczności stosowania luspaterceptu porównaniu z placebo.

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez Zleceniodawcę adaptowany do warunków polskich. Adaptacja modelu do warunków polskich objęła dane dotyczące zużycia zasobów oraz oszacowania kosztów terapii w ramieniu luspaterceptu i komparatora, kolejnych etapów terapii (dalszego leczenia), leczenia zdarzeń niepożądanych i monitorowania chorych, polskie tablice życia i wartości stóp dyskontowych..

Struktura i parametry analizy

Zastosowany model to 8-stanowy kohortowy model Markowa z następującymi stanami: niezależności od przetoczeń, 4 stanami różnego poziomu zależności od przetoczeń, MDS wysokiego / bardzo wysokiego ryzyka (HR-MDS), ostrej białaczki szpikowej (AML) i zgonu.

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia, tożsamą z perspektywę wspólną NFZ i pacjenta i dyskontowanie zgodne z wytycznymi AOTMiT (5% na koszty i 3,5% na efekty zdrowotne). Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim. W analizie uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Nie uwzględniono kosztów pośrednich ze względu na zaawansowany wiek chorych, a tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem. Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane nt. zużycia zasobów według badania ankietowego przeprowadzonego wśród 4 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych na MDS (patrz rozdz. 10.1), statystyk JGP, piśmiennictwa oraz koszty jednostkowe przypisane na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ i Komunikatów Departament Gospodarki Lekami (DGL).



Analizę ekonomiczną (charakterystyka, skuteczność, bezpieczeństwo) oparto na wynikach wielośrodkowego, międzynarodowego, kontrolowanego badania klinicznego z randomizacją, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, dotyczącego porównania luspaterceptu z placebo u dorosłych chorych na MDS-RS (wg kryteriów WHO - WHO 2008, WHO 2016) o ryzyku od bardzo niskiego do pośredniego (wg R-IPSS), otrzymujących regularne przetoczenia czerwonych krwinek, opornych na leczenie ESA lub z niskim prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na ESA lub którzy przerwali leczenie ESA z powodu ZN, a więc odpowiada wnioskowanej populacji chorych. Badanie MEDALIST w momencie tworzenia modelu jeszcze się nie zakończyło - w modelu wykorzystano wyniki z najnowszej na moment tworzenia modelu daty odcięcia, tj. 1 lipca 2019 r. (w oparciu o dane wewnętrzne Wnioskodawcy; mediana [zakres] czasu leczenia 50,9 [zakres] tyg. w LUS i 24,0 [zakres] tyg. w PLA), z wyjątkiem części danych nie ulegających zmianom (np. charakterystyka początkowa chorych), które przyjęto w oparciu o dane z daty odcięcia 8 maj 2018 r. (tj. jak w publikacji z badania; mediana [zakres] czasu leczenia 49 [6-114] tyg. w LUS i 24 [7-89] tyg. w PLA). Większość z wykorzystanych danych z badania MEDALIST w związku z ich bardzo dużą szczegółowością pochodzi z danych wewnętrznych Wnioskodawcy. W przypadku braku danych z badania MEDALIST wykorzystano dane literaturowe (dotyczy użyteczności, krzywych zapadalności na AML i przeżycia po AML).

W celu zbadania wpływu poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Dodatkowo przeprowadzono analizę probabilistyczną, w której oszacowano średni współczynnik kosztów-użyteczności przy jednoczesnym uwzględnieniu zmienności wszystkich kluczowych parametrów modelu zgodnie z zadaniem prawdopodobieństwem. Ponadto, przeprowadzono analizę progową przy obowiązującym progu na poziomie 155 514 PLN/QALY.

Wyniki (analiza z perspektywy NFZ jest tożsama z analizą z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta)

- Stosowanie luspaterceptu (+ BSC) w porównaniu z placebo (+ BSC) związane jest z większą długością życia i lat życia w pełnym zdrowiu, we wszystkich stanach modelu poza jednym (HTB, tj. wysokiego obciążenia przetoczeniami), powodując odsunięcie w czasie momentu progresji do AML, co wynika z wykazanej w analizie klinicznej przewagi, jaką niesie za sobą stosowanie luspaterceptu.
- Stosowanie luspaterceptu + BSC powodowało uzyskanie w porównaniu z brakiem leczenia aktywnego/przyczynowego (placebo +BSC) większej liczby lat życia [zakres] i lat życia w pełnym zdrowiu [zakres] przy kosztach wyższych o [zakres].
- Koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na poziomie [zakres], a koszt dodatkowego roku życia - na poziomie [zakres].

Wnioski

Zgodnie z wynikami modelu leczenie luspaterceptem + BSC trwa średnio [zakres] i powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji do AML. W grupie luspaterceptu otrzymano znacznie korzystniejsze wyniki zdrowotne w porównaniu z brakiem terapii aktywnej (placebo), co wynikało z wykazanej w analizie klinicznej przewagi, jaką niesie za sobą stosowanie luspaterceptu. Stosowanie luspaterceptu powodowało uzyskanie w porównaniu z brakiem leczenia aktywnego/przyczynowego większej liczby lat życia [zakres] i lat życia w pełnym zdrowiu [zakres] przy kosztach wyższych o [zakres] (analiza z perspektywy NFZ jest tożsama z analizą z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta). Koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na poziomie [zakres] PLN/QALY, a koszt dodatkowego roku życia - na poziomie [zakres]. Wyznaczony koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest wyższy od przyjętego progu opłacalności terapii w Polsce (tj. 155 514 PLN/QALY).

Należy podkreślić, że wnioskowane wskazanie dotyczy MDS, a zatem **choroby rzadkiej** (OrphaNet), dotyczącej bardzo małej grupy pacjentów. MDS to choroba przewlekle wyniszczająca organizm i

zagrożająca życiu chorego w wyniku związanych z nią cytopenii (m.in. niedokrwistości), przetłoczenia żelazem i możliwości przekształcenia w ostrą białaczkę szpikową

Luspatercept otrzymał status leku sierocznego we wnioskowanym wskazaniu (Reblozyl Orphan). **Jego stosowanie w porównaniu z placebo w nowotworach hematologicznych, jakimi są zespoły mieł dysplastyczne, wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów o [REDAKTOWANE] w pełnym zdrowiu).** Wykazana znacząca poprawa kliniczna jest ponadto związana z istotnym zmniejszeniem zużycia zasobów medycznych, w tym KKCz. Dzięki stosowaniu luspaterceptu obserwowane jest średnie zmniejszenie zużycia KKCz [REDAKTOWANE]

W Polsce w najważniejszych dokumentach rządowych, takich jak Polityka Lekowa Państwa na lata 2018-2022, projekty Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich, projekty nowelizacji Ustawy Refundacyjnej, zwrócona została uwaga na konieczność zapewnienia zwiększonej dostępności do niezbędnej farmakoterapii w zakresie chorób rzadkich i ultrarazadkich (Polityka Lekowa, NPCR projekt, Nowelizacja UR projekt, DZP&PEX sieroce). Do proponowanych zmian w podejściu do refundacji terapii w chorobach rzadkich należy m.in. **docelowo odejście od stosowanego obecnie kryterium kosztowego (3x PKB per capita / QALY)** (NPCR projekt, DZP&PEX sieroce).

Wyniki badania MEDALIST, tj. badania rejestracyjnego fazy III dla luspaterceptu, są obiecujące dla grupy chorych, dla których do tej pory możliwości leczenia były ograniczone. Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne leczenia MDS (patrz rozdz. 2.7 w APD) oraz dostępne i refundowane opcje terapeutyczne w Polsce (patrz rozdz. 3.1.2.4 w APD) **brak jest skutecznego leczenia przyczynowego refundowanego w Polsce** we wnioskowanej populacji. Terapia luspaterceptem stanowi zatem odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów i lekarzy, którzy obecnie nie mają dostępu do żadnej refundowanej aktywnej opcji leczniczej w analizowanym wskazaniu i może stać się nowym standardem leczenia tych chorych.

Polska nie jest samowystarczalna w zakresie zaopatrzenia w krew (Pogłód 2015). Liczba krwiodawców wynosi jedynie ok. 600 tys. (spadek o ok. 6% w roku 2019 vs 2015; Krwiodawcy.org, Narodowe Centrum Krwi). Wskaźnik (liczba) donacji na 1000 mieszkańców w Polsce wyniósł 33,2 w 2018 r. oraz 33,9 w 2019 r. (Krwiodawcy.org, GUS Rocznik demograficzny 2020). Pomimo systematycznego w latach 2006-2011 wskaźnik donacji na 1000 mieszkańców w Polsce nadal był niższy od średniej w krajach wysokorozwiniętych (WHO Blood, Najwyższa Izba Kontroli). Ponadto w latach 2013-2019 obserwowana była stabilizacja tego wskaźnika w Polsce (Krwiodawcy.org, GUS Rocznik demograficzny 2020). W 2020 r. należy spodziewać się spadku wskaźnika donacji na 1000 mieszkańców w związku z panującą pandemią COVID-19. Jednocześnie obserwowany jest znaczny wzrost popytu na przetoczenia krwi. Liczba przetoczeń KKCz i krwi pełnej wzrasta z roku na rok. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Zgodnie z Raportem Blood 2020 to przetoczenia krwi są jedną z najpowszechniejszych procedur szpitalnych i generują znaczne obciążenia ekonomiczne (Blood report).

Luspatercept jest pierwszą w swojej klasie terapią celowaną nakierowaną na podstawowy mechanizm choroby. **W przypadku wprowadzenia finansowania luspaterceptu w analizowanym wskazaniu, byłby on jedynym refundowanym skutecznym leczeniem przyczynowym możliwym do zastosowania w leczeniu niedokrwistości u dorosłych chorych z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mieł dysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim, z obecnością pierścieniowatych sydeoblastów, u których wystąpiła nie dostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia. Ponadto, w związku z wysoką skutecznością leku, luspatercept ma szansę stać się nowym standardem leczenia tych chorych.**

Zapewnienie dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, w tym powodującej odsunięcie w czasie momentu progresji do ostrej białaczki szpikowej, wpisuje się w priorytety

zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”.

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania luspaterceptu (Reblozyl®, LUS) w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych (ang. *myelodysplastic syndromes*, MDS) o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (ang. *ring sideroblasts*, RS), u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem.

Wybór komparatorów powinien być zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ 2012). Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka.

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne leczenia MDS (patrz rozdz. 2.7 w APD) oraz dostępne i refundowane opcje terapeutyczne w Polsce (patrz rozdz. 3.1.2.4 w APD) **brak jest skutecznego leczenia przyczynowego refundowanego w Polsce** we wnioskowanej populacji.

W przypadku wprowadzenia finansowania luspaterceptu w analizowanym wskazaniu, byłby on jedynym refundowanym skutecznym leczeniem przyczynowym możliwym do zastosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia.

Z uwagi na brak refundowanych substancji w analizowanym wskazaniu, uznano, że odpowiednim komparatorem dla luspaterceptu jest placebo. Należy zaznaczyć, że zarówno luspatercept jak i placebo stosowane są jednocześnie z najlepszym leczeniem wspomagającym (ang. *best supportive care*, BSC).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD).

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy według schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.

| Kryterium | Charakterystyka |
|------------------|---|
| populacja (P) | dorośli pacjenci z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych: <ul style="list-style-type: none"> • ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim • z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, • u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia. |
| interwencja (I) | luspatercept (+ BSC) |
| komparator (C) | placebo (+ BSC) |
| perspektywa | płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w BC, tożsama z perspektywą wspólną NFZ i pacjenta |
| horyzont czasowy | dożywni (40 lat) |
| parametry | skuteczność i zdarzenia niepożądane : <ul style="list-style-type: none"> • na podstawie badania klinicznego MEDALIST użyteczność stanów zdrowia: <ul style="list-style-type: none"> • na podstawie danych literaturowych koszty: <ul style="list-style-type: none"> • zużycie zasobów ustalone w ramach badania ankietowego a koszty z Zarządzeń Prezesa NFZ i danych sprzedażowych NFZ oraz danych Wnioskodawcy w odniesieniu do ceny LUS |
| wyniki (O) | inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, PLN/QALY) dodatkowo inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER, PLN/LYG) |

ICER - inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*); ICUR - inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*); LYG - zyskane lata życia (ang. *life years gained*); QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*).

2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania luspaterceptu ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, w ramach programu lekowego.

Luspatercept nie jest obecnie refundowany w żadnej grupie limitowej.

1. **Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do luspaterceptu** – brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej (Ustawa refundacyjna).
2. **Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do luspaterceptu, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków** – brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej (Ustawa refundacyjna).

Luspatercept jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania (Ustawa refundacyjna).

W Analizie klinicznej wykazano, że stosowanie luspaterceptu daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do placebo – spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy zezwalających na utworzenie nowej grupy limitowej (patrz: Analiza kliniczna, Ustawa refundacyjna).

W związku z powyższym, ze względu na brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy i zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2 wskazujących na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej oraz uzyskiwane efekty zdrowotne i dodatkowe efekty zdrowotne wykazane w ramach Analizy klinicznej (spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 zezwalających na utworzenie odrębnej grupy limitowej) wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN (Ustawa refundacyjna).

W związku z powyższym, luspatercept kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria o odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

3 Perspektywa

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ 2012) analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), tożsamej z perspektywą wspólną NFZ i pacjenta (wyniki z perspektywy NFZ i pacjenta są identyczne jak z perspektywy NFZ w związku z tym, że w kosztach uwzględnionych w niniejszej analizie ekonomicznej pacjent nie partycypuje).

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika (wszystkie koszty procedur medycznych oraz koszty generowane zużyciem substancji czynnych ponosi w Polsce NFZ).

W analizie nie szacowano kosztów pośrednich, ze względu na wiek chorych (mediana wieku w momencie zachorowania na MDS wynosi 65-75 lat [Dwilewicz-Trojaczek 2018] a mediana wieku chorych w badaniu randomizowanym III fazy MEDALIST porównującym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania luspaterceptu z placebo u dorosłych chorych na MDS-RS [wg kryteriów WHO - WHO 2008, WHO 2016] o ryzyku od bardzo niskiego do pośredniego [wg R-IPSS], otrzymujący regularne przetoczenia czerwonych krwinek, oporni na leczenie ESA lub z niskim prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na ESA lub którzy przerwali leczenie ESA z powodu ZN, wynosiła 71 lat [Fenaux 2020]), a tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

4 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) „Horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników z drzewotnych”.

W niniejszej ocenie zastosowano dożywotni horyzont czasowy (zdefiniowany jako czas, w którym chorzy, którzy jeszcze nie umarli, osiągają wiek 100 lat, czyli wynosi on ██████ w związku z tym, że chorzy wchodzą do modelu w wieku ██████ - patrz rozdz. 5.2.2; wieku tego dożywa bardzo niewielki odsetek chorych) w celu uchwycenia całkowitego wpływu terapii na zdrowie i wyniki w zakresie kosztów w naturalnym przebiegu MDS-RS.

W analizie wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA) przyjęto horyzont czasowy na poziomie 20 lat jak w analizie dla innego leku ocenianego w MDS niższego ryzyka, jednakże analiza to dotyczy innego podtypu MDS niż analizowany w niniejszej analizie podtypu, a mianowicie MDS z izolowaną delecją 5q (Zlecenie 8/2015). Jak wykazano w analizie, skrócenie horyzontu czasowego do 20 lat ma niewielki wpływ na wyniki analizy (patrz rozdz. 6.2).

Przyjęcie powyższego horyzontu czasowego spowodowało konieczność ekstrapolowania wyników poza horyzont czasowy badań klinicznych. W analizie konieczne było wykorzystanie modelu pozwalającego na ocenę efektów stosowania terapii w okresie długofalowym.

5 Technika analityczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne leczenia MDS (patrz rozdz. 2.7 w APD) oraz dostępne i refundowane opcje terapeutyczne w Polsce (patrz rozdz. 3.1.2.4 w APD) **brak jest skutecznego leczenia przyczynowego refundowanego w Polsce** we wnioskowanej populacji.

W przypadku wprowadzenia finansowania luspaterceptu w analizowanym wskazaniu, byłby on jedynym refundowanym, skutecznym leczeniem przyczynowym możliwym do zastosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia.

Z uwagi na brak refundowanych substancji w analizowanym wskazaniu, uznano, że odpowiednim komparatorem dla luspaterceptu jest placebo. Należy zaznaczyć, że zarówno luspatercept jak i placebo stosowane są jednocześnie z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC).

Zastosowaną techniką analityczną dla oceny opłacalności stosowania luspaterceptu + BSC w porównaniu z brakiem leczenia aktywnego/przyczynowego (placebo + BSC) jest analiza kosztów-użyteczności i dodatkowo kosztów-efektywności.

Wybór techniki analitycznej wynika z faktu, iż w randomizowanym badaniu klinicznym (badanie MEDALIST [Fenaux 2020]), w którym oceniano skuteczność luspaterceptu w porównaniu z placebo jako terapii „on top” do najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) w docelowej populacji chorych, zaobserwowano istotne statystycznie różnice w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa terapii. Zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy klinicznej stosowanie luspaterceptu u dorosłych chorych na MDS-RS o ryzyku od bardzo niskiego do pośredniego, otrzymujących regulame przetoczenia czerwonych krwinek, oporni na leczenie ESA lub z niskim prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na ESA lub którzy przerwali leczenie ESA z powodu zdarzeń niepożądanych (ZN), charakteryzuje się większą skutecznością niż brak leczenia aktywnego/przyczynowego zarówno w kontekście uzyskania pierwszorzędnego punktu końcowego badania (tj. niezależności od przetoczeń [ang. *transfusion independent*, TI] koncentratu krwinek czerwonych [KKCz/RBC, ang. *red blood cells*, RBC-TI] przez 8 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24) oraz głównych dwóch drugorzędowych punktów końcowych (TI przez 12 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 oraz w tygodniach od 1 do 48), jak i wielu innych drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniu (Fenaux 2020, Analiza kliniczna).

Wyniki analizy zostały przedstawione w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY; tj. inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utilities ratio*, ICUR) oraz dodatkowo w postaci kosztu dodatkowego roku życia (PLN/LYG; tj. inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*, ICER).

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu związanych z kosztami, efektami, metodyką i założeniami oraz ich wpływ na wyniki i wnioski analizy.

5.1 Metody

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez Zleceniodawcę. Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Office z wykorzystaniem makr napisanych w języku programowania *Visual Basic for Applications* (VBA). Pierwotnie model został wykonany przez firmę [REDAKTOWANE], a następnie został zaadaptowany do warunków lokalnych.

Model ten wykorzystano do oceny opłacalności stosowania luspaterceptu + najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*, BSC) w porównaniu z BSC (tj. brakiem leczenia aktywnego/przyczynowego) w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia. Na BSC składają się przetoczenia koncentratu czerwonych krwinek, leki chelatujące żelazo (ang. *iron chelation therapy*, ICT) i rutynowe monitorowanie.

W modelu wykorzystano wyniki randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego fazy III MEDALIST. Badanie MEDALIST jest wielośrodkowym, międzynarodowym, randomizowanym badaniem fazy III, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby dotyczącym porównania luspaterceptu z placebo w populacji dorosłych chorych na MDS-RS (wg kryteriów WHO - WHO 2008, WHO 2016) o ryzyku od bardzo niskiego do pośredniego (wg R-IPSS), otrzymujących regularne przetoczenia czerwonych krwinek, opornych na leczenie ESA lub z niskim prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na ESA lub którzy przerwali leczenie ESA z powodu ZN, a zatem w populacji odpowiadającej wnioskowanej. Badanie to w momencie tworzenia modelu jeszcze się nie zakończyło - w modelu wykorzystano wyniki z najnowszej na moment tworzenia modelu daty odcięcia, tj. 1 lipca 2019 r. (w oparciu o dane wewnętrzne Wnioskodawcy; mediana [zakres] czasu leczenia 50,9 [REDAKTOWANE] tyg. w LUS i 24,0 [REDAKTOWANE] tyg. w PLA), z wyjątkiem części danych, które nie uległy zmianie (np. charakterystyka początkowa chorych), które przyjęto w oparciu o dane z daty odcięcia 8 maj 2018 r. (tj. jak w publikacji z badania; mediana [zakres] czasu leczenia 49 [6-114] tyg. w LUS i 24 [7-89] tyg. w PLA).

Mediana okresu obserwacji uwzględnionych w modelu dla OS wynosiła [REDAKTOWANE] w przypadku daty odcięcia 1 lipca 2019 r. W związku z przyjętym horyzontem czasowym (patrz rozdz. 3) wyniki badania ekstrapolowano poza horyzont czasowy badania klinicznego z zastosowaniem technik modelowania.

Adaptacja modelu do warunków polskich objęła dane dotyczące zużycia zasobów oraz oszacowania kosztów terapii w ramieniu luspaterceptu i komparatora, kolejnych etapów terapii (dalszego leczenia), leczenia zdarzeń niepożądanych i monitorowania chorych.

Zadanie analityczne polegało na oszacowaniu i wprowadzeniu polskich danych (dotyczących zużycia zasobów i kosztów), a następnie na weryfikacji założeń i struktury modelu w polskich warunkach klinicznych oraz interpretacji otrzymanych wyników analizy kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności.

5.2 Opis modelu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.2.1 Struktura modelu

[Redacted text block]

- [Redacted list item 1]
- [Redacted list item 2]
- [Redacted list item 3]
- [Redacted list item 4]
- [Redacted list item 5]
- [Redacted list item 6]
- [Redacted list item 7]
- [Redacted list item 8]

[Redacted text block]

Tab. 3. Definicje stanów zdrowia obciążenia przetoczeniami KKCz.

| ■ | |
|---|--|
| ■ | |
| ■ | |
| ■ | |
| ■ | |

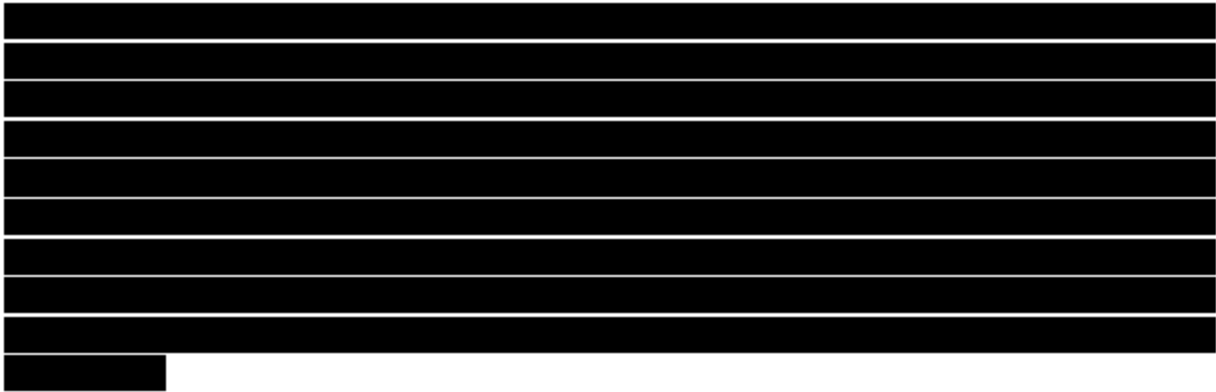
[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

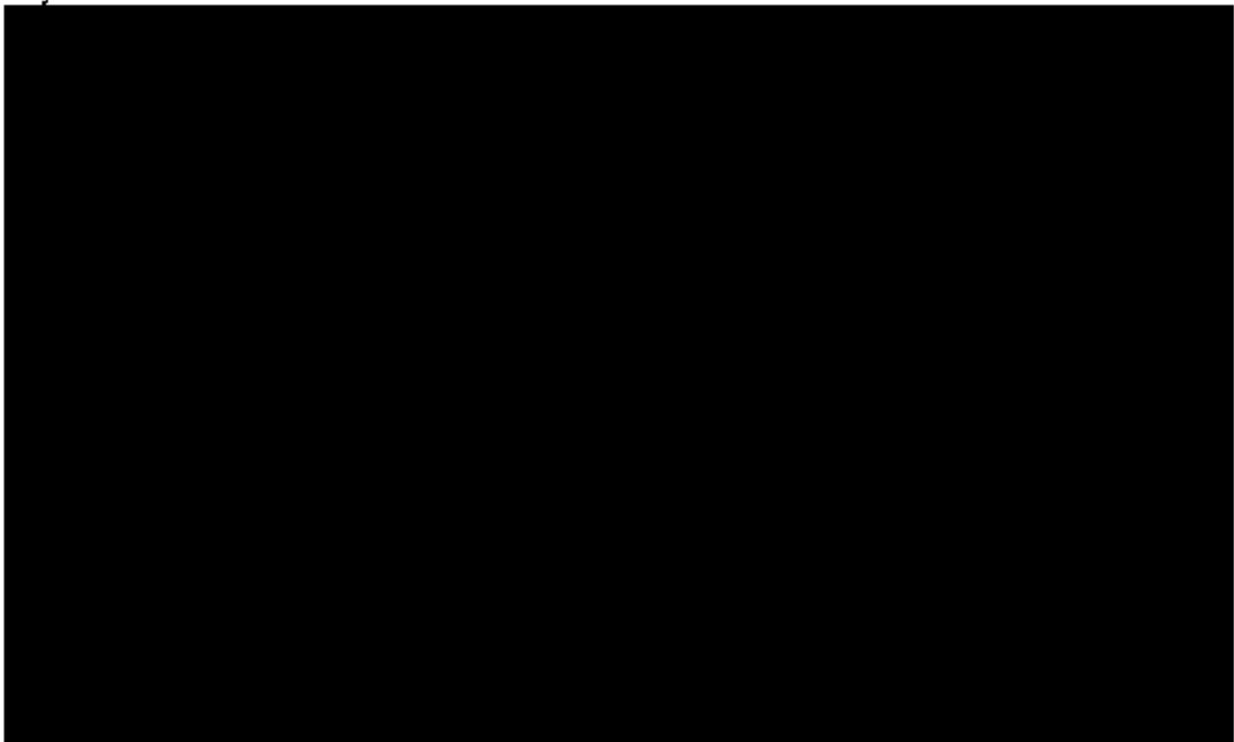
[Redacted text block]



Koszty i użyteczności szacowane są w każdym cyklu zgodnie z odsetkiem pacjentów w każdym stanie i rodzajem leczenia, które otrzymują.

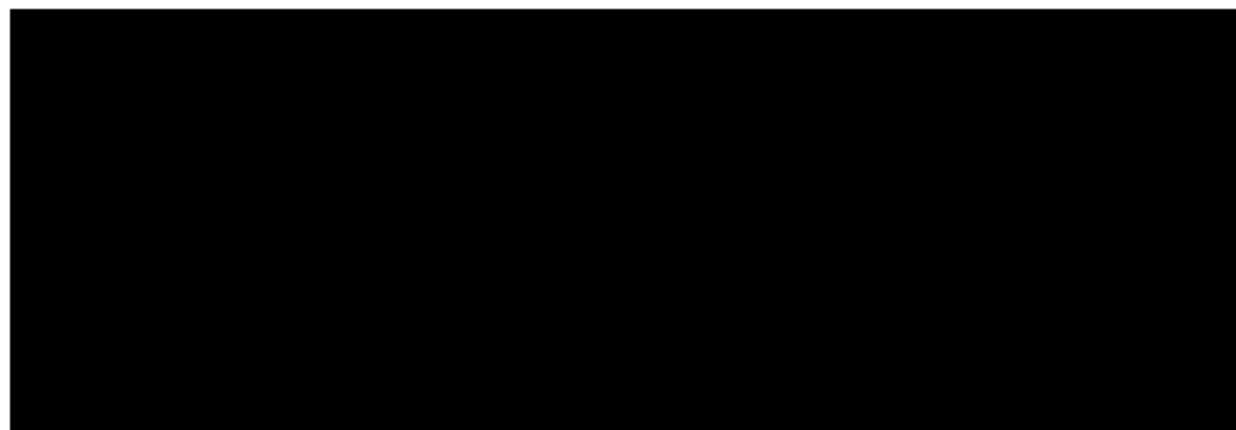
W poniższych rozdziałach opisano dane wejściowe wykorzystywane w modelu. Dane wejściowe obejmują informacje o prawdopodobieństwie wystąpienia zdarzeń niepożądanych, prawdopodobieństwach przejścia do innych stanów zdrowia, użytecznościach stanów zdrowia i kategoriach kosztowych.

Ryc. 1. Struktura modelu.





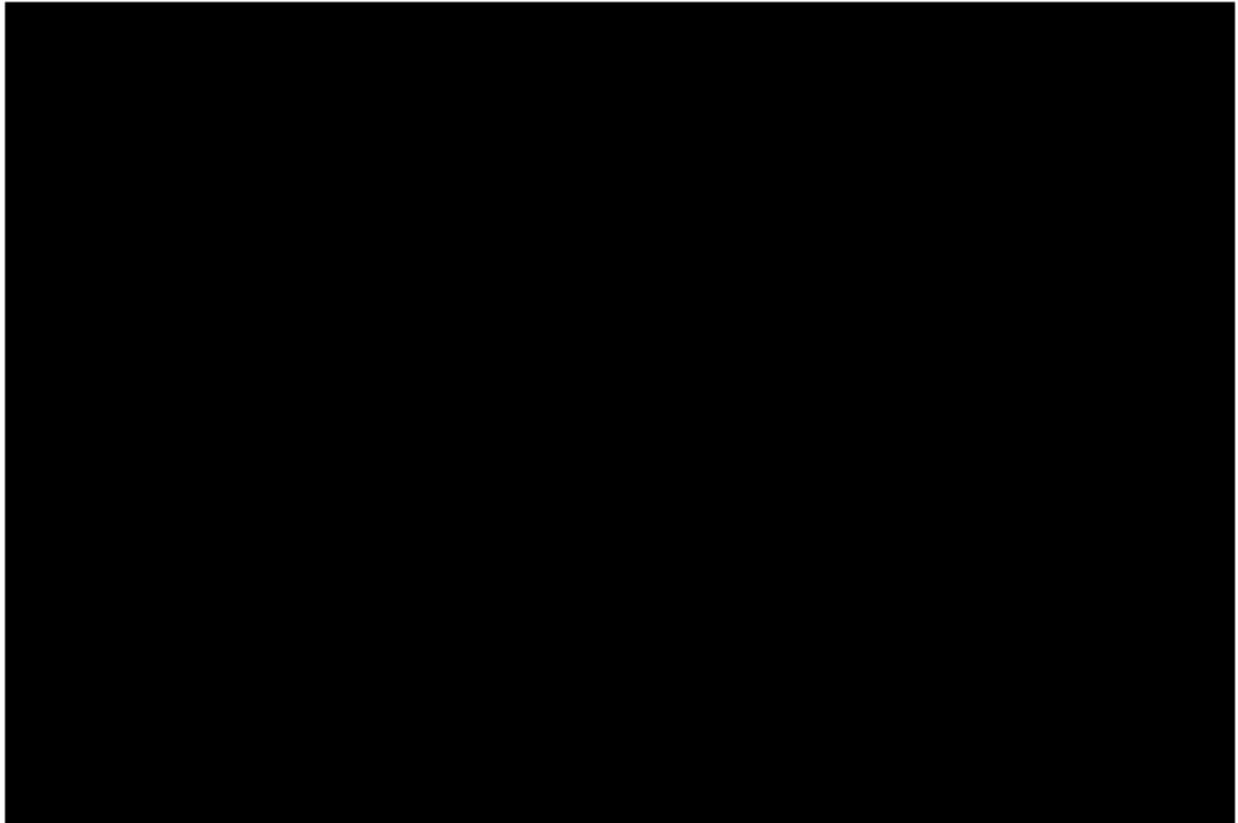
Ryc. 2. Schemat odpowiedzi i utraty odpowiedzi.



5.2.2 Zależność od przetoczeń i odpowiedź na leczenie



Ryc. 3. Szczegółowy schemat utraty odpowiadzi.



5.2.3 Czas na leczeniu w stanie MDS



5.2.4 Przejścia pomiędzy stanami

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.2.5 Czas do progresji do AML

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wartości użyteczności przyjęte w modelu patrz rozdz. 5.2.12.8.

5.2.11 Dane kosztowe

[REDACTED]

[REDACTED] W modelu istnieje możliwość uwzględnienia kosztów pośrednich - jednakże nie w analizie podstawowej i tylko w przypadku rozpatrywania perspektywy społecznej, co nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy w związku z przyjętą perspektywą, stąd pominięto opis dotyczący tej grupy kosztów.

5.2.12 Dane wejściowe

5.2.12.1 Populacja docelowa

Docelową populację stanowią dorośli pacjenci z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia. Oczekuje się, że populacja ta będzie reprezentatywna dla populacji w praktyce klinicznej.

Początkową charakterystykę chorych w modelu przyjęto w oparciu o populację zgodną za zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*, ITT) wg badania MEDALIST (MEDALIST CSR) - patrz tabela poniżej.

Badanie MEDALIST obejmowało populację dorosłych (≥ 18 r.ż.) chorych na MDS-RS (wg kryteriów WHO - WHO 2008, WHO 2016) o ryzyku od bardzo niskiego do pośredniego (wg R-IPSS), otrzymujący regularne przetoczenia czerwonych krwinek, oporni na leczenie ESA lub

Rozkład masy ciała pacjentów został wykorzystany do wyliczenia zużycia LUS w niniejszej analizie (patrz rozdz. 5.2.12.9.3). Średnią masę obliczoną na podstawie rozkładu masy ciała [redacted] odchyłono w ramach deterministycznej analizy wrażliwości o $\pm 10\%$ ¹.

[redacted]

Tab. 6. Rozkład początkowy obciążenia przetoczeniami KKCz.

| Stan zdrowia | Odsetek |
|--------------|------------|
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |

[redacted]

¹ W związku ze strukturą modelu scenariusze dotyczące masy ciała uwzględniono poprzez zmianę średniej liczby fiolek LUS zużywanych na dawkę leku (przy utrzymaniu dawkowania wyliczonego przy parametrach analizy podstawowej).

Tab. 7. Rozkład początkowy grup ryzyka.

| Grupa ryzyka | Klasyfikacja R-IPSS | Klasyfikacja WPSS |
|--------------|---------------------|-------------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

R-IPSS - zmodyfikowany Międzynarodowy Punktowy System Rokowniczy (ang. *revised International Prognostic Scoring System*); WPSS - system prognostyczny *World Health Organization* (ang. *WHO prognostic scoring system*).

[REDACTED]

5.2.12.2 Odpowiedź i utrata odpowiedzi

[REDACTED]

Tab. 8. Odsetki o odpowiedzi.

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [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 W całym raporcie stosowane jest wymiennie określenie średniego/pośredniego ryzyka.

Ryc. 4. Czas trwania odpowiedzi.



Tab. 10. Maksymalny czas trwania odpowiedzi.

| Ramię | Analiza podstawowa (analiza wrażliwości) | Źródło |
|------------|---|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

5.2.12.3 Przerwanie leczenia



Tab. 11. Przerwanie leczenia LUS+BSC u chorych bez odpowiedzi - tygodnie 1-24.

| | Odsetek | Źródło |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

5.2.12.4 Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia



[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.2.12.4.1 Przejścia po utracie odpowiedzi

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| | |
|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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 text block]

5.2.12.4.2 Przejścia w pierwszym roku

[Redacted text block]

[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] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

5.2.12.5 Zapadalność na AML

[REDACTED]

[Redacted text block]

5.2.12.5.1 Uzależnione od ryzyka wg R-IPSS

[Redacted text block]

Tab. 22. Rozkład grup ryzyka wg R-IPSS.

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 23. Zapadalność na AML - parametryczne dopasowania, zależne od R-IPSS.

| Stan zdrowia | Dopasowanie parametryczne | Parametr skali | Parametr kształtu |
|--------------|---------------------------|----------------|-------------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | [REDACTED] | |
| [REDACTED] | | [REDACTED] | |
| [REDACTED] | | [REDACTED] | |
| [REDACTED] | | [REDACTED] | |

[REDACTED]



Ryc. 6. Krzywe zapadalności na AML , zależna od R-IPSS.



[Redacted text block]

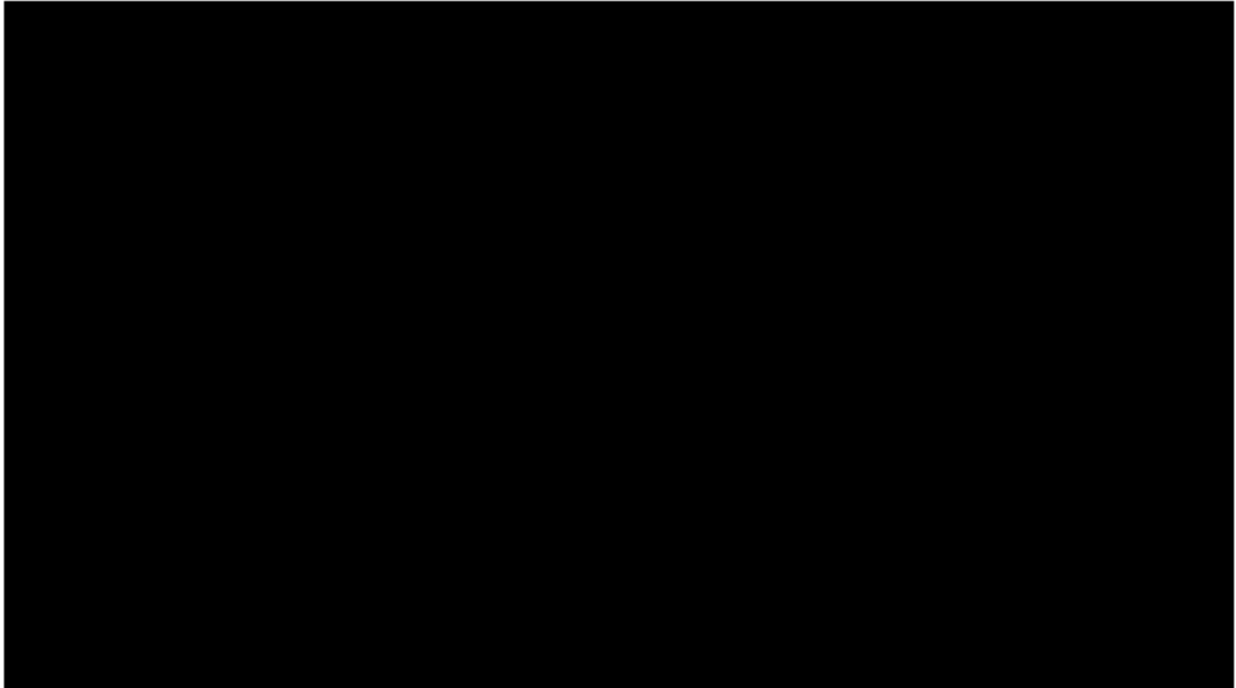
Tab. 25. Zapadalność na AML - parametryczne dopasowania, zależne od WPSS.

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | | |
| [Redacted] | | | |
| [Redacted] | | | |
| [Redacted] | | | |
| [Redacted] | | | |

[Redacted text block]

Krzywe zapadalności na AML według stanu zdrowia pokazano na poniższym wykresie.

Ryc. 8. Krzywe zapadalności na AML, zależnej od WPSS.



[Redacted text]

5.2.12.5.3 Uzależnione od TI, TD lub HR-MDS

[Redacted text]

[Redacted text]

Tab. 26. Zapadalność na AML przy użyciu TI jako odniesienia.

| Stan zdrowia | Dopasowanie parametryczne | Parametr skali | Parametr kształtu |
|--------------|---------------------------|----------------|-------------------|
| ■ | ■ | ■ | ■ |

Ryc. 9. Zapadalność na AML według TI vs TD.



5.2.12.6 Przeżycie całkowite

W analizie uwzględniono modelowanie OS uzależnione od otrzymanego leczenia (luspatercept + BSC vs placebo + BSC) na podstawie danych z badania MEDALIST – opis przedstawiono w rozdz. 5.2.12.6.1. Przeżycie po AML opisano w rozdz. 5.2.12.6.2.

Krzywe OS są ograniczone przez przeżycie w populacji ogólnej, które jest obliczane bezpośrednio na podstawie danych z polskich tablic życia na 2019 r. (patrz Tab. 79 w załączniku - rozdz. 10.5; GUS tablice).

5.2.12.6.1 OS uzależnione od otrzymanego leczenia



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

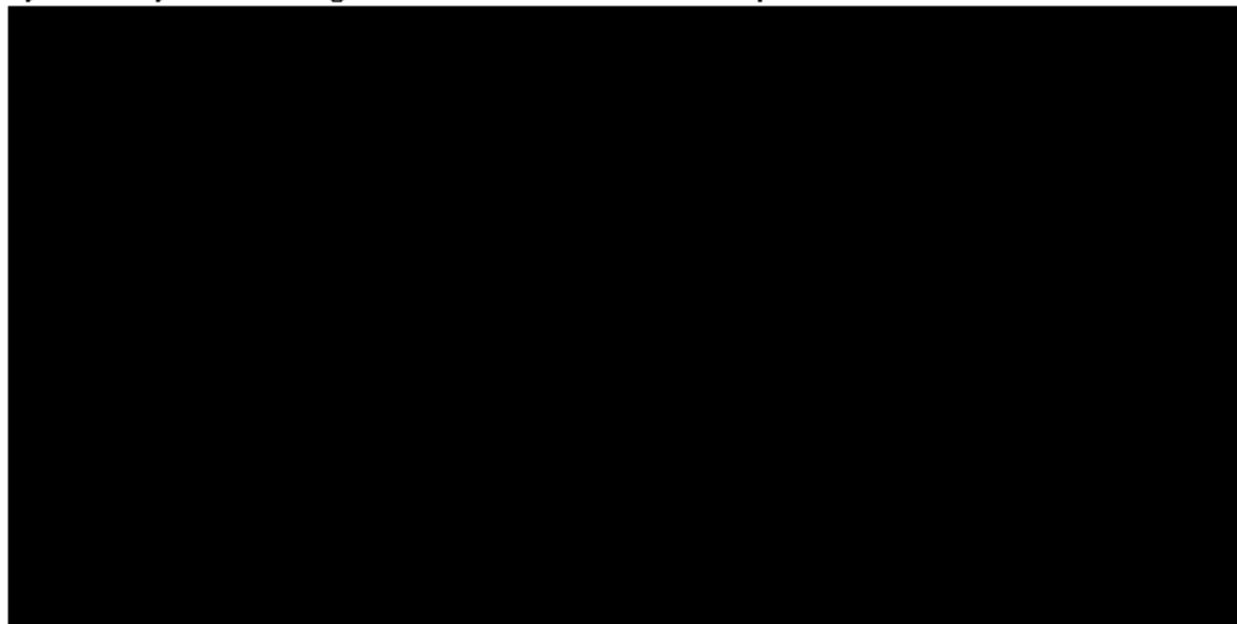
Tab. 27. Dopasowanie do OS uzależnione od otrzymanego leczenia.

| Stan zdrowia | Dopasowanie parametryczne | Parametr skali | Parametr kształtu |
|--------------|---------------------------|----------------|-------------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

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

Na poniższym wykresie przedstawiono krzywe dopasowane dla każdego ramienia leczenia, wraz z zaobserwowanymi danymi Kaplana-Meiera i przeżyciem w populacji ogólnej.

Ryc. 10. Krzywe OS według leczenia i obserwowane dane Kaplana-Meiera.



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

5.2.12.6.2 Przeżycie w AML

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

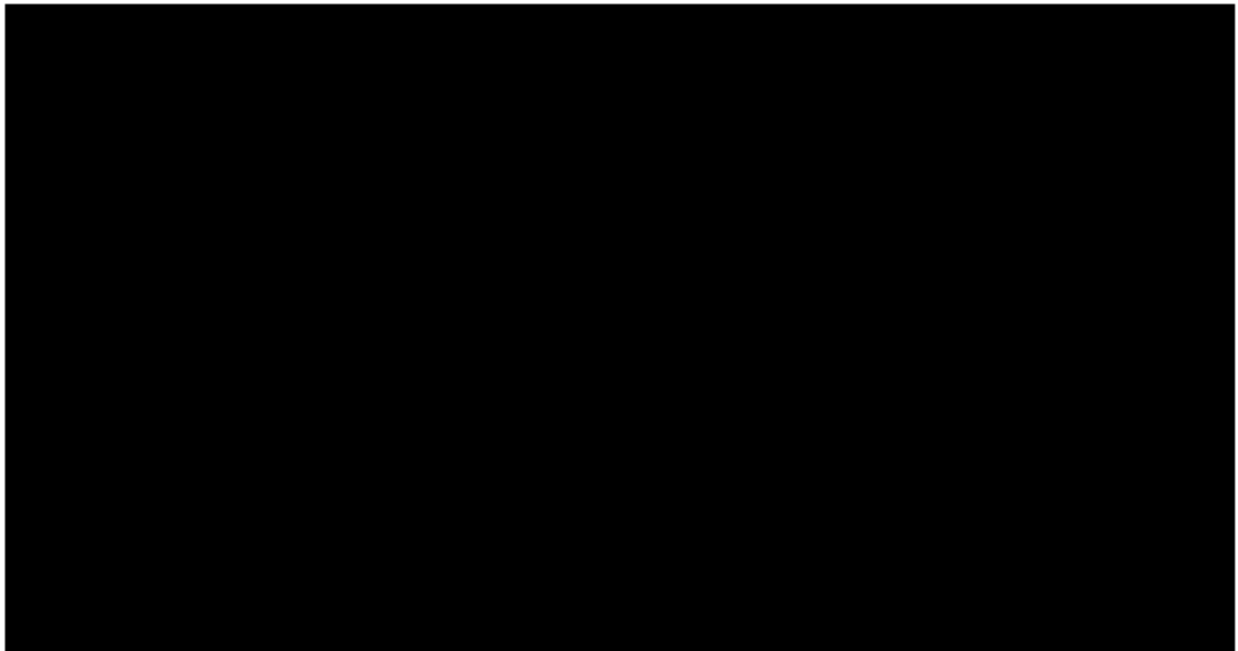
[Redacted content]

Tab. 28. Przeżycie po AML - parametry.

| Ramię | Odsetek pacjentów | Dopasowanie parametryczne | Parametr skali | Parametr kształtu |
|------------|-------------------|---------------------------|----------------|-------------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted content]

Ryc. 11. OS po AML.



[Redacted text]

5.2.12.7 Zdarzenia niepożądane

Tab. 29. TEAEs w MDS - roczne osetki występowania zdarzeń niepożądanych.

| [Redacted] | [Redacted] | | [Redacted] | | [Redacted] | | [Redacted] | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

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

[REDACTED]

5.2.12.8 Wartości użyteczności

W analizie wartości użyteczności przyjęto z literatury - patrz tabela poniżej. W wyborze wartości użyteczności preferowano populację inną niż azjatycka, w szczególności europejską.

W publikacji Golicki 2020 do przeglądu włączono 3 publikacje dla MDS, a w ramach wyszukiwania prowadzonego po dacie odcięcia z przeglądu systematycznego Golicki 2020 dwie publikacje (łącznie 5). Wartości użyteczności związane [REDACTED] pochodzą z badania Szende 2009 jako badania obejmującego największą liczbę stanów zdrowia w MDS. W badaniu Szende 2009 przeprowadzono wywiad z 47 pacjentami chorymi na MDS, w tym 21 pacjentami z Wielkiej Brytanii, w celu uzyskania użyteczności dla stanu T1, stanu zmniejszonego obciążenia przetoczeniami i stanu TD. Średni wiek pacjenta wynosił 67 lat, a średni czas od rozpoznania MDS - 5 lat. Ocenę jakości życia w badaniu Szende 2009 przeprowadzono przy użyciu metody handlowania czasem (ang. *time trade-off*, TTO). W wywiadach TTO pacjenci czytali opisy stanów zdrowia MDS i zostali poproszeni o porównanie życia w danym stanie MDS przez pięć lat lub w doskonałym zdrowiu przez krótszy okres czasu. Opisy stanów zdrowia oparto na literaturze i raportach dotyczących pacjentów chorych na MDS - zostały one zatwierdzone przez ekspertów klinicznych. Aby wykorzystać raportowane w badaniu użyteczności w modelu założono, że

[REDACTED]

[REDACTED] W analizie podstawowej przyjęto wartość z kraju europejskiego, w którym ocenę jakości życia przeprowadzono w najliczniejszej populacji, tj. dla UK, a w analizie wrażliwości wartości użyteczności z całej populacji badania (tj. nie tylko z krajów europejskich; brak jest średniej wyłącznie z krajów Europy).

W publikacji Golicki 2020 do przeglądu włączono 4 publikacje dla AML, z czego 2 dotyczyły populacji azjatyckiej i nie analizowano ich w niniejszej analizie. W ramach wyszukiwania

przebiegu choroby. W modelu przyjęto, że użyteczność dla pacjentów w stanie AML w modelu jest zgodna z raportowaną dla chorych nowozdiagnozowanych (w momencie rozpoczęcia [nie trwania] leczenia indukcyjnego, przed przeszczepieniem komórek macierzystych). Do analizy podstawowej i wrażliwości przyjęto wartości z najnowszych badań włączonych do analizy (z pominięciem publikacji dotyczących populacji azjatyckich), do analizy podstawowej z badania liczniejszego, tj. Joshi 2019 (wartość dla chorych nowozdiagnozowanych 0,63), a do analizy wrażliwości z badania, które objęło mniej liczną populację, tj. Mamola 2019 (wartość dla chorych nowozdiagnozowanych 0,74).

Spadek użyteczności związany ze stosowaniem chelatacji żelaza (ang. *iron chelation therapy*, ICT) przy użyciu deferoksaminy (DFO) analizowano w 3 badaniach (Osborne 2007 i Karnon 2008 oraz Matza 2020, patrz tabela powyżej) jako różnicę w podanych wartościach użyteczności dla doustnej i podskórnej ICT. W badaniu Osborne 2007 przeprowadzono 110 wywiadów TTO. Ankietowani otrzymali podstawowe informacje na temat przeciążenia żelazem i jego leczenia. Przedstawiono trzy opisy stanu zdrowia pacjentów z talasemią: 1) stan rozpoczęcia chelatacji żelaza, ale brak szczegółowych informacji na temat rodzaju leczenia 2) stan rozpoczęcia plus chelatacja żelaza za pomocą wlewu podskórnego oraz 3) stan rozpoczęcia i chelatacja żelaza za pomocą codziennego podania doustnego. Opisy stanu zdrowia zostały zwalidowane przez pacjentów z talasemią i ekspertów klinicznych. Naukowcy odkryli statystycznie znaczącą różnicę między tymi dwoma ostatnimi stanami zdrowia (średnia różnica 0,23) za pomocą testu Wilcozona dla par obserwacji (ang. *Wilcoxon-signed rank test*). Badanie Osborne 2007 przeprowadzono w Australii (Osborne 2007). Rok później opublikowano badanie Karnon 2008 z metodyką oceny spadku użyteczności analogiczną jak w badaniu Osborne 2007. W badaniu Karnon 2008 wykazano również istotną statystycznie różnicę doustnej i podskórnej ICT (średnia różnica 0,17). Z kolei w badaniu Matza 2020 oceniono użyteczność 8 stanów zdrowia związanych z leczeniem zależnej od przetoczeń β -talasemii w populacji ogólnej Anglii (207 uczestników badania wypełniło ankiety) za pomocą wywiadów TTO, jak w poprzednich badaniach. Średnia różnica dla stanu odpowiadającego chorym przed transplantacją leczonym doustną ICT i chorym przed transplantacją leczonym podskórną ICT wyniosła -0,10. Podsumowując, najmniejszą wartość spadku użyteczności w związku ze stosowaniem podskórnie ICT raportowano w badaniu Matza 2020 (-0,10), a największą w badaniu Osborne 2007 (-0,23), podczas gdy w badaniu Karnon 2008 raportowano wartość pośrednią (-0,17). W związku z tym, że badanie Matza 2020 jest najnowsze i najliczniejsze, wartość spadku użyteczności z tego badania użyto w analizie podstawowej, a w analizie wrażliwości użyto wartość spadku użyteczności z badania Osborne 2007 jako wartości skrajnej.

W modelu przyjęto, że użyteczność dla HR-MDS jest średnią dla AML i HTB.

Tab. 30. Badania dotyczące użyteczności u chorych na MDS i AML i stosujących DFO.

| Badanie | Lokalizacja | Populacja (N) | Sposób oceny | Wybrane wartości użyteczności |
|-----------------|---|---|-------------------------------|--|
| MDS | | | | |
| Gamper 2021 | Międzynarodowe (wartości policzone dla Włoch, Australii i UK) | pacjenci chorzy na MDS (N=619) | EORTC QLU-C10D, EQ-5D-3L | Mediana; średnia (SD), N=619: - QLU-C10D: Włochy 0,85; 0,77 (0,20), Australia 0,79; 0,73 (0,20), UK 0,79; 0,74 (0,20) - EQ-5D-3L: Włochy 0,87; 0,83 (0,19), Australia 0,76; 0,73 (0,25), UK 0,88; 0,82 (0,19) Średnia (SD) TI (N=520) vs TD (N=92): - QLU-C10D: Włochy 0,78 (0,20) vs 0,73 (0,20), Australia 0,74 (0,20) vs 0,69 (0,20), UK 0,74 (0,20) vs 0,69 (0,19) - EQ-5D-3L: Włochy 0,84 (0,17) vs 0,78 (0,21), Australia 0,74 (0,24) vs 0,68 (0,27), UK 0,83 (0,18) vs 0,77 (0,21) |
| Stanworth 2020* | UK, Australia i Nowa Zelandia | pacjenci chorzy na MDS TD (38) | EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L | 0,78 (EQ-5D-5L) |
| Stauder 2018** | Europa | pacjenci chorzy na LR-MDS (1690) | EQ-5D, EQ-5D VAS | 0,74 (EQ-5D) |
| Oliva 2012** | Włochy | nowozdiagnozowani i pacjenci chorzy na LR-MDS (148) | QOL-E, LASA, EQ-5D | TI=0,74, TD=0,74 (EQ-5D mediana) |
| Szende 2009** | Francja, Niemcy, UK, USA | pacjenci chorzy na MDS (47) | VAS, TTO | TI=0,85/0,84, zmniejszony TD=0,77/0,77, TD=0,65/0,60 (TTO)* |
| AML | | | | |
| Yu 2020 | Chiny | pacjenci z AML (N=189) | EQ-5D-3L, EQ-5D-5L | Średnia (SD): - chorzy, którzy ukończyli pierwszą (ang. <i>baseline</i>) ankietę, N=168: 3L 0,829 (0,18), 5L 0,786 (0,25) - chorzy, którzy ukończyli kolejną (ang. <i>follow-up</i>) ankietę, N=148: 3L 0,828 (0,16), 5L 0,818 (0,21) |
| Joshi 2019* | UK | populacja ogólna (210) | cTTO | nowozdiagnozowani= 0,63, leczenie indukcyjne =0,16, leczenie konsolidujące=0,57, leczenie podtrzymujące=0,89, niepowodzenie leczenia/nawrót/oporność=0,51, inne od 0,37 do 0,89 |
| Mamolo 2019* | bd (dane z <i>Adelphi Real World AML DSP</i>) | pacjenci z nowozdiagnozowaną lub | EQ-5D-3L, EQ-5D VAS, FACT-Leu | EQ-5D-3L: wszyscy chorzy i nowozdiagnozowani=0,74, chorzy z oporną/nawrotową AML=0,73 |

rozkładu masy ciała [redacted] odchyłono w ramach deterministycznej analizy wrażliwości o $\pm 10\%$ ³.

Podczas szacowania kosztów korzystano z następujących źródeł:

- koszty substancji czynnych:
 - luspatercept - dane od Wnioskodawcy;
 - leków refundowanych - koszty poszczególnych leków na podstawie danych sprzedażowych DGL NFZ (średniego kosztu rozliczenia ze stycznia 2021 r.; Komunikaty DGL) lub Zarządzenia Nr 53/2021/DGL;
- koszty procedur medycznych:
 - programy lekowe (przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym, hospitalizacja, diagnostyka w programie) - Zarządzenie nr 59/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia;
 - chemioterapia (hospitalizacja) - Zarządzenie Nr 72/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia;
 - leczenie szpitalne (hospitalizacja w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów, JGP) - Zarządzenie Nr 55/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z uwzględnieniem zużycia wg danych ze statystyk JGP lub piśmiennictwa;
 - ambulatoryjna opieka specjalistyczna (wizyty specjalistyczne, badania rezonansu magnetycznego) - Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia i Zarządzenie Nr 182/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.

Do wyliczeń przyjęto, tak jak w modelu, że rok ma 365,25 dni.

Koszty z perspektywy NFZ i pacjenta są identyczne jak z perspektywy NFZ w związku z tym, że w kosztach uwzględnionych w niniejszej analizie ekonomicznej pacjent nie partycypuje.

Koszty uwzględnione w analizie są aktualne na dzień 23.04.2021 r.

Ponadto wszystkie koszty poza ceną LUS opartą na danych Wnioskodawcy, zostały odchyłone o $\pm 20\%$ w ramach deterministycznej analizy wrażliwości w celu pokrycia niepewności związanej z ich szacowaniem (wartości kosztów patrz rozdz. 5.2.12.10).

5.2.12.9.1 Przetoczenia KKCz

| |
|------------|
| [redacted] |
| [redacted] |
| [redacted] |
| [redacted] |
| [redacted] |
| [redacted] |
| [redacted] |
| [redacted] |
| [redacted] |
| [redacted] |

³ W związku ze strukturą modelu scenariusze dotyczące masy ciała uwzględniono poprzez zmianę średniej liczby fiolek LUS zużywanych na dawkę leku (przy utrzymaniu dawkowania wyliczonego przy parametrach analizy podstawowej).

Tab. 33. Zużycie i koszt przetoczeń KKCz.

| Stan zdrowia | Liczba jednostek KKCz na przetoczenie* | Liczba przetoczeń na rok* | Łączna liczba jednostek KKCz zużywanych rocznie** | Roczny koszt przetoczeń*** |
|--------------|--|---------------------------|---|----------------------------|
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |

5.2.12.9.2 Terapia chelatująca żelazo (ICT)

Tab. 34. Odsetek pacjentów TD otrzymujących ICT i koszt stosowania ICT.

| Stan zdrowia | DFO i inne - odsetek chorych* | Brak ICT - odsetek chorych* | Liczba podań na rok** | Roczny koszt podania ICT*** |
|--------------|-------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

5.2.12.9.3 MDS

MDS o ryzyku od niskiego do pośredniego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted section header]

| | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

[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] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | | |

[REDACTED]

[REDACTED]

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

5.2.12.9.4 AML

Terapia indukcyjna

Koszt terapii indukcyjnej AML oszacowano na podstawie wyceny z Zarządzenia nr 55/2021/DSOZ dla grupy JGP S01 (Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż.), mediany dni hospitalizacji wg statystyk JGP za 2019 rok i odsetka chorych stosujących leczenie aktywne wg raportu dla azacytydyny złożonego do NICE (patrz rozdz. 5.2.12.6.2) (Zarządzenia Prezesa NFZ, Statystyki JGP, NICE Vidaza 2009) na 29 645,46 PLN - patrz tabela poniżej.

Tab. 41. Koszty terapii indukcyjnej w AML.

| Grupa JGP | Wycena za 45 dni terapii (oraz za każdy dodatkowy dzień)*, PLN | Mediana dni hospitalizacji** | Oszacowany koszt jednostkowy hospitalizacji, PLN | Odsetek w MDS*** |
|---|--|------------------------------|--|------------------|
| S01 Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż. | 36 153 (668) | 30 | 36 153 | 82% |
| Koszt użyty w analizie | 29 645,46 PLN | | | |

* wg Zarządzenia nr 55/2021/DSOZ (Zarządzenia Prezesa NFZ); ** wg statystyk JGP za 2019 rok (Statystyki JGP); *** wg raportu dla azacytydyny złożonego do NICE leczonych jedynie BSC (najlepsza opieka wspomagająca) w AML jest 18% chorych⁴ a zatem aktywnie leczonych jest 82% (NICE Vidaza 2009).

Terapia konsolidująca

⁴ Należy jednak zauważyć, że chociaż w modelu założono, że 18% pacjentów z AML nie otrzymuje aktywnej terapii, w modelu w modelu uwzględniono koszty monitorowania, wizyt lekarskich, hospitalizacji i leczenia powikłań u wszystkich pacjentów z AML.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted section header]

| | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

[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] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text]

5.2.12.9.5 Rutynowe monitorowanie

[Redacted text]

Luspaterecept (Reblozyl®) w leczeniu niedokrwistości w przebiegu zespołów mielodysplastycznych
- analiza ekonomiczna

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.2.12.9.6 Monitorowanie w ramach programu lekowego

Dla ramienia luspaterceptu dla chorych leczonych aktualnie LUS stosowane są koszty monitorowania w programie lekowym przyjęte na poziomie diagnostyki klinicznej w dostępnych na moment składania wniosku programach lekowych leczenia LR-MDS (założenie), tj. na poziomie diagnostyki w programie lenalidomid w leczeniu pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q wg Zarządzenia Prezesa NFZ nr 59/2021/DGL (w zarządzeniu brak jest kosztów kwalifikacji do programu leczenia MDS, poza tym jest to koszt jednorazowy i w związku z tym nie uwzględniono go w analizie) – patrz tabela poniżej.

Tab. 48. Koszt monitorowania w programie lekowym (dotyczy chorych leczonych LUS).

| Nazwa | Wartość punktowa za rok/Koszt roczny przyjęty w modelu |
|--|--|
| Diagnostyka w programie lenalidomid w leczeniu pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q | 2 078 wg Zarządzenia Prezesa NFZ nr 59/2021/DGL |

5.2.12.9.7 Koszty zdarzeń niepożądanych

Koszty jednostkowe zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu oszacowano w oparciu o założenia przyjęte w odniesieniu do zużywanych zasobów (typ hospitalizacji JGP lub wizyty specjalistycznej w związku z wykonywanymi badaniami) w ramach leczenia danego zdarzenia i koszty jednostkowe hospitalizacji JGP i wizyt specjalistycznych na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ (patrz tabela poniżej). Częstości zdarzeń niepożądanych przyjęte w modelu patrz rozdz. 5.2.12.7.⁵ Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych są takie same z perspektywy NFZ oraz z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.

Tab. 49. Koszty jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych.

| Zdarzenie niepożądane | Koszt*, PLN | Źródło** |
|-----------------------------|-------------|--|
| Upadek | 71 | W12 (RTG/USG) – wizyta u specjalisty 2-go typu |
| Zmęczenie | 40 | W11 (badanie krwi w kierunku anemii) - wizyta u specjalisty 1-go typu |
| Neutropenia | 3 790,95 | Hospitalizacja S05-S07 średnia |
| Nadciśnienie | 1 735,38 | Hospitalizacja E86-E88 średnia |
| Omdlenie | 40 | W11 (badanie krwi w kierunku anemii) - wizyta u specjalisty 1-go typu |
| Astenia | 71 | W12 (Transferyna, wskaźnik nasycenia żelazem) - wizyta u specjalisty 2-go typu |
| Hiperurykemia | 1 653,00 | Hospitalizacja K26 (grupy z hiperurikemią) |
| Przeciążenie żelazem | 2 479,00 | Hospitalizacja S43 |
| Blok przedsionkowo-komorowy | 3 065,17 | Hospitalizacja E31 i E61 średnia (grupy z blokiem przedsionkowo-komorowym) |
| Ból pleców | 71 | W12 (RTG) - wizyta u specjalisty 2-go typu |
| Podwyższony poziom ALT | 40 | W11 (ALT) - wizyta u specjalisty 1-go typu |

* taki sam z perspektywy NFZ oraz NFZ i pacjenta; ** w przypadku wizyt specjalistycznych Zarządzenie Nr 25/2020/D5OZ, w przypadku hospitalizacji JGP Zarządzenie Nr 55/2021/D5OZ (w przypadku kilku hospitalizacji szacowano średnią ważoną liczbą hospitalizacji wg statystyk JGP za 2019 rok).

5.2.12.10 Podsumowanie

W poniższych tabelach podsumowano koszty uwzględnione w analizie.

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano odchylenie kosztów o $\pm 20\%$ (założenie arbitralne pokrywające niepewność oszacowań) – dotyczy wszystkich kosztów poza ceną LUS opartą na danych Wnioskodawcy.

Tab. 50. Pozostałe koszty roczne przyjęte w modelu w ramach BC i DSA, PLN.

| Zdarzenie niepożądane | Koszt w BC, PLN | Koszt BC -20%, PLN | Koszt BC +20%, PLN |
|---------------------------------------|-----------------|--------------------|--------------------|
| Nabycie LUS | ████████ | ████████ | ████████ |
| Podanie LUS w programie lekowym | ████████ | ████████ | ████████ |
| Monitorowanie LUS w programie lekowym | ████ | ████████ | ████████ |
| Leczenie HR-MDS | | | |
| Nabycie leków | ████████ | ████████ | ████████ |
| Podanie leków | ████████ | ████████ | ████████ |
| Allo-HSCT | ████████ | ████████ | ████████ |
| Terapia indukcyjna w AML | ████████ | ████████ | ████████ |
| Terapia konsolidująca w AML | ████████ | ████████ | ████████ |
| Zdarzenie niepożądane | | | |
| Upadek | 71 | 56,80 | 85,20 |
| Zmęczenie | 40 | 32,00 | 48,00 |
| Neutropenia | 3 790,95 | 3 032,76 | 4 549,14 |
| Nadciśnienie | 1 735,38 | 1 388,30 | 2 082,46 |
| Omdlenie | 40 | 32,00 | 48,00 |
| Astenia | 71 | 56,80 | 85,20 |
| Hiperurykemia | 1 653,00 | 1 322,40 | 1 983,60 |
| Przeciążenie żelazem | 2 479,00 | 1 983,20 | 2 974,80 |
| Blok przedsionkowo-komorowy | 3 065,17 | 2 452,13 | 3 678,20 |
| Ból pleców | 71 | 56,80 | 85,20 |
| Podwyższony poziom ALT | 40 | 32,00 | 48,00 |

[Redacted header text]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|---------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted section header] | | | | | | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted section 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 section 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] |

Luspaterocept (Reblozyl®) w leczeniu niedokrwistości w przebiegu zespołów mielodysplastycznych
- analiza ekonomiczna

5.2.13 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami MZ „Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych” (Rozporządzenie MZ 2012).

W związku z powyższym oraz zgodnie z obowiązującymi wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA) opracowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, dla analizy kosztów-użyteczności w scenariuszu podstawowym przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (AOTMiT 2016).

Wartości stopy dyskontowej testowane w ramach analizy wrażliwości zgodnie z aktualnymi wytycznymi AOTMiT wynoszą 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych.

5.2.14 Podsumowanie założeń i parametrów modelu

Poniżej wymieniono założenia i ograniczenia w przyjętym podejściu do modelowania i danych wejściowych:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Podsumowanie głównych założeń przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 52. Podsumowanie głównych założeń przyjętych w modelu w analizie podstawowej.

| Parametr | Wartość / Opis | Rozdz. |
|------------|----------------|--------------------|
| [Redacted] | [Redacted] | 5.2.1 |
| [Redacted] | [Redacted] | 4 |
| [Redacted] | [Redacted] | 3 |
| [Redacted] | [Redacted] | 5.2.12.1 |
| [Redacted] | [Redacted] | 5.2.13 |
| [Redacted] | [Redacted] | 5.2.3, 5.2.12.3 |
| [Redacted] | [Redacted] | 5.2.12.3 |

| Parametr | Wartość / Opis | Rozdz. |
|------------|----------------|------------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | 5.2.12.4 |
| [REDACTED] | [REDACTED] | 5.2.4 |
| [REDACTED] | [REDACTED] | 5.2.12.2 |
| [REDACTED] | [REDACTED] | 5.2.12.2 |
| [REDACTED] | [REDACTED] | 5.2.12.5 |
| [REDACTED] | [REDACTED] | 5.2.12.6 |
| [REDACTED] | [REDACTED] | 5.2.12.6.2 |
| [REDACTED] | [REDACTED] | 5.2.12.6 |
| [REDACTED] | [REDACTED] | 5.2.12.7 |
| [REDACTED] | [REDACTED] | 5.2.12.8 |
| [REDACTED] | [REDACTED] | 2, 5.2.12.9.3 |
| [REDACTED] | [REDACTED] | 5.2.12.10 |

5.3 Walidacja modelu

Przed przeprowadzeniem ostatecznej analizy, wykonano walidację modelu w celu weryfikacji technicznej poprawności. Model został przetestowany z użyciem różnych ustawień parametrów wejściowych, żeby sprawdzić, czy kierunki zmian wyników są uzasadnione. Walidacja obejmowała sprawdzenie wyników dla ekstremalnych (w tym zerowych) wartości parametrów wejściowych. Wyniki weryfikowano pod względem logicznej spójności.

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano innych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia luspaterceptu w leczeniu LR-MS w porównaniu z placebo, zgodnie ze zdefiniowanymi kryteriami włączenia i wykluczenia z przeglądu (patrz 10.2). W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono prac spełniających zdefiniowane kryteria włączenia do przeglądu.

5.4 Analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem MZ ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej (AOTMiT 2016, Rozporządzenie MZ 2012).

Stabilność wyników analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) testowano na dwa sposoby: poprzez deterministyczne analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej

krytyczny wpływ na stabilność wyników (patrz rozdz. 5.4.1) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu (patrz rozdz. 5.4.2).

5.4.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono w celu określenia wrażliwości wyników uzyskanych w modelu w odniesieniu do niepewności głównych danych wejściowych (skuteczności, użyteczności, kosztów, długości horyzontu czasowego, masy ciała wpływającej na zużycie LUS). Przedmiotem deterministycznej analizy wrażliwości są również, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, wartości stopy dyskontowej (0% dla kosztów i wyników zdrowotnych).

Nie przeprowadzono analizy wrażliwości dla parametrów mających znikomy wpływ na wynik (przyjęcie alternatywnych użyteczności).

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano odchylenie kosztów o $\pm 20\%$ (założenie arbitralne pokrywające niepewność oszacowań) – dotyczy wszystkich kosztów jednocześnie (poza ceną LUS opartą na danych Wnioskodawcy, która nie była przedmiotem DSA), ponieważ sprawdzono, że każde z osobna powodują niewielki wpływ na wyniki i nie ma potrzeby generowania większej ilości scenariuszy.

W przeprowadzonych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem zamieszczonym w poniższej tabeli, pozostałe parametry były takie jak w przypadku analizy podstawowej.

Tab. 53. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.

| Scenariusz | Wartość parametru przed zmianą - BC | Wartość parametru po zmianie - SA | Opis w rozdziale |
|--|--|--|--------------------|
| SA 1 (dyskontowanie) | Dyskontowanie wg wytycznych AOTMiT: 3,5% efekty, 5% koszty | Brak dyskontowania wg wytycznych AOTMiT 0% efekty, 0% koszty | 5.2.13 |
| SA 2 (horyzont czasowy) | Horyzont czasowy: dożywni | Horyzont czasowy: 20 lat (jak w analizie dla innego leku ocenianego w MDS niższego ryzyka - podtypu MDS z izolowaną delecją 5q (Zlecenie 8/2015) | 4 |
| SA 3 (prawdopodobieństwa przejść po przerwaniu leczenia LUS) | | | 5.2.4, 5.2.12.4 |
| SA 4 (czas trwania odpowiedzi) | | | 5.2.12.2 |
| SA 5 (zapadalność na AML wg ryzyka) | | | 5.2.12.5 |
| SA 6 (zapadalność na AML wg stanów) | | | 5.2.12.5 |
| SA 7 (przeżycie całkowite) | | | 5.2.12.6 |
| SA 8 (użyteczności) | | | 5.2.12.8 |

Luspaterocept (Reblozyl[®]) w leczeniu niedokrwistości w przebiegu zespołów mielodysplastycznych
- analiza ekonomiczna

| Scenariusz | Wartość parametru przed zmianą - BC | Wartość parametru po zmianie - SA | Opis w rozdziale |
|--------------------------------|--|---|------------------|
| | | | |
| SA 9 (koszty pomniejszone) | Koszty oszacowane do modelu (poza kosztem LUS dostarczonym przez Wnioskodawcę) w oparciu o badanie ankietowe, Zarządzenia Prezesa NFZ i Komunikaty Departament Gospodarki Lekami (DGL) - patrz rozdz. 5.2.12.9 | Koszty oszacowane w BC pomniejszone o 20% w porównaniu do analizy podstawowej (założenie arbitralne pokrywające niepewność oszacowań) | 5.2.12.10 |
| SA 10 (koszty powiększone) | | Koszty oszacowane w BC powiększone o 20% w porównaniu do analizy podstawowej (założenie arbitralne pokrywające niepewność oszacowań) | |
| SA 11 (masa ciała zmniejszona) | Masa ciała wg danych z badania MEDALIST | Masa ciała z BC zmniejszona o 10% (założenie arbitralne), [REDACTED] | 5.2.12.1 |
| SA 12 (masa ciała zwiększona) | | Masa ciała z BC zwiększona o 10% (założenie arbitralne), [REDACTED] | |

* w związku ze strukturą modelu scenariusze dotyczące masy ciała uwzględniono poprzez zmianę średniej liczby fiolek LUS zużywanych na dawkę leku (przy utrzymaniu dawkowania wyliczonego przy parametrach analizy podstawowej).

6 Wyniki analizy

W kolejnych rozdziałach przedstawiono wyniki analizy podstawowej, deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 5.4) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 5.5). **Analiza z perspektywy NFZ jest tożsama z analizą z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.**

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR, PLN/QALY) oraz kosztu dodatkowego roku życia (ICER, PLN/LYG) uzyskanych dzięki stosowaniu luspaterceptu (+BSC) w porównaniu z placebo (+BSC).

6.1 Analiza podstawowa

[Redacted content]

Tab. 58. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości.

| Scenariusz | Placebo + BSC | | | Luspatercept + BSC | | | Luspatercept + BSC vs placebo + BSC | | | | | |
|------------|-----------------------|-----|------|-----------------------|-----|------|-------------------------------------|-------|--------|----------------|---------------|--|
| | Koszty całkowite, PLN | LYG | QALY | Koszty całkowite, PLN | LYG | QALY | Δ kosztów, PLN | Δ LYG | Δ QALY | ICUR, PLN/QALY | ICER, PLN/LYG | |
| BC | | | | | | | | | | | | |
| SA 1 | | | | | | | | | | | | |
| SA 2 | | | | | | | | | | | | |
| SA 3 | | | | | | | | | | | | |
| SA 4 | | | | | | | | | | | | |
| SA 5 | | | | | | | | | | | | |
| SA 6 | | | | | | | | | | | | |
| SA 7 | | | | | | | | | | | | |
| SA 8 | | | | | | | | | | | | |
| SA 9 | | | | | | | | | | | | |
| SA 10 | | | | | | | | | | | | |
| SA 11 | | | | | | | | | | | | |
| SA 12 | | | | | | | | | | | | |

6.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (5000 iteracji) wykazały, że w dożywnym horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów w ramieniu luspaterceptu + BSC w porównaniu z placebo + BSC wyniosła ██████████, natomiast średnia różnica QALY wyniosła ██████████. Uzyskany średni inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności wyniósł ██████████ PLN/QALY (patrz Tab. 59).

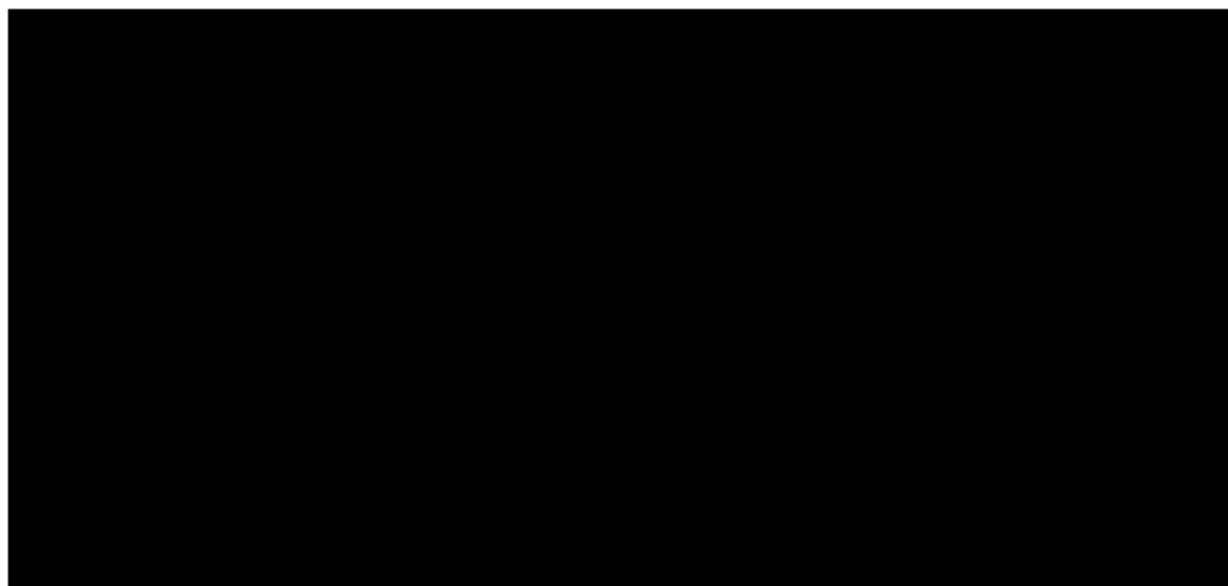
Na poniższym wykresie typu *scatter plot* (patrz Ryc. 12) przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). Większość wyników analizy mieści się w prawym górnym kwadrancie wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania luspaterceptu + BSC w porównaniu z placebo + BSC w populacji dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia.

Krzywą akceptowalności dla poszczególnych progów opłacalności przedstawiono na Ryc. 13. Na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dana interwencja jest kosztowo-efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY - oś pozioma. Terapia luspaterceptem nie jest opłacalna kosztowo przy obowiązującym progu opłacalności kosztowej (tj. 155 514 PLN/QALY). Jednakże należy mieć na uwadze, że luspatercept ma status leku sierocznego a ponadto stosowanie luspaterceptu w porównaniu z w nowotworach hematologicznych, jakimi są zespoły mielodysplastyczne, wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów (w tym w pełnym zdrowiu), co jest znaczącą poprawą.

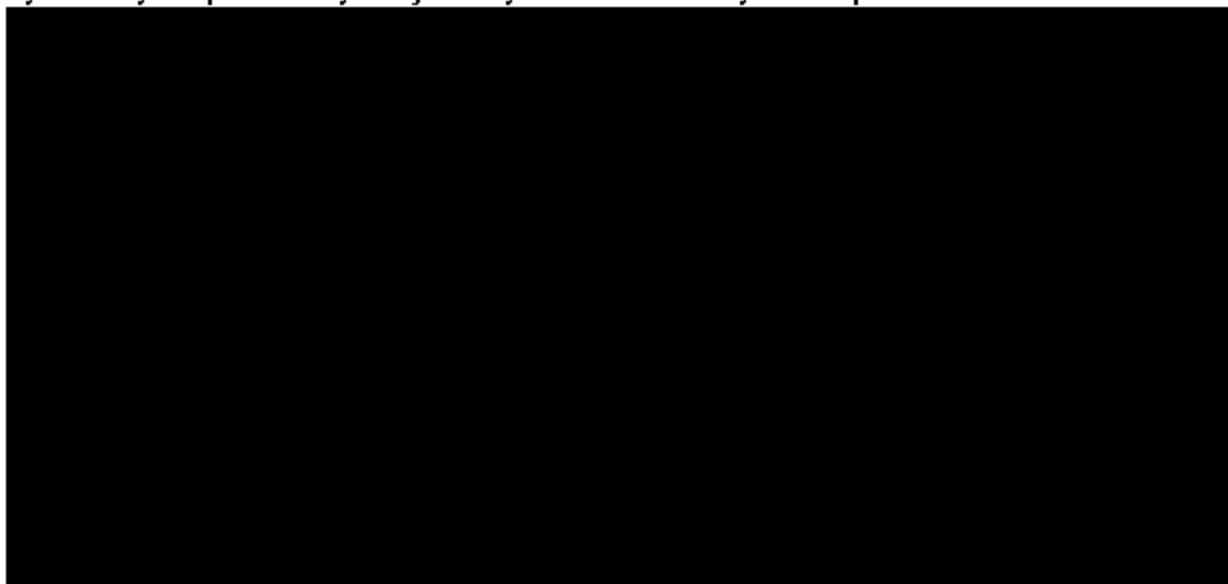
Tab. 59. Wynik średni probabilistycznej analizy wrażliwości.

| Kategoria kosztu | Placebo + BSC | Luspatercept + BSC | Luspatercept + BSC vs placebo + BSC |
|-----------------------|---------------|--------------------|-------------------------------------|
| LYG, lata | ██████ | ██████ | ██████ |
| QALY, lata | ██████ | ██████ | ██████ |
| Koszty całkowite, PLN | ████████ | ████████ | ████████ |
| ICER, PLN/LYG | | | ████████ |
| ICUR, PLN/QALY | | | ████████ |

Ryc. 12. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - wykres typu *scatter plot* dla ICUR, PLN/QALY.



Ryc. 13. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - krzywa akceptowalności.



6.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowania luspaterceptu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 155 514 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

Dla luspaterceptu + BSC w porównaniu z placebo + BSC wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności (tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym

7 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania luspaterceptu (Reblozyl®, LUS) w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia (w tym oporni na leczenie lub z niskim prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi, lub którzy przerwali leczenie z powodu ZN), spełniających kryteria włączenia do programu lekowego w porównaniu z placebo. Wnioskowane wskazanie jest w pełni zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym EMA i oparte zostało na badaniu rejestracyjnym. Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne leczenia MDS (patrz rozdz. 2.7 w APD) oraz dostępne i refundowane opcje terapeutyczne w Polsce (patrz rozdz. 3.1.2.4 w APD) **brak jest skutecznego leczenia przyczynowego refundowanego w Polsce** we wnioskowanej populacji. Należy zaznaczyć, że zarówno luspatercept jak i placebo stosowane są jednocześnie z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC). Brak innego aktywnego leczenia w docelowej populacji potwierdza również raport Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczący oceny luspaterceptu w leczeniu MDS, w którym przedstawiono potencjalne komparatory dla luspaterceptu i powody ich wyeliminowania i stwierdzono, że we wnioskowanym wskazaniu stosowane jest jedynie BSC, czyli transfuzje koncentratu krwinek czerwonych (AOTMiT Reblozyl).

Postaci mniejszego ryzyka (m.in. MDS-RS) mogą na początku przebiegać bezobjawowo. U większości chorych na MDS pojawiają się w pewnym momencie objawy niedokrwistości. Nasilona niedokrwistość prowadzi do niewydolności serca oraz niedotlenienia ogólnego układu nerwowego i innych narządów (Dwilewicz-Trojaczek 2013, Dwilewicz-Trojaczek 2018). Ponadto niedokrwistość związana jest ze zwiększonym ryzykiem śmierci nieleukemicznej, zgonu sercowego i powikłań sercowych (Malcovati 2011). Celem leczenia w MDS jest w związku z tym przede wszystkim zaradzenie anemii pacjentów, a ostatecznie zmiana naturalnego przebiegu choroby (Giagounidis 2017). MDS o niższym ryzyku w pewnym momencie staje się oporne na dotychczasowe leczenie, co prowadzi do zależności od przetoczeń KKCz, przetadowania żelazem i obniżonej jakości życia (Kao 2008, Fenaux 2013, Fenaux 2019, Fenaux 2020). Zależność od przetoczeń związana jest ze zmniejszeniem przeżycia całkowitego chorych (Haman 2016). Ponadto, w badaniu ankietowym wykazano, że wśród pacjentów, którzy mieli przetoczenia krwi, przeważająca część odpowiedziała, że wybrałoby leczenie farmakologiczne, które tymczasowo pogarszałoby ich samopoczucie, jeśli pozwoliłoby im to zatrzymać lub zmniejszyć przetoczenia krwi (Sekeres 2011).

MDS charakteryzuje się gorszą oczekiwaną długością życia pacjentów niż w przypadku raka płuca (Greenberg 2012, NCCN 2021, Adebajo 1999).

Pacjenci z LR-MDS doświadczają znacznego skrócenia życia w porównaniu do populacji ogólnej - średnią utratę lat życia oszacowano na 6,3 roku (4,9 roku w przypadku grupy z ryzykiem od bardzo niskiego do niskiego i 11,6 roku w przypadku grupy o ryzyku pośrednim wg R-IPSS), co odpowiadało względnemu skróceniu długości życia o 40% (w podgrupach z ryzykiem bardzo niskim/niskim i pośrednim odpowiednio o 31% i 76%) w porównaniu do populacji ogólnej (Li 2019).

Zgodnie z wynikami badania przeprowadzonego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (rejestr chorych na MDS) wśród chorych na MDS niższego ryzyka z RS $\geq 5\%$ prawie połowa zmarła w ciągu 5 lat od diagnozy, prawie 85% uzależniło się od przetoczeń KKCz, a 60% rozwinęło przeciążenie żelazem. Większość zgonów w tej grupie była związana z MDS. Wyniki te wskazują na wysoki poziom zachorowalności i umieralności w tej grupie (EHA 2020 EP825).

W Polsce nie ma refundowanych metod leczenia LR-MDS z obecnością pierścieniowatych syderoblastów w przypadku nietolerancji lub niedostatecznej odpowiedzi na ESA. Nieoptymalna opieka wspomagająca (np. przetoczenia krwinek czerwonych, ICT) przyczynia się do kumulacji obciążeń klinicznych i ekonomicznych.

Nowe doniesienia kliniczne (badanie MEDALIST) wskazują na luspatercept jako skuteczną opcję u chorych z niedokrwistością w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku od bardzo niskiego do pośredniego, z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją środków stymulujących erytropoezę (NCCN 2021). Luspatercept jest pierwszą w swojej klasie terapią celowaną nakierowaną na podstawowy mechanizm choroby i umożliwiającą uzyskanie 8-tyg. niezależności od przetoczeń u min 38% chorych (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu MEDALIST, data odcięcia 8 maj 2018 z publikacji pełnotekstowej, w nowszych doniesieniach konferencyjnych odsetek ten jest większy) przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

Zgodnie z **najnowszymi amerykańskimi** wytycznymi klinicznymi leczenia MDS luspatercept zalecany jest w leczeniu początkowym w MDS niskiego/pośredniego-1 ryzyka u chorych z objawową niedokrwistością i bez del(5q), z RS $\geq 15\%$ lub RS $\geq 5\%$ z mutacją SF3B1 (co odpowiada diagnozie MDS-RS wg WHO 2016; NCCN 2021). W wytycznych **europejskich** ESMO z 2020 r. luspatercept zalecany jest po niepowodzeniu leczenia ESA u chorych z MDS-RS zależnych od przetoczeń [I, A, tj. najwyższy poziom dowodów i największa siła rekomendacji, patrz załącznik do publikacji Fenaux 2021] – wskazanie dotyczy chorych bez delecji 5q, niezależnie od poziomu EPO (ESMO 2020). **W polskich zaleceniach PTOK** zastosowanie luspaterceptu (obok azacytydyny, decytabiny i lenalidomidu) należy rozważyć u chorych na MDS niższego ryzyka, u których nie ma odpowiedzi na leczenie ESA \pm G-CSF (PTOK 2020).

Luspatercept jest pierwszą w swojej klasie terapią celowaną nakierowaną na podstawowy mechanizm choroby. **W przypadku wprowadzenia finansowania luspaterceptu w analizowanym wskazaniu, byłby on jedynym refundowanym skutecznym leczeniem przyczynowym możliwym do zastosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, stąd luspatercept stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów i lekarzy.**

W niniejszej analizie zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności i dodatkowo kosztów-efektywności. Wybór techniki analitycznej wynika z faktu, iż w randomizowanym badaniu klinicznym (badanie MEDALIST [Fenaux 2020]), w którym oceniano skuteczność luspaterceptu w porównaniu z placebo jako terapii „on top” do najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) w docelowej populacji chorych, zaobserwowano istotne

statystycznie różnice w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa terapii. Zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy klinicznej stosowanie luspaterceptu u dorosłych chorych na MDS-RS o ryzyku od bardzo niskiego do pośredniego, otrzymujących regularne przetoczenia czerwonych krwinek, oporni na leczenie ESA lub z niskim prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na ESA lub którzy przerwali leczenie ESA z powodu zdarzeń niepożądanych (ZN), charakteryzuje się większą skutecznością niż brak leczenia aktywnego/przyczynowego zarówno w kontekście uzyskania pierwszorzędnego punktu końcowego badania (tj. niezależności od przetoczeń koncentratu czerwonych krwinek przez 8 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24) oraz głównych dwóch drugorzędowych punktów końcowych (TI przez 12 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 oraz w tygodniach od 1 do 48), jak i wielu innych drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniu (Fenaux 2020, Analiza kliniczna).

W analizie wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez Zleceniodawcę adaptowany do warunków polskich. Adaptacja modelu do warunków polskich objęła dane dotyczące zużycia zasobów oraz oszacowania kosztów terapii w ramieniu luspaterceptu i komparatora, kolejnych etapów terapii (dalszego leczenia), leczenia zdarzeń niepożądanych i monitorowania chorych, polskie tablice życia i wartości stóp dyskontowych.

Główną zaletą modelu jest uwzględnienie danych (charakterystyka, skuteczność, bezpieczeństwo) z wielośrodkowego, międzynarodowego, kontrolowanego badania klinicznego z randomizacją, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, dotyczącego porównania luspaterceptu z placebo u dorosłych chorych na MDS-RS (wg kryteriów WHO - WHO 2008, WHO 2016) o ryzyku od bardzo niskiego do pośredniego (wg R-IPSS), otrzymujących regularne przetoczenia czerwonych krwinek, opornych na leczenie ESA lub z niskim prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na ESA lub którzy przerwali leczenie ESA z powodu ZN, a więc odpowiada wnioskowanej populacji chorych, tj. dorosłym pacjentom z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia (w tym opornym na leczenie lub z niskim prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi, lub którzy przerwali leczenie z powodu ZN). W analizie po przerwaniu leczenia pacjenci w ramieniu luspatercept + BSC doświadczają takich samych przeżyć, jak w ramieniu placebo + BSC (pacjenci bez odpowiedzi na BSC lub ci, którzy utracili odpowiedź). Jest to konserwatywne założenie przyjęte, aby poradzić sobie z niepewnością w stosowaniu przeżyć uzyskanych z ramienia luspatercept + BSC w badaniu MEDALIST u pacjentów nieleczonych.

Badanie MEDALIST w momencie tworzenia modelu jeszcze się nie zakończyło - w modelu wykorzystano wyniki z najnowszej na moment tworzenia modelu daty odcięcia, tj. 1 lipca 2019 r. (w oparciu o dane wewnętrzne Wnioskodawcy; mediana [zakres] czasu leczenia 50,9 [24-114] tyg. w LUS i 24,0 [7-89] tyg. w PLA), z wyjątkiem części danych, które nie uległy zmianie (np. charakterystyka początkowa chorych), które przyjęto w oparciu o dane z daty odcięcia 8 maj 2018 r. (tj. jak w publikacji z badania; mediana [zakres] czasu leczenia 49 [6-114] tyg. w LUS i 24 [7-89] tyg. w PLA). Większość z wykorzystanych danych z badania MEDALIST w związku z ich bardzo dużą szczegółowością pochodzi z danych wewnętrznych Wnioskodawcy. [REDAKCYJNE]

[REDACTED]

[REDACTED]

W przypadku braku danych z badania MEDALIST wykorzystano dane literaturowe (dotyczy użyteczności, krzywych zapadalności na AML i przeżycia po AML).

[REDACTED]

[REDACTED] Należy w tym miejscu zaznaczyć, że zależność od przetoczeń jest niezależnym czynnikiem prognostycznym u chorych na MDS (Malcovati 2005, Malcovati 2007, Cazzola 2002, Cermak 2009, Harnan 2016) i może zostać uznana za wiarygodny wskaźnik nasilenia choroby, częściowo odzwierciedlający obecność chorób współistniejących. Im większa zależność od przetoczeń, tym gorsze rokowanie (Deschler 2006, Malcovati 2006).

[REDAKTOWANE] a należy pamiętać, że stan niezależności od przetoczeń związany jest z poprawą jakości życia w porównaniu do chorych zależnych od przetoczeń, ponieważ z przetoczeniami krwi związane jest prawdopodobieństwo nadmiernej akumulacji żelaza, które może dodatkowo powodować powikłania i wymagać chelatacji żelaza (Oliva 2005, Szende 2009, Payne 2008).

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia, tożsamą z perspektywę wspólną NFZ i pacjenta i dyskontowanie zgodne z wytycznymi AOTMiT (5% na koszty i 3,5% na efekty zdrowotne). Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywočním. W analizie uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Nie uwzględniono kosztów pośrednich ze względu na zaawansowany wiek chorych, a tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem. Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane nt. zużycia zasobów według badania ankietowego przeprowadzonego wśród 4 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych na MDS (patrz rozdz. 10.1), statystyk JGP, piśmiennictwa oraz koszty jednostkowe przypisane na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ i Komunikatów Departament Gospodarki Lekami (DGL). Wszystkie koszty poza ceną LUS opartą na danych Wnioskodawcy, zostały odchyłone o $\pm 20\%$ w ramach deterministycznej analizy wrażliwości w celu pokrycia niepewności związanej z ich szacowaniem – scenariusze te miały niewielki wpływ na wyniki analizy.

[REDAKTOWANE]

W trakcie tworzenia modelu przeprowadzono systematyczny przegląd piśmiennictwa w celu odnalezienia badań dotyczących użyteczności u chorych na MDS i AML i stosujących DFO. W oparciu o wyniki przeglądu zaadresowano wartości użyteczności w modelu (patrz rozdz. 10.3, 5.2.12.8). Na podstawie dostępnych danych, możliwych do zaimplementowania w modelu ekonomicznym najbardziej właściwe dla MDS są oszacowania użyteczności z badania Szende 2009, dla AML - użyteczności z Joshi 2019 a dla stosowania dożyłnej chelatacji żelaza - z badania Matza 2020.

W celu oszacowania niepewności parametrów użytych w modelu przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

[REDAKTOWANE]

[REDAKCE]

Należy podkreślić, że wnioskowane wskazanie dotyczy MDS, a zatem **choroby rzadkiej** (OrphaNet), dotyczącej bardzo małej grupy pacjentów. MDS to choroba przewlekle wyniszczająca organizm i zagrażająca życiu chorego w wyniku związanych z nią cytopenii (m.in. niedokrwistości), przetładowania żelazem i możliwości przekształcenia w ostrą białaczkę szpikową.

Luspatercept otrzymał status leku sierocego we wnioskowanym wskazaniu (Reblozyl Orphan). **Jego stosowanie w porównaniu z placebo w nowotworach hematologicznych, jakimi są zespoły mielodysplastyczne, wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów** [REDAKCE]. Wykazana znacząca poprawa kliniczna jest ponadto związana z istotnym zmniejszeniem zużycia zasobów medycznych, w tym KKCz [REDAKCE]

[REDAKCE]

W latach 2000-2019 w Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) złożono łącznie niemal 3,5 tys. wniosków o nadanie produktom leczniczym desygnacji sieroczej, z czego ponad 2,2 tys. produktów taki status otrzymało (Orphan EMA). Desygnacja umożliwia wejście produktu leczniczego na odrębną ścieżkę postępowania w EMA i nie jest jednoznaczna z dopuszczeniem do obrotu. Decyzję o dopuszczeniu do obrotu otrzymało w latach 2001-2019 tylko 170 produktów leczniczych, co stanowi około 7,6% wszystkich produktów z desygnacją sierocą (Orphan EU) (DZP&PEX sieroce).

W Polsce w najważniejszych dokumentach rządowych, takich jak Polityka Lekowa Państwa na lata 2018-2022, projekty Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich, projekty nowelizacji Ustawy Refundacyjnej, zwrócona została uwaga na konieczność zapewnienia zwiększonej dostępności do niezbędnej farmakoterapii w zakresie chorób rzadkich i ultrarzadkich, Zaproponowane zostały również rozwiązania, których implementacja ma zapobiec wykluczaniu pacjentów z chorobami rzadkimi z dostępu do efektywnych terapii. **Odstępstwo od ogólnej procedury oceny leków (terapii) z zachowaniem ich efektywności kosztowej i wpływu na budżet jest postrzegane jako jedno z głównych rozwiązań** (Polityka Lekowa, NPCR projekt, Nowelizacja UR projekt, DZP&PEX sieroce). Do proponowanych zmian w podejściu do refundacji terapii w chorobach rzadkich należą:

⁶ Obliczono dzieląc koszty przetoczeń uzyskane w modelu w ramieniu interwencji i komparatora (przy wyzerowaniu kosztów hospitalizacji związanej z przetoczeniami) przez długość życia w ramieniu interwencji i komparatora; przyjęto że 1 jednostka odpowiada 450 ml krwi.

- odejście od utylitarnego podejścia w ocenie technologii medycznych na rzecz podejścia egalitarnego;
- **docelowo odejście od stosowanego obecnie kryterium kosztowego (3x PKB per capita / QALY);**
- skrócenie czasu pomiędzy dopuszczeniem terapii do obrotu, a jej objęciem refundacją;
- wprowadzenie instrumentów dzielenia ryzyka opartych o uzyskane efekty zdrowotne (NPCR projekt, DZP&PEX sieroce).

W celu zapewniania dostępności w chorobach rzadkich w Polsce jednym z możliwych rozwiązań jest stosowanie tzw. analizy wielokryterialnej (ang. *multi - criteria decision analysis*, MCDA; DZP&PEX sieroce). Wśród kryteriów, które mogą być brane w analizie mogą znajdować się takie jak (IZWOZ 2016):

- chorobowość,
- jakość przeprowadzonych badań naukowych,
- poziom niepewności w zakresie skuteczności,
- złożoność procesu produkcyjnego ocenianej technologii medycznej,
- możliwość monitorowania technologii stosowanej w chorobach rzadkich po jej zarejestrowaniu i objęciu refundacją (weryfikacji stosunku korzyści klinicznych do kosztów),
- wpływ na koszty pośrednie i społeczne związane z chorobą,
- dotkliwość choroby dla pacjenta,
- dostępność do alternatywnych opcji terapeutycznych,
- stopień wpływu ocenianego leku na przebieg choroby,
- możliwość zastosowania leku sierocego w innych wskazaniach.

W poszczególnych kryteriach terapia uzyskuje wycenę punktową, a po ich zsumowaniu wycenę końcową z przeprowadzonej oceny. W ten sposób uzyskuje się możliwość obiektywizacji oceny terapii z wykorzystaniem szerokiego spectrum kryteriów o dużej istotności zarówno dla pacjenta, jak i decydentów (IZWOZ 2016, DZP&PEX sieroce).

Finalna decyzja, jakie kryteria powinny być uwzględnione w analizie wielokryterialnej terapii stosowanych w chorobach rzadkich, czy też jaka powinna być waga poszczególnych kryteriów w końcowej ocenie, powinna być przedmiotem debaty (IZWOZ 2016, DZP&PEX sieroce).

Mając na uwadze powyższe, do rekomendacji podstawowych w podejściu do zapewniania dostępności w chorobach rzadkich w Polsce należą (DZP&PEX sieroce):

1. Odmienny proces oceny terapii w chorobach rzadkich;
2. Wyłączenie zastosowania art. 13 ust. 3 i 4 ustawy o refundacji dla produktów stosowanych w terapii chorób rzadkich;

3. Podwyższenie progu efektywności kosztowej z poziomu trzykrotności PKB per capita za 1 QALY do poziomu, który uwzględnia charakter chorób rzadkich;
4. Zastąpienie dowodu dostępności oświadczeniem dot. wprowadzenia do obrotu produktu nie później niż w dniu wejścia w życie decyzji o objęciu refundacją.

[REDAKTOR]

Zgodnie z analizą działalności jednostek organizacyjnych służby krwi w Polsce w 2018 roku, „pomimo stosowania w ostatnim okresie szeregu działań zmierzających do upowszechniania metod leczenia alternatywnych wobec transfuzji krwi, w tym programów zarządzania krwią pacjenta (PBM, Patient Blood Management), nadal podstawowym czynnikiem decydującym o zabezpieczeniu potrzeb związanych z krwiolecznictwem pozostaje dobra wola, a w konsekwencji – wystarczająca liczba honorowych krwiodawców” (Rosiek 2019). Liczba krwiodawców wynosi ok. 600 tys. (spadek o ok. 6% w roku 2019 vs 2015; Krwiodawcy.org, Narodowe Centrum Krwi). Zatem około 1,5% populacji Polski regularnie oddaje krew. Jest to mniej niż podstawowy poziom samowystarczalności w zakresie zaopatrzenia w krew, który przyjmuje się na poziomie 2,5% (Pogłód 2015). Wskaźnik (liczba) donacji na 1000 mieszkańców w Polsce wyniósł 33,2 w 2018 r. oraz 33,9 w 2019 r. (Krwiodawcy.org, GUS Rocznik demograficzny 2020). Pomimo systematycznego wzrostu w latach 2006-2011 wskaźnik donacji na 1000 mieszkańców w Polsce nadal był niższy od średniej w krajach wysokorozwiniętych. Wskaźnik ten w krajach wysokorozwiniętych wahał się od 7,1 do 62,4 (średnia 39,2, stan na 2011 r.; WHO Blood, Najwyższa Izba Kontroli). W latach 2013-2019 obserwowana była stabilizacja tego wskaźnika w Polsce (Krwiodawcy.org, GUS Rocznik demograficzny 2020). W 2020 r. należy spodziewać się spadku wskaźnika donacji na 1000 mieszkańców w związku z panującą pandemią COVID-19. Ponadto w następstwie prognozowanego spadku liczby ludności – starzenia się społeczeństwa – pula dawców może ulec zmniejszeniu przy jednoczesnym zwiększeniu grupy ludzi wymagających leczenia krwią (Mikołkowska 2020). Liczba przetoczeń KKCz i krwi pełnej wzrasta z roku na rok. [REDAKTOR]

[REDAKTOR]

Zakładając, że koszt pojedynczej hospitalizacji związanej z przetoczeniem krwi wynosi 270 PLN (Zarządzenie Nr 55/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia), potencjalne koszt hospitalizacji związanych z przetoczeniami krwi można oszacować na [REDAKTOR]. Przy uwzględnieniu kosztów przetaczanych jednostek składników krwi koszt całkowity związany z przetoczeniami będzie jeszcze wyższy.

[REDAKTOR]

[REDAKTOR]

[REDAKTOR]

[REDAKTOR]

[REDAKTOR]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla luspaterceptu nie odnaleziono analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia luspaterceptem w MDS, stąd nie porównano wyników analizy z innymi analizami.

8 Wyniki końcowe

Wyniki analizy podstawowej (analiza z perspektywy NFZ jest tożsama z analizą z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta)

[Redacted content]

Wyniki analizy wrażliwości i progowej (analiza z perspektywy NFZ jest tożsama z analizą z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta)

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9 Podsumowanie i wnioski końcowe

Celem analizy była ocena kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności stosowania luspaterceptu (Reblozyl®, LUS) w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego w porównaniu z placebo (ponieważ brak jest skutecznego leczenia przyczynowego refundowanego w Polsce we wnioskowanej populacji). Brak innego aktywnego leczenia w docelowej populacji potwierdza również raport Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczący oceny luspaterceptu w leczeniu MDS, w którym przedstawiono potencjalne komparatory dla luspaterceptu i powody ich wyeliminowania i stwierdzono, że we wnioskowanym wskazaniu stosowane jest jedynie BSC, czyli transfuzje koncentratu krwinek czerwonych (AOTMiT Reblozyl).

Dla porównania opłacalności stosowania luspaterceptu z brakiem leczenia przyczynowego zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności w związku z tym, iż wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują na przewagę skuteczności stosowania luspaterceptu porównaniu z placebo (patrz Analiza kliniczna).

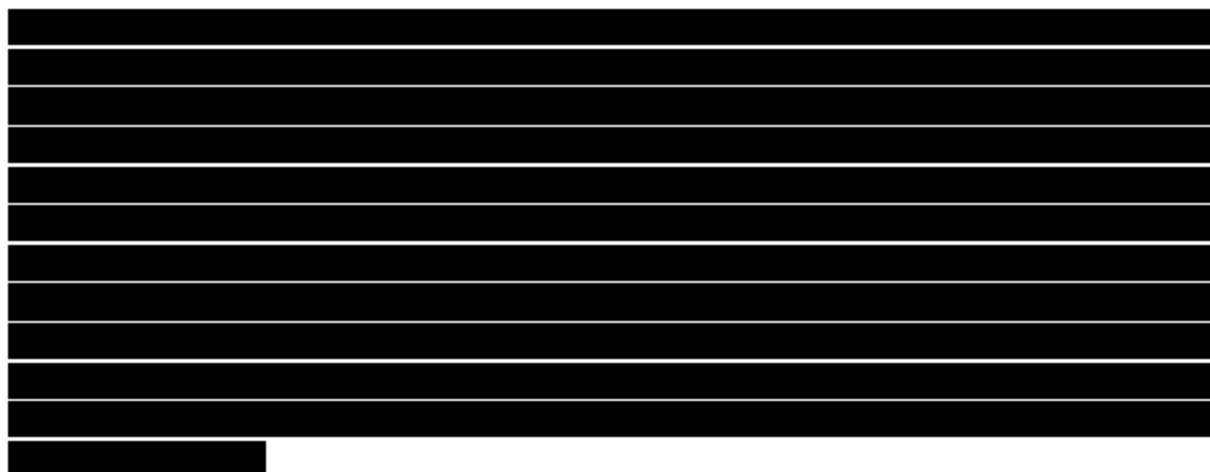
[REDACTED]

Adaptacja modelu do warunków polskich objęła dane dotyczące zużycia zasobów oraz oszacowania kosztów terapii w ramieniu luspaterceptu i komparatora, kolejnych etapów terapii (dalszego leczenia), leczenia zdarzeń niepożądanych i monitorowania chorych, polskie tablice życia i wartości stóp dyskontowych. Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia, tożsamą z perspektywę wspólną NFZ i pacjenta i dyskontowanie zgodne z wytycznymi AOTMiT (5% na koszty i 3,5% na efekty zdrowotne). Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym. W analizie uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Nie uwzględniono kosztów pośrednich ze względu na zaawansowany wiek chorych, a tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem. Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane nt. zużycia zasobów według badania ankietowego przeprowadzonego wśród 4 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych na MDS (patrz rozdz. 10.1), statystyk JGP, piśmiennictwa oraz koszty jednostkowe przypisane na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ i Komunikatów Departament Gospodarki Lekami (DGL).

[REDACTED]

Analizę ekonomiczną (charakterystyka, skuteczność, bezpieczeństwo) oparto na wynikach wielośrodkowego, międzynarodowego, kontrolowanego badania klinicznego z randomizacją, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, dotyczącego porównania luspaterceptu z placebo u dorosłych chorych na MDS-RS (wg kryteriów WHO - WHO 2008, WHO 2016) o ryzyku od bardzo niskiego do pośredniego (wg R-IPSS), otrzymujących regularne przetoczenia czerwonych krwinek, opomych na leczenie ESA lub z niskim prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na ESA lub którzy przerwali leczenie ESA z powodu ZN, a więc odpowiada wnioskowanej populacji chorych, tj. dorosłym pacjentom z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia (w tym opornym na leczenie lub z niskim prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi, lub którzy przerwali leczenie z powodu ZN). Badanie MEDALIST w momencie tworzenia modelu jeszcze się nie zakończyło - w modelu wykorzystano wyniki z najnowszej na moment tworzenia modelu daty odcięcia, tj. 1 lipca 2019 r. (w oparciu o dane wewnętrzne Wnioskodawcy; mediana [zakres] czasu leczenia 50,9 [24-114] tyg. w LUS i 24,0 [7-89] tyg. w PLA), z wyjątkiem części danych nie ulegających zmianom (np. charakterystyka początkowa chorych), które przyjęto w oparciu o dane z daty odcięcia 8 maj 2018 r. (tj. jak w publikacji z badania; mediana [zakres] czasu leczenia 49 [6-114] tyg. w LUS i 24 [7-89] tyg. w PLA). Większość z wykorzystanych danych z badania MEDALIST w związku z ich bardzo dużą szczegółowością pochodzi z danych wewnętrznych Wnioskodawcy. W przypadku braku danych z badania MEDALIST wykorzystano dane literaturowe (dotyczy użyteczności, krzywych zapadalności na AML i przeżycia po AML).

W celu zbadania wpływu poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Dodatkowo przeprowadzono analizę probabilistyczną, w której oszacowano średni współczynnik kosztów-użyteczności przy jednoczesnym uwzględnieniu zmienności wszystkich kluczowych parametrów modelu zgodnie z zadanym prawdopodobieństwem. Ponadto, przeprowadzono analizę progową przy obowiązującym progu na poziomie 155 514 PLN/QALY.



Należy podkreślić, że wnioskowane wskazanie dotyczy MDS, a zatem **choroby rzadkiej** (OrphaNet), dotyczącej bardzo małej grupy pacjentów. MDS to choroba przewlekła wyniszczająca organizm i zagrażająca życiu chorego w wyniku związanych z nią cytopenii

(m.in. niedokrwistości), przetładowania żelazem i możliwości przekształcenia w ostrą białaczkę szpikową.

Luspatercept otrzymał status leku sierocego we wnioskowanym wskazaniu (Reblozyl Orphan). **Jego stosowanie w porównaniu z placebo w nowotworach hematologicznych, jakimi są zespoły mielodysplastyczne, wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów o** [REDACTED]

[REDACTED] Wykazana znacząca poprawa kliniczna jest ponadto związana z istotnym zmniejszeniem zużycia zasobów medycznych, w tym KKCz. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W Polsce w najważniejszych dokumentach rządowych, takich jak Polityka Lekowa Państwa na lata 2018-2022, projekty Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich, projekty nowelizacji Ustawy Refundacyjnej, zwrócona została uwaga na konieczność zapewnienia zwiększonej dostępności do niezbędnej farmakoterapii w zakresie chorób rzadkich i ultrarzadkich (Polityka Lekowa, NPCR projekt, Nowelizacja UR projekt, DZP&PEX sieroce). Do proponowanych zmian w podejściu do refundacji terapii w chorobach rzadkich należy m.in. **docelowo odejście od stosowanego obecnie kryterium kosztowego (3x PKB per capita / QALY)** (NPCR projekt, DZP&PEX sieroce).

Wyniki badania fazy III MEDALIST są obiecujące dla grupy chorych, dla których do tej pory możliwości leczenia były ograniczone. Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne leczenia MDS (patrz rozdz. 2.7 w APD) oraz dostępne i refundowane opcje terapeutyczne w Polsce (patrz rozdz. 3.1.2.4 w APD) **brak jest skutecznego leczenia przyczynowego refundowanego w Polsce** we wnioskowanej populacji. Terapia luspaterceptem stanowi zatem odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów i lekarzy, którzy obecnie nie mają dostępu do żadnej refundowanej aktywnej opcji leczniczej w analizowanym wskazaniu i może stać się nowym standardem leczenia tych chorych.

Zgodnie z analizą działalności jednostek organizacyjnych służby krwi w Polsce w 2018 roku, „pomimo stosowania w ostatnim okresie szeregu działań zmierzających do upowszechniania metod leczenia alternatywnych wobec transfuzji krwi, w tym programów zarządzania krwią pacjenta (PBM, Patient Blood Management), nadal podstawowym czynnikiem decydującym o zabezpieczeniu potrzeb związanych z krwiolecznictwem pozostaje dobra wola, a w konsekwencji – wystarczająca liczba honorowych krwiodawców” (Rosiek 2019). Liczba krwiodawców wynosi ok. 600 tys. (spadek o ok. 6% w roku 2019 vs 2015; Krwiodawcy.org, Narodowe Centrum Krwi). Zatem około 1,5% populacji Polski regularnie oddaje krew. Jest to mniej niż podstawowy poziom samowystarczalności w zakresie zaopatrzenia w krew, który przyjmuje się na poziomie 2,5% (Pogód 2015). Wskaźnik (liczba) donacji na 1000 mieszkańców w Polsce wyniósł 33,2 w 2018 r. oraz 33,9 w 2019 r. (Krwiodawcy.org, GUS Rocznik demograficzny 2020). Pomimo systematycznego wzrostu w latach 2006-2011 wskaźnik donacji na 1000 mieszkańców w Polsce nadal był niższy od średniej w krajach wysokorozwiniętych. Wskaźnik ten w krajach wysokorozwiniętych wahał się od 7,1 do 62,4 (średnia 39,2, stan na 2011 r.; WHO Blood, Najwyższa Izba Kontroli). W latach 2013-2019 obserwowana była stabilizacja tego wskaźnika w Polsce (Krwiodawcy.org, GUS Rocznik demograficzny 2020). W 2020 r. należy spodziewać się spadku wskaźnika donacji na 1000 mieszkańców w związku z panującą pandemią COVID-19. Ponadto w następstwie prognozowanego spadku liczby ludności – starzenia się społeczeństwa – pula dawców może

ulec zmniejszeniu przy jednoczesnym zwiększeniu grupy ludzi wymagających leczenia krwią (Mikołowska 2020). Liczba przetoczeń KKCz i krwi pełnej wzrasta z roku na rok. [REDACTED]

Zakładając, że koszt pojedynczej hospitalizacji związanej z przetoczeniem krwi wynosi 270 PLN (Zarządzenie Nr 55/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia), potencjalne koszty hospitalizacji związanych z przetoczeniami krwi można oszacować na [REDACTED]. Przy uwzględnieniu kosztów przetaczanych jednostek składników krwi koszt całkowity związany z przetoczeniami będzie jeszcze wyższy.

Luspatercept jest pierwszą w swojej klasie terapią celowaną nakierowaną na podstawowy mechanizm choroby. **W przypadku wprowadzenia finansowania luspaterceptu w analizowanym wskazaniu, byłby on jedynym refundowanym skutecznym leczeniem przyczynowym możliwym do zastosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia. Ponadto, w związku z wysoką skutecznością leku, luspatercept ma szansę stać się nowym standardem leczenia tych chorych.**

Zapewnienie dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, w tym powodującej odsunięcie w czasie momentu progresji do ostrej białaczki szpikowej, wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”.

10 Aneks

10.1 Badanie ankietowe: LUSPATERCEPT (REBLOZYL®) w leczeniu niedokrwistości w przebiegu zespołów mielodysplastycznych

[Redacted content]

⁷ Wg zmodyfikowanego Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego dla MDS (R-IPSS, ang. *revised International Prognostic Scoring System*).

⁸ MDS-RS dzieli się na MDS-RS z jednoliniową dysplazją (ang. *single lineage dysplasia*, MDS-SLD), wcześniej sklasyfikowaną jako niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (ang. *Refractory Anemia with Ringed Sideroblasts*, RARS), i MDS-RS z wieloliniową dysplazją (ang. *multilineage lineage dysplasia*, MDS-SLD), wcześniej sklasyfikowaną jako cytopenia oporna na leczenie z dysplazją wieloliniową (ang. *Refractory Cytopenia with Multilineage Dysplasia*, RCMD) - Przed 2008 kategorią RCMD była podzielona na RCMD i RCMD-RS w zależności od tego, czy 15% lub więcej prekursorów erytroidalnych to syderoblasty pierścieniowate (RS), a od 2008 r. kategoria RCMD-RS została włączona do RCMD (WHO 2008, WHO 2001, WHO 2016).

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |

⁹ Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, Garcia-Manero G, Buckstein R, Santini V, Díez-Campelo M, Finelli C, Cazzola M, Ilhan O, Sekeres MA, Falantes JF, Arrizabalaga B, Salvi F, Giai V, Vyas P, Bowen D, Sell et al, DeZern AE, Jurcic JG, Germing U, Götze KS, Quesnel B, Beyne-Rauzy O, QuzEAU T, Voso MT, Mazure D, Vellenga E, Greenberg PL, Hellström-Lindberg E, Zeidan AM, Adès L, Verma A, Savona MR, Laadem A, Benzohra A, Zhang J, Rampersad A, Dunshee DR, Linde PG, Sherman ML, Komrokji RS, List AF. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med.* 2020 Jan 9;382(2):140-151. doi: 10.1056/NEJMoa1908892.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| | |
|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[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]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

| | | | | | | | |
|------------|---|---|---|---|---|---|---|
| [REDACTED] | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
|------------|---|---|---|---|---|---|---|

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | ■ | ■ | ■ | ■ |
| [REDACTED] | ■ | ■ | ■ | ■ |
| [REDACTED] | ■ | ■ | ■ | ■ |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

¹⁰ 38,4 mln również wg tegorocznych tablic statystycznych (z 28.07.2020, <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2020,3,14.html>, dostęp 27.08.2020).

[Redacted text block]

10.2 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla luspaterceptu

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano innych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia luspaterceptu w leczeniu chorych na MDS, w porównaniu z placebo (brakiem terapii aktywnej/leczenia przyczynowego).

W procesie wyszukiwania zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (*EMBASE.com*), *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN Search filters).

Wyszukiwania nie ograniczono do komparatora ani do jednostki chorobowej ze względu na małą liczbę zapytań. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty lub języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia 21.04.2021 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 21.04.2021 r. nie zidentyfikowano prac, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono na Ryc. 14 (QUOROM, PRISMA).

Kryterium włączenia do przeglądu stanowiły opublikowane analizy ekonomiczne oceniające opłacalność leczenia luspaterceptu w leczeniu chorych na MDS o ryzyku od niskiego do pośredniego (szeroko zdefiniowana populacja w związku z małym prawdopodobieństwem badań we wnioskowanej populacji chorych) w porównaniu z placebo (brakiem terapii aktywnej/leczenia przyczynowego) w języku angielskim lub polskim. Kryterium wykluczenia stanowiły publikacje w postaci doniesień konferencyjnych, brak przedstawienia wyników liczbowych lub zaczerpnięte wyniki.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono prac spełniających zdefiniowane kryteria włączenia do analizy.

Tab. 61. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla luspaterceptu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 21.04.2021 r.

| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|---|-----------------------|
| #1 | Costs and cost analysis [mh] | 244 137 |
| #2 | Cost allocation [mh] | 2 008 |
| #3 | Cost-benefit analysis [mh] | 84 068 |
| #4 | Cost control [mh] | 33 512 |
| #5 | Cost savings [mh] | 12 167 |
| #6 | Cost of illness [mh] | 28 580 |
| #7 | Cost sharing [mh] | 4 565 |
| #8 | <u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7</u> | <u>244 137</u> |
| #9 | luspatercept [nm] | 28 |
| #10 | luspatercept [tw] | 77 |
| #11 | Reblozyl [tw] | 4 |
| #12 | luspatercept-aamt [tw] | 1 |
| #13 | ACE-536 [tw] | 10 |
| #14 | <u>#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13</u> | 82 |
| #15 | <u>#8 AND #14</u> | <u>0</u> |

Tab. 62. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla luspaterceptu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 21.04.2021 r.

| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|------------------------------------|-------------------|
| #1 | 'Cost benefit analysis'/exp | 86 602 |
| #2 | 'Cost effectiveness analysis'/exp | 158 438 |
| #3 | 'Cost of illness'/exp | 19 713 |
| #4 | 'Cost control'/exp | 70 355 |
| #5 | 'Cost minimization analysis'/exp | 3 620 |
| #6 | <u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5</u> | <u>307 110</u> |
| #7 | 'luspatercept'/exp | 291 |
| #8 | 'luspatercept' | 302 |
| #9 | 'Reblozyl' | 12 |
| #10 | 'luspatercept-aamt' | 1 |
| #11 | 'ACE-536' | 109 |
| #12 | <u>#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10</u> | 324 |
| #13 | <u>#6 AND #12</u> | <u>2</u> |

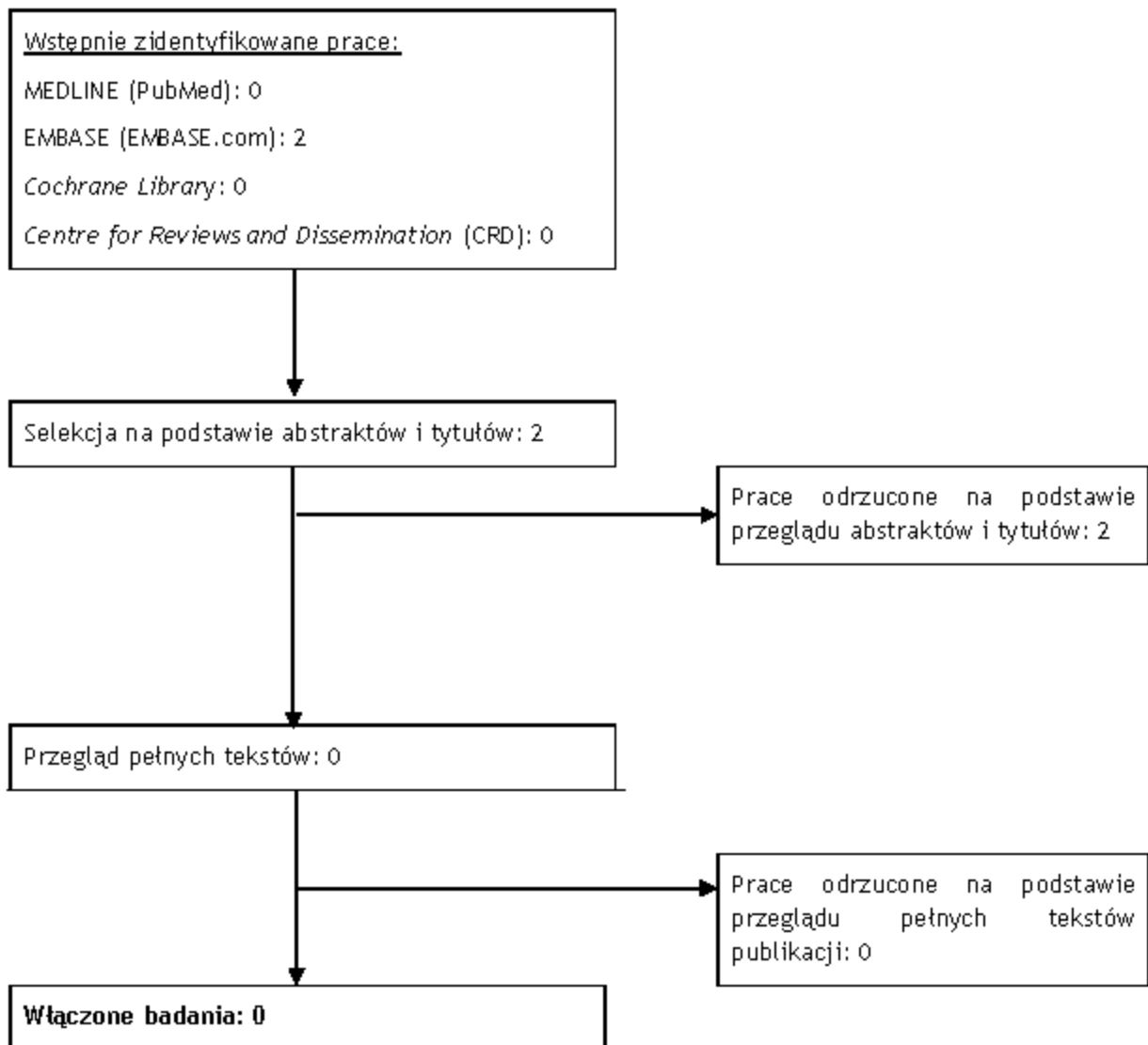
Tab. 63. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla luspaterceptu w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 21.04.2021 r.

| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|---|-------------------|
| #1 | MeSH descriptor [Costs and cost analysis] explode all trees | 10 741 |
| #2 | MeSH descriptor [Cost-benefit analysis] explode all trees | 7 146 |
| #3 | MeSH descriptor [Cost control] explode all trees | 591 |
| #4 | MeSH descriptor [Cost savings] explode all trees | 437 |
| #5 | MeSH descriptor [Cost of illness] explode all trees | 829 |
| #6 | MeSH descriptor [Cost sharing] explode all trees | 40 |
| #7 | <u>#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6</u> | <u>10 741</u> |
| #8 | luspatercept | 47 |
| #9 | Reblozyl | 0 |
| #10 | luspatercept-aamt | 0 |
| #11 | ACE-536 | 18 |
| #12 | <u>#8 OR #9 OR #10 OR #11</u> | <u>48</u> |
| #13 | <u>#7 and #12</u> | <u>0</u> |

Tab. 64. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla luspaterceptu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*; dane na dzień 21.04.2021 r.

| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|-----------------------------|-------------------|
| #1 | cost* | 24 376 |
| #2 | luspatercept | 0 |
| #3 | Reblozyl | 0 |
| #4 | luspatercept-aamt | 0 |
| #5 | ACE-536 | 0 |
| #6 | <u>#2 or #3 or #4 or #5</u> | <u>0</u> |
| #7 | <u>#1 and #6</u> | <u>0</u> |

Ryc. 14. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla luspaterceptu (diagram QUOROM/PRISMA).



10.3 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności u chorych na MDS, AML i stosujących DFO

W lipcu tego roku opublikowany został przegląd systematyczny użyteczności w nowotworach hematologicznych, w tym w MDS i AML (Golicki 2020) - opis wyników patrz rozdz. 5.2.12.8. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, „Jeżeli odnaleziony przegląd systematyczny użyteczności nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania), jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, można zaniechać dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności.” (Wytyczne AOTMiT). W związku z powyższym doszukano jedynie wartości utraty użyteczności w związku ze stosowaniem DFO (stosowaniem podskórnym ICT w porównaniu ze stosowaniem doustnym) oraz dodatkowo zaktualizowano wyszukiwanie z publikacji Golicki 2020 w bazie PubMed pod kątem MDS i AML.

W opracowaniu wtórnym Golicki 2020 przeprowadzono przegląd systematyczny wartości użyteczności stanu zdrowia (ang. *health state utility values*, HSUV) uzyskanych za pomocą kwestionariusza EQ-5D dla pacjentów z nowotworami hematologicznymi. We wrześniu 2018 r. (dokładnie 18 września) przeszukano następujące bazy danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz bazę danych publikacji EQ-5D na stronie EuroQol. Dodatkowe odniesienia pochodzą z recenzowanych artykułów. Włączono tylko badania przedstawiające wyniki dla wskaźnika EQ (ang. *EQ-Index*). Ze względu na niejednorodność zawartych publikacji, ograniczono się do opisowej syntezy znalezionych oryginalnych HSUV. Opracowania wtórne (tj. analizy ekonomiczne lub badania mapujące) były uwzględniane tylko wtedy, gdy cytowano w nich niepublikowane wyniki badań pierwotnych. Gdy w wielu badaniach przedstawiono dane z tej samej populacji pacjentów, uwzględniono tylko pierwszy artykuł (chyba że zgłoszone HSUV były różne, w którym to przypadku podawano wszystkie HSUV). Uwzględniono tylko opublikowane artykuły pełnotekstowe. Nie nałożono żadnych ograniczeń językowych (szczegółowe kryteria włączenia i wyłączenia patrz tabela 1 w publikacji). Pięćdziesiąt dziewięć badań (opisanych w 63 artykułach) spełniło kryteria włączenia. Dane od 21 635 respondentów dostarczyły 796 szacunków HSUV dla pacjentów z nowotworami hematologicznymi.

Dnia 21.04.2021 r. przeprowadzono przegląd systematyczny badań dotyczących wartości użyteczności u chorych na MDS i AML (pod kątem aktualizacji wyników przeglądu Golicki 2020) i DFO (wartości utraty użyteczności w związku ze stosowaniem podskórnym ICT w porównaniu ze stosowaniem doustnym) pod kątem modelu ekonomicznego. Wyszukiwanie przeprowadzono w bazie danych MEDLINE (*PubMed*; jest to zgodne z wytycznymi AOTMiT; AOTMiT 2016). Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████████). W strategiach wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń dotyczących języka publikacji ani ograniczeń czasowych.

Kryterium włączenia do przeglądu stanowiły badania (pierwotne i wtórne [jak analizy ekonomiczne czy badania mapujące], jeśli zawierały nieopublikowane wyniki z pierwotnych badań) zawierające wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu (tj. T1, VLTB, LTB, ITB, HTB, HR-MDS, AML) wyrażone w skali od 0 do 1 lub wartości utraty użyteczności w związku ze stosowaniem ICT doustnym (DFO) w porównaniu do doustnego, w języku polskim lub angielskim. Kryteria wykluczenia stanowiły: brak możliwości ustalenia

utruty użyteczności dla DFO w oparciu o dane przedstawione w badaniu, brak oceny jakości życia/użyteczności (lub brak wartości liczbowych będących wynikiem takiej oceny), opracowania wtórne dotyczące wartości z opublikowanych wcześniej badań. W przypadku DFO preferowano wartości ocenione w populacji ogólnej a nie u chorych z określoną chorobą, chyba że byłoby to MDS.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 21.04.2021 r. odnaleziono 15 publikacji (8 nowych publikacji dla AML/MDS i 7 publikacji dla ICT), których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z przeglądu. Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu. Ostatecznie do przeglądu włączono 8 badań spełniających kryteria wyboru (5 nowych dla MDS/AML i 3 dla ICT) - opis wyników patrz rozdz. 5.2.12.8.

Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono na Ryc. 15 (QUOROM, PRISMA).

Tab. 65. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w MDS/AML w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 21.04.2021 r.

| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|---|-------------------|
| #1* | ('eq5d' OR 'eq 5d' OR 'eq-5d' OR 'eq5d3l' OR 'eq 5d 3l' OR 'eq-5d-3l' OR 'eq5d5l' OR 'eq 5d 5l' OR 'eq-5d-5l' OR 'eq5dy' OR 'eq 5d y' OR 'eq-5d-y' OR 'euroqol' OR 'euro qol' OR 'eq-vas' OR 'eq vas' OR 'eqvas') | 12 769 |
| #2** | (Myelodysplastic Syndromes[mh]) OR (Myelodysplastic Syndrome*[tw]) | 27 133 |
| #3** | (Leukemia, Myeloid, Acute[mh]) OR (Acute Myeloid Leukemia* [tw]) | 71 871 |
| #24 | #2 OR #3 | 92 113 |
| #25 | #1 AND #4 | 21 |

* hasła jak z Golicki 2020; ** wyszukiwanie odnośnie chorób zmodyfikowane w stosunku do Golicki 2020 w związku z tym, że w Golicki 2020 poszukiwano również wielu innych nowotworów hematologicznych, ponadto poza hasłami w ramach MESH jak w Golicki 2020 rozszerzono o podstawową nazwę choroby w ramach TW.

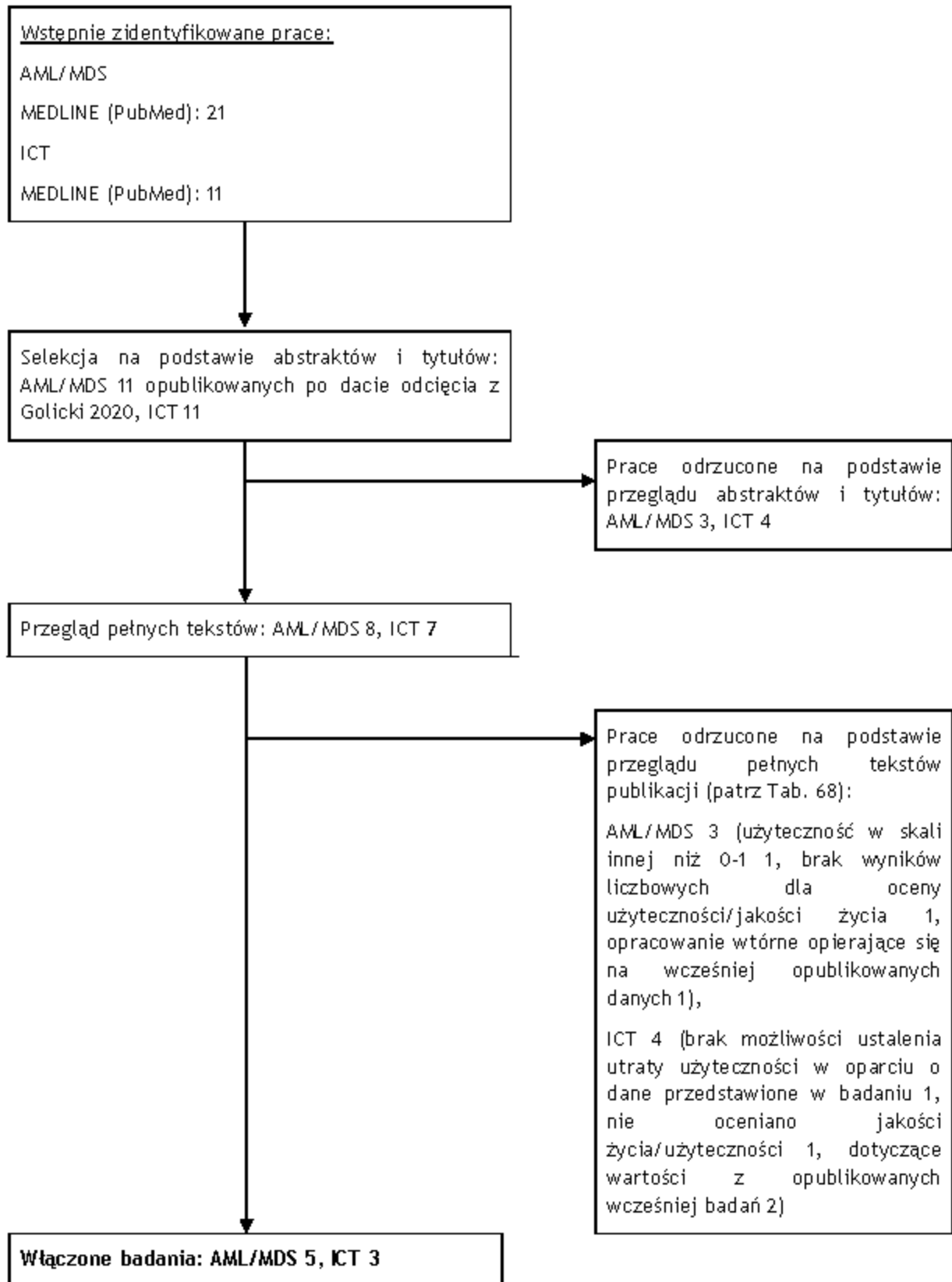
Tab. 66. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w ICT w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 21.04.2021 r.

| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|--|-------------------|
| #1* | utilit*[tw] OR disutilit*[tw] OR quality of life[tw] OR QoL[tw] OR quality adjusted life year[tw] OR QALY[tw] OR health related quality of life[tw] OR HRQoL[tw] OR health gain[tw] | 576 936 |
| #2* | Euroqol[tw] OR EQ-5D[tw] OR short form 36[tw] OR SF-36[tw] OR short form 6D[tw] OR SF-6D[tw] OR time trade off[tw] OR TTO[tw] OR standard gamble[tw] OR SG[tw] OR rating scale[tw] OR Health Utilit* Index[tw] OR HUI[tw] OR HUI2[tw] OR HUI3[tw] OR 15D[tw] OR quality of well being[tw] OR QWB[tw] | 113 815 |
| #3 | #1 OR #2 | 648 064 |

| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|----------------------|-------------------------|--------------------------|
| #4 | Iron Chelation [tw] | 2 796 |
| #5 | Oral [tw] | 720 414 |
| #6 | Subcutaneous [tw] | 159 256 |
| #7 | <u>#4 AND #5 AND #6</u> | <u>61</u> |
| #8 | <u>#3 AND #7</u> | <u>11</u> |

* zapytania odnośnie użyteczności szersze niż w Golicki 2020 - zapytania z Golicki 2020 razem z zapytaniami dla ICT dawały 0 wyników.

Ryc. 15. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności w AML/MDS/ICT (diagram QUOROM/PRISMA).



Tab. 67. Spis badań włączonych do przeglądu.

| Nr | Oznaczenie | Publikacja |
|------------|----------------|--|
| MDS | | |
| 1 | Gamper 2021 | Gamper EM, Cottone F, Sommer K, et al. The EORTC QLU-C10D was more efficient in detecting clinical known group differences in myelodysplastic syndromes than the EQ-5D-3L. <i>J Clin Epidemiol.</i> 2021 Mar 19;S0895-4356(21)00088-3. doi: 10.1016/j.jclinepi.2021.03.015. Online ahead of print. |
| 2 | Stanworth 2020 | Stanworth SJ, Killick S, McQuilten ZK. Red cell transfusion in outpatients with myelodysplastic syndromes: a feasibility and exploratory randomised trial. <i>Br J Haematol.</i> 2020 Apr;189(2):279-290. doi: 10.1111/bjh.16347. Epub 2020 Jan 20. |
| AML | | |
| 1 | Yu 2020 | Yu H, Zeng X, Sui M, et al. A head-to-head comparison of measurement properties of the EQ-5D-3L and EQ-5D-5L in acute myeloid leukemia patients. <i>Qual Life Res.</i> 2021 Mar;30(3):855-866. doi: 10.1007/s11136-020-02644-w. Epub 2020 Sep 23. |
| 2 | Mamolo 2019 | Mamolo CM, Cappelleri JC, Hoang CJ, et al. A real-world, cross-sectional, community survey of symptoms and health-related quality of life of adults with acute myeloid leukemia. <i>Future Oncol.</i> 2019 Jun;15(16):1895-1909. doi: 10.2217/fon-2018-0842. Epub 2019 Mar 26. |
| 3 | Joshi 2019 | Joshi N, Hensen M, Patel S, et al. Health State Utilities for Acute Myeloid Leukaemia: A Time Trade-off Study. <i>Pharmacoeconomics.</i> 2019 Jan;37(1):85-92. doi: 10.1007/s40273-018-0704-8 |
| ICT | | |
| 1 | Osborne 2007 | Osborne RH, De Abreu Lourenco R, Dalton A, et al. Quality of life related to oral versus subcutaneous iron chelation: a time trade-off study. <i>Value Health.</i> 2007;10(6):451-456. |
| 2 | Karnon 2008 | Karnon J, Tolley K, Oyee J, Jewitt K, Ossa D, Akehurst R. Cost-utility Analysis of Deferasirox Compared to Standard Therapy With Desferrioxamine for Patients Requiring Iron Chelation Therapy in the United Kingdom. 2008 Jun;24(6):1609-21. |
| 3 | Matza 2020 | Matza LS, Paramore LC, Stewart KD, Karn H, Jobanputra M, Dietz AC. Health state utilities associated with treatment for transfusion-dependent β -thalassemia. <i>Eur J Health Econ.</i> 2020 Apr;21(3):397-407. doi: 10.1007/s10198-019-01136-0. Epub 2019 Dec 11. |

Tab. 68. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

| Nr | Publikacja | Przyczyna wykluczenia |
|------------------|---|--|
| MDS | | |
| 1 | de Swart L, Crouch S, Hoeks M, et al. Impact of red blood cell transfusion dose density on progression-free survival in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. <i>Haematologica</i> . 2020 Mar;105(3):632-639. doi: 10.3324/haematol.2018.212217. Epub 2019 Jun 6. | użyteczność w skali VAS (nie od 0 do 1) |
| MDS i AML | | |
| 2 | Golicki D, Jaśkowiak K, Wójcik A, et al. EQ-5D-Derived Health State Utility Values in Hematologic Malignancies: A Catalog of 796 Utilities Based on a Systematic Review. <i>Value Health</i> . 2020 Jul;23(7):953-968. doi: 10.1016/j.jval.2020.04.1825. Epub 2020 Jul 13. | opracowanie wtórne opierające się na wcześniej opublikowanych danych |
| 3 | Stauder R, Lambert J, Desruol-Allardin S, et al. Patient-reported outcome measures in studies of myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia: Literature review and landscape analysis. 2020 May;104(5):476-487. doi: 10.1111/ejh.13389. Epub 2020 Mar 3. | brak wyników liczbowych |
| ICT | | |
| 1 | Thuret I, Hacini M, Pégourié-Bandelier B, et al. Socio-psychological Impact of Infused Iron Chelation Therapy With Deferoxamine in Metropolitan France: ISOSFER Study Results. 2009 Dec;14(6):315-22. | brak możliwości ustalenia utraty użyteczności w oparciu o dane przedstawione w badaniu |
| 2 | Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, et al. Prospective evaluation of patient-reported outcomes during treatment with deferasirox or deferoxamine for iron overload in patients with beta-thalassemia. <i>Clin Ther</i> . 2007 May;29(5):909-917. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.05.007. | nie oceniano jakości życia/użyteczności |
| 3 | Karnon J, Tolley K, Vieira J, Chandiwana D. Lifetime cost-utility analyses of deferasirox in beta-thalassaemia patients with chronic iron overload: a UK perspective. <i>Clin Drug Investig</i> . 2012 Dec;32(12):805-15. doi: 10.1007/s40261-012-0008-2. | wartości z opublikowanego wcześniej badania (Karnon 2008) |
| 4 | Fortin PM, Fisher SA, Madgwick KV, Trivella M, Hopewell S, Doree C, Estcourt LJ. Interventions for improving adherence to iron chelation therapy in people with sickle cell disease or thalassaemia. <i>Cochrane</i> | opracowanie wtórne opierające się na wcześniej |

| Nr | Publikacja | Przyczyna wykluczenia |
|----|---|-----------------------|
| | Database Syst Rev. 2018 May 8;5(5):CD012349. doi: 10.1002/14651858.CD012349.pub2. | opublikowanych danych |

10.4 Podejście do dopasowania krzywych czasu do zdarzenia

Krzywe dla czasu do wystąpienia zdarzenia (ang. *Time-to-Event Curves*) są wykorzystywane jako dane wejściowe w kilku miejscach w modelu: czas trwania odpowiedzi, czas do przerwania leczenia, zapadalność na AML i OS. We wszystkich tych przypadkach do danych źródłowych dopasowywano do parametrycznych rozkładów przeżycia, aby umożliwić ekstrapolację poza dostępną obserwację.

W przypadkach, w których dane o czasie do zdarzenia pochodzą z publikacji, krzywa Kaplana-Meiera została najpierw zdigitalizowana, a metody opisane przez Guyota i in. zastosowano do odtworzenia podstawowych danych użytych do wygenerowania krzywej Kaplana-Meiera (Guyot 2012).

Zgodnie z zaleceniami *NICE Decision Support Unit* w sprawie ekstrapolacji danych dotyczących przeżycia, rozkłady parametryczne dopasowano do danych dotyczących przeżycia przy użyciu procedur LIFETEST i LIFEREG z SAS 9.4 (Latimer 2013).

- Rozkład wykładniczy jest funkcją jednoparametrową, która jest uważana za najprostszy model parametryczny. Model wykładniczy jest modelem proporcjonalnego hazardu, co oznacza, że zakłada się, że HR dla dwóch porównywanych grup jest stały w czasie.
- Rozkłady Weibulla i Gompertza są funkcjami o dwóch parametrach - kształtu i skali, dlatego te dwa rozkłady są bardziej elastyczne niż rozkład wykładniczy. Oba rozkłady są modelami proporcjonalnego hazardu.
- Rozkłady log-logistyczny i logarytmiczno-normalny mają wiele podobieństw. Charakteryzują się funkcją hazardu, która może być niemonotoniczna w stosunku do czasu. W związku z tym żadnego z tych rozkładów nie można sparametryzować jako modelu proporcjonalnego hazardu. Ponadto, ze względu na swoje formy użytkowe, modele log-logistyczny i logarytmiczno-normalny zwykle cechują długie ogony w funkcji przeżycia. W rezultacie należy dokładnie ocenić kliniczną ważność modeli przeżycia log-logistycznego i logarytmiczno-normalnego.

Proces wyboru rozkładu „najlepiej dopasowanego” obejmuje ocenę dobroci dopasowania i wiarygodności wyników (Latimer 2013, Ishak 2013):

- Graficzna ocena dopasowania;
- Statystyki dopasowania (kryterium Informacyjne Akaike [ang. *Akaike information criterion*, AIC] i Bayesowskie kryterium informacyjne [ang. *Bayesian information criterion*, BIC]). Pod względem statystycznym najlepszym dopasowaniem do obserwowanych danych jest krzywa o najniższym AIC i BIC. W analizach przedstawionych w tym raporcie zastosowano skorygowany AIC (ang. *Akaike information criterion, corrected*, AICC), powszechną praktykę w przypadku małych prób;
- Kliniczna wiarygodność prognoz długoterminowych;

- Porównanie prognoz długoterminowych ze źródłami zewnętrznymi (jeśli są dostępne).

W kolejnych sekcjach zebrano parametry dla różnych możliwych rozkładów w modelu.

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

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

[REDACTED]

10.5 Umieralność ogólna

Tab. 79. Umieralność ogólna w Polsce wg GUS.

| Wiek | Prawdo podobieństwo zgonu (qx), mężczyźni | Prawdo podobieństwo zgonu (qx), kobiety |
|------|---|---|
| 0 | 0,00391 | 0,00366 |
| 1 | 0,00027 | 0,00021 |
| 2 | 0,00018 | 0,00014 |
| 3 | 0,00012 | 0,00010 |
| 4 | 0,00010 | 0,00008 |
| 5 | 0,00009 | 0,00008 |
| 6 | 0,00009 | 0,00008 |
| 7 | 0,00009 | 0,00009 |

| Wiek | Prawdopodobieństwo zgonu (qx), mężczyźni | Prawdopodobieństwo zgonu (qx), kobiety |
|------|--|--|
| 8 | 0,00009 | 0,00009 |
| 9 | 0,00009 | 0,00009 |
| 10 | 0,00009 | 0,00009 |
| 11 | 0,00010 | 0,00009 |
| 12 | 0,00011 | 0,00009 |
| 13 | 0,00013 | 0,00011 |
| 14 | 0,00018 | 0,00013 |
| 15 | 0,00025 | 0,00015 |
| 16 | 0,00035 | 0,00018 |
| 17 | 0,00047 | 0,00021 |
| 18 | 0,00060 | 0,00023 |
| 19 | 0,00070 | 0,00024 |
| 20 | 0,00077 | 0,00023 |
| 21 | 0,00082 | 0,00023 |
| 22 | 0,00086 | 0,00023 |
| 23 | 0,00090 | 0,00023 |
| 24 | 0,00095 | 0,00024 |
| 25 | 0,00100 | 0,00025 |
| 26 | 0,00104 | 0,00025 |
| 27 | 0,00109 | 0,00026 |
| 28 | 0,00115 | 0,00028 |
| 29 | 0,00123 | 0,00030 |
| 30 | 0,00132 | 0,00032 |
| 31 | 0,00142 | 0,00035 |
| 32 | 0,00152 | 0,00038 |
| 33 | 0,00161 | 0,00041 |
| 34 | 0,00170 | 0,00045 |
| 35 | 0,00179 | 0,00050 |
| 36 | 0,00189 | 0,00055 |
| 37 | 0,00201 | 0,00060 |
| 38 | 0,00214 | 0,00066 |
| 39 | 0,00229 | 0,00073 |
| 40 | 0,00247 | 0,00080 |
| 41 | 0,00268 | 0,00089 |
| 42 | 0,00293 | 0,00100 |
| 43 | 0,00321 | 0,00113 |
| 44 | 0,00353 | 0,00127 |
| 45 | 0,00389 | 0,00144 |
| 46 | 0,00430 | 0,00161 |
| 47 | 0,00475 | 0,00180 |

| Wiek | Prawdopodobieństwo zgonu (qx), mężczyźni | Prawdopodobieństwo zgonu (qx), kobiety |
|------|--|--|
| 48 | 0,00526 | 0,00200 |
| 49 | 0,00581 | 0,00220 |
| 50 | 0,00639 | 0,00241 |
| 51 | 0,00701 | 0,00264 |
| 52 | 0,00768 | 0,00288 |
| 53 | 0,00840 | 0,00317 |
| 54 | 0,00921 | 0,00350 |
| 55 | 0,01013 | 0,00389 |
| 56 | 0,01117 | 0,00434 |
| 57 | 0,01231 | 0,00485 |
| 58 | 0,01353 | 0,00543 |
| 59 | 0,01480 | 0,00606 |
| 60 | 0,01613 | 0,00672 |
| 61 | 0,01754 | 0,00739 |
| 62 | 0,01907 | 0,00808 |
| 63 | 0,02075 | 0,00880 |
| 64 | 0,02255 | 0,00958 |
| 65 | 0,02441 | 0,01044 |
| 66 | 0,02625 | 0,01137 |
| 67 | 0,02804 | 0,01239 |
| 68 | 0,02978 | 0,01349 |
| 69 | 0,03155 | 0,01469 |
| 70 | 0,03342 | 0,01603 |
| 71 | 0,03548 | 0,01752 |
| 72 | 0,03778 | 0,01921 |
| 73 | 0,04029 | 0,02105 |
| 74 | 0,04313 | 0,02312 |
| 75 | 0,04629 | 0,02537 |
| 76 | 0,04980 | 0,02776 |
| 77 | 0,05371 | 0,03037 |
| 78 | 0,05813 | 0,03338 |
| 79 | 0,06331 | 0,03710 |
| 80 | 0,06946 | 0,04186 |
| 81 | 0,07674 | 0,04794 |
| 82 | 0,08541 | 0,05564 |
| 83 | 0,09506 | 0,06463 |
| 84 | 0,10515 | 0,07441 |
| 85 | 0,11528 | 0,08453 |
| 86 | 0,12517 | 0,09471 |
| 87 | 0,13501 | 0,10497 |
| 88 | 0,14521 | 0,11563 |

| Wiek | Praw do podobieństwo zgonu (qx), mężczyźni | Praw do podobieństwo zgonu (qx), kobiety |
|------|--|--|
| 89 | 0,15624 | 0,12711 |
| 90 | 0,16838 | 0,13962 |
| 91 | 0,18217 | 0,15386 |
| 92 | 0,19681 | 0,16907 |
| 93 | 0,21230 | 0,18528 |
| 94 | 0,22864 | 0,20247 |
| 95 | 0,24582 | 0,22065 |
| 96 | 0,26384 | 0,23979 |
| 97 | 0,28267 | 0,25988 |
| 98 | 0,30229 | 0,28088 |
| 99 | 0,32267 | 0,30276 |
| 100 | 0,34377 | 0,32546 |

Źródło: GUS tablice.

10.6 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ

Tab. 80. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (Rozporządzenia MZ).

| | Analiza ekonomiczna | Rozdział | Komentarz |
|---|---|---------------|-----------|
| 1 | Czy analiza ekonomiczna zawiera: | | |
| | a) analizę podstawową, | 6.1 | tak |
| | b) analizę wrażliwości, | 5.4, 6.2, 6.3 | tak |
| | c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku? | 10.2 | tak |
| 2 | Czy analiza podstawowa, zawiera: | | |
| | zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: | 6.1, 6.4 | tak |
| | oszacowania kosztów stosowania każdej technologii, | 6.1 | tak |
| | oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii, | 6.1 | tak |
| | oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, | 6.1 | tak |

| | Analiza ekonomiczna | Rozdział | Komentarz |
|---|--|--|------------------|
| | oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b. | 6.1 | tak |
| | oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu, | 6.4 | tak |
| | zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji, | w podrozdziałach 5.2, w tym 5.2.12.10 i 5.2.14 | tak |
| | wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji, | w podrozdziałach 5.2, w tym 5.2.14 | tak |
| | dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii? | - | dołączony |
| 3 | Czy w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej? | - | nie dotyczy |
| 4 | Czy w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero? | - | nie dotyczy |
| 5 | Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i), pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty: | | |
| | z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, | - | nie |
| | bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? | 0 | tak |

| | Analiza ekonomiczna | Rozdział | Komentarz |
|----|--|-------------------------|--|
| 6 | <p>Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii opcjonalnej, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.</p> <p>Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:</p> | | |
| | oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii, | - | nie dotyczy |
| | oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych; | - | nie dotyczy |
| | kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o których mowa w pkt. powyżej | - | nie dotyczy |
| 7 | Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych? | 5.2.13, 5.4.1, 6.2, 6.4 | tak; dodatkowo w analizie wrażliwości badano alternatywne wartości dyskontowania |
| 8 | Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby? | 10.3, 5.2.12.8 | tak |
| 9 | Czy analiza wrażliwości zawiera: | | |
| | określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, | 5.4 | tak |
| | uzasadnienie zakresów zmienności, | 5.4 | tak |
| | oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? | 6.2 | tak |
| 10 | Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach: | | |
| | z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, | 3, 6.1 | tak |
| | z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy? | 3, 6.1 | tak, tożsama z perspektywą NFZ |

| | Analiza ekonomiczna | Rozdział | Komentarz |
|----|--|-----------------|------------------|
| 11 | Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej? | 4, 0 | tak |
| 12 | Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu? | 10.2, 10.3 | tak |
| | Ogólne adnotacje | | |
| 13 | Czy analiza ekonomiczna zawiera: | | |
| | dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji, | 13 | tak |
| | wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii? | W tekście | tak |

11 Spis rysunków

| | |
|---|-----|
| Ryc. 1. Struktura modelu. | 21 |
| Ryc. 2. Schemat odpowiedzi i utraty odpowiedzi. | 22 |
| Ryc. 3. Szczegółowy schemat utraty odpowiedzi. | 23 |
| Ryc. 4. Czas trwania odpowiedzi. | 32 |
| | 41 |
| Ryc. 6. Krzywe zapadalności na AML, zależna od R-IPSS. | 41 |
| | 43 |
| Ryc. 8. Krzywe zapadalności na AML, zależnej od WPSS. | 44 |
| Ryc. 9. Zapadalność na AML według TI vs TD. | 45 |
| Ryc. 10. Krzywe OS według leczenia i obserwowane dane Kaplana-Meiera. | 46 |
| Ryc. 11. OS po AML. | 48 |
| Ryc. 12. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - wykres typu <i>scatter plot</i> dla ICUR, PLN/QALY. | 87 |
| Ryc. 13. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - krzywa akceptowalności. | 87 |
| Ryc. 14. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla luspaterceptu (diagram QUOROM/PRI SMA). | 118 |
| Ryc. 15. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności w AML/MDS/ICT (diagram QUOROM/PRI SMA). | 122 |

12 Spis tabel

| | |
|---|----|
| Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO..... | 12 |
| Tab. 2. Wnioskowana cena preparatu Reblozyl®. | 14 |
| Tab. 3. Definicje stanów zdrowia obciążenia przetoczeniami KKCz..... | 20 |
| Tab. 4. Charakterystyka początkowa. | 28 |
| Tab. 5. Rozkład masy ciała pacjentów (MEDALIST data odcięcia 8 maj 2018 - dane wewnętrzne Wnioskodawcy, Reblozyl EMA). | 28 |
| Tab. 6. Rozkład początkowy obciążenia przetoczeniami KKCz. | 29 |
| Tab. 7. Rozkład początkowy grup ryzyka. | 30 |
| Tab. 8. Odsetki odpowiedzi. | 30 |
| Tab. 9. Parametry czasu trwania odpowiedzi..... | 31 |
| Tab. 10. Maksymalny czas trwania odpowiedzi. | 32 |
| Tab. 11. Przerwywanie leczenia LUS+BSC u chorych bez odpowiedzi - tygodnie 1-24. | 32 |
| | 33 |
| | 34 |
| | 34 |
| | 35 |
| | 35 |
| | 36 |
| | 37 |
| | 37 |
| | 38 |
| | 38 |
| Tab. 22. Rozkład grup ryzyka wg R-IPSS. | 39 |
| Tab. 23. Zapadalność na AML - parametryczne dopasowania, zależne od R-IPSS..... | 40 |
| Tab. 24. Rozkład grup ryzyka wg WPSS. | 42 |
| Tab. 25. Zapadalność na AML - parametryczne dopasowania, zależne od WPSS..... | 43 |
| Tab. 26. Zapadalność na AML przy użyciu TI jako odniesienia..... | 45 |
| Tab. 27. Dopasowanie do OS uzależnione od otrzymanego leczenia. | 46 |
| Tab. 28. Przeżycie po AML - parametry. | 47 |
| Tab. 29. TEAEs w MDS - roczne odsetki występowania zdarzeń niepożądanych. | 48 |
| Tab. 30. Badania dotyczące użyteczności u chorych na MDS i AML i stosujących DFO..... | 51 |


| | |
|---|-----|
| Tab. 63. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla luspaterceptu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 21.04.2021 r. | 117 |
| Tab. 64. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla luspaterceptu w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination (CRD)</i> ; dane na dzień 21.04.2021 r. | 117 |
| Tab. 65. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w MDS/AML w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 21.04.2021 r. | 120 |
| Tab. 66. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w ICT w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 21.04.2021 r. | 120 |
| Tab. 67. Spis badań włączonych do przeglądu. | 123 |
| Tab. 68. Spis badań wykluczonych z przeglądu. | 124 |
| | 127 |
| | 127 |
| | 127 |
| | 128 |
| | 128 |
| | 128 |
| | 129 |
| | 129 |
| | 130 |
| | 130 |
| Tab. 79. Umieralność ogólna w Polsce wg GUS. | 130 |
| Tab. 80. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (Rozporządzenia MZ). | 133 |

13 Piśmiennictwo

- Adebonojo 1999** Adebonojo SA, Bowser AN, Moritz DM, Corcoran PC. Impact of Revised Stage Classification of Lung Cancer on Survival: A Military Experience. *Chest* 1999 Jun;115(6):1507-13.
- Analiza kliniczna** ██████████ Luspatercept (Reblozyl®) w leczeniu niedokrwistości w przebiegu zespołów mielodysplastycznych. Analiza kliniczna, Warszawa, 2021.
- APD** ██████████ Luspatercept (Reblozyl®) w leczeniu niedokrwistości w przebiegu zespołów mielodysplastycznych. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2020.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.
- AOTMiT Reblozyl** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Reblozyl (luspatercept) we wskazaniu: niedokrwistość zależna od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych 0018a/2020. Opracowanie analityczne. Załącznik nr. 0018a do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2020 Data ukończenia: 19.02.2021. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/tli/7310-wykaz-tli> (stan na 19.04.2021).
- Blood report** Rethinking blood use in Europe to improve outcomes for patients. *Blood and Beyond*, <https://bloodandbeyond.com/blood-and-beyond-report/> (stan na 23.04.2021).
- Briggs 2012** Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EA, et al. Model parameter estimation and uncertainty: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--6. *Value Health*. 2012;15(6):835-842.
- Cazzola 2002** Cazzola M. Practice guidelines for the therapy of primary myelodysplastic syndromes: a word of caution about their translation into clinical practice. *Haematologica*. 2002 Dec;87(12):1240-1.
- Cermak 2009** Cermak J, Kacirkova P, Mikulenkova D, Michalova K. Impact of Transfusion Dependency on Survival in Patients With Early Myelodysplastic Syndrome Without Excess of Blasts. *Leuk Res*. 2009 Nov;33(11):1469-74. doi: 10.1016/j.leukres.2009.06.033. Epub 2009 Jul 30.
- Deschler 2006** Deschler B, de Witte T, Mertelsmann R, Lübbert M. Treatment decision-making for older patients with high-risk myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia: problems and approaches. *Haematologica*. 2006 Nov;91(11):1513-22.
- DZP&PEX sieroce** Domański Zakrzewski Palinka sp. k., PEX PharmaSequence Sp. z o.o. Choroby rzadkie dostępność terapii: przegląd rozwiązań i rekomendacje dla Polski. 2020.
- Dwilewicz - Trojaczek 2013** Dwilewicz-Trojaczek J. Zespoły mielodysplastyczne [w:] Szczeklik A (red). *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*. 2013.
- Dwilewicz - Trojaczek 2018** Dwilewicz-Trojaczek J. Zespoły mielodysplastyczne (MDS). *Podręcznik Interna*, 2018: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.4>. (stan na 23.04.2021).
- EHA 2020 EP825** Buckstein R, Chodirker L, Yee K, et al. Natural History of Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes with Ring Sideroblasts: a Retrospective Analysis of The Canadian Mds-Can Registry. *EHA Library*. Leitch H. 06/12/20; 294742; EP825.
- ESMO 2020 (Fenaux 2021)** Fenaux P, Haase D, Santini V, et al. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021 Feb;32(2):142-156. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.002. Epub 2020 Nov 19.
- Falantes 2013** Falantes JF, Calderon C, Marquez Malaver FJ, et al. Clinical prognostic factors for survival and risk of progression to acute myeloid leukemia in patients with myelodysplastic syndromes with < 10% marrow blasts and non-unfavorable cytogenetic categories. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013;13(2):144-152.

- Fenaux 2013** Fenaux P, Adès L. How we treat lower-risk myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2013 May 23;121(21):4280-6. doi: 10.1182/blood-2013-02-453068. Epub 2013 Apr 10.
- Fenaux 2019** Fenaux P, Kiladjian JJ, Platzbecker U. Luspatercept for the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes and primary myelofibrosis. *Blood*. 2019 Feb 21;133(8):790-794. doi: 10.1182/blood-2018-11-876888. Epub 2019 Jan 2.
- Fenaux 2020 (MEDALIST)** Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med*. 2020 Jan 9;382(2):140-151. doi: 10.1056/NEJMoa1908892.
- Forsythe 2018** Forsythe A, Brandt PS, Dolph M, Patel S, Rabe APJ, Tremblay G. Systematic review of health state utility values for acute myeloid leukemia. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2018;10:83-92.
- Giagounidis 2017** Giagounidis A. Current Treatment Algorithm for the Management of Lower-Risk MDS. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017;2017(1):453-459. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.453.
- Golicki 2020** Golicki D, Jaśkowiak K, Wójcik A, et al. EQ-5D-Derived Health State Utility Values in Hematologic Malignancies: A Catalog of 796 Utilities Based on a Systematic Review. *Value Health*. 2020 Jul;23(7):953-968. doi: 10.1016/j.jval.2020.04.1825. Epub 2020 Jul 13.
- Greenberg 2012** Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, Bennett JM, Bowen D, Fenaux P, Dreyfus F, Kantarjian H, Kuendgen A, Levis A, Malcovati L, Cazzola M, Cermak J, Fonatsch C, Le Beau MM, Slovak ML, Krieger O, Luebbert M, Maciejewski J, Magalhães SM, Miyazaki Y, Pfeilstöcker M, Sekeres M, Sperr WR, Stauder R, Tauro S, Valent P, Vallespi T, van de Loosdrecht AA, Germing U, Haase D. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012 Sep 20;120(12):2454-65. Epub 2012 Jun 27.
- GUS** Główny Urząd Statystyczny. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2020,3,14.html> (stan na 23.04.2021).
- GUS Rocznik demograficzny 2020** Główny Urząd Statystyczny. Rocznik Demograficzny 2020, <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2020,3,14.html> (stan na 23.04.2021).
- GUS tablice** Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2019 roku. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2019-roku,2,14.html> (stan na 23.04.2021).
- Guyot 2012** Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2012;12:9.
- Harnan 2016** Harnan S, Ren S, Gomersall T, Everson-Hock ES, Sutton A, Dhanasiri S, Kulasekararaj A. Association Between Transfusion Status and Overall Survival in Patients With Myelodysplastic Syndromes: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Acta Haematol*. 2016;136(1):23-42. doi: 10.1159/000445163. Epub 2016 Apr 30.
- Ishak 2013** Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of parametric survival analysis for health-economic applications. *Pharmacoeconomics*. 2013;31(8):663-675.
- IZWOZ 2016** Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia. Nowe podejścia do oceny i finansowania terapii stosowanych w chorobach rzadkich w krajach UE i na świecie. Warszawa, 2016. https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/Choroby_rzadkie.pdf (stan na 23.04.2021).

| | |
|---------------------------|---|
| Kantar Health 2016 | Kantar Health. Associations between transfusion status and overall survival in patients with myelodysplastic syndrome - a systematic literature review and meta-analysis. In:2016. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27160308/ |
| Kao 2008 | Kao JM, McMillan A, Greenberg PL. International MDS risk analysis workshop (IMRAW)/IPSS reanalyzed: impact of cytopenias on clinical outcomes in myelodysplastic syndromes. <i>Am J Hematol.</i> 2008 Oct;83(10):765-70. doi: 10.1002/ajh.21249. |
| Komunikaty DGL | Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do marca 2020 r. http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/ (stan na 01.09.2020). |
| Krwiodawcy.org | Krwiodawcy.org. Krwiodawstwo w liczbach, https://krwiodawcy.org/statystyki/ (stan na 23.04.2021). |
| Latimer 2013 | Latimer NR. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials--extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide. <i>Med Decis Making.</i> 2013;33(6):743-754. |
| Li 2019 | Li Z, Tang D, Tang J, et al. Estimating Life-Year Loss of Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes in Europe. <i>EHA 2019:PS1503.</i> |
| Liumbruno 2009 | Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G. Recommendations for the transfusion of red blood cells. <i>Blood Transfus.</i> 2009;7(1):49-64. |
| Malcovati 2005 | Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglini E, Passamonti F, Arcaini L, Maffioli M, Bernasconi P, Lazzarino M, Cazzola M. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. <i>J Clin Oncol.</i> 2005 Oct 20;23(30):7594-603. |
| Malcovati 2006 | Malcovati L, Della Porta MG, Cazzola M. Predicting Survival and Leukemic Evolution in Patients With Myelodysplastic Syndrome. <i>Haematologica.</i> 2006 Dec;91(12):1588-90. |
| Malcovati 2007 | Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Giagounidis A, Hildebrandt B, Bernasconi P, Knipp S, Strupp C, Lazzarino M, Aul C, Cazzola M. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. <i>J Clin Oncol.</i> 2007 Aug 10;25(23):3503-10. |
| Malcovati 2011 | Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, et al. Impact of the Degree of Anemia on the Outcome of Patients With Myelodysplastic Syndrome and Its Integration Into the WHO Classification-Based Prognostic Scoring System (WPSS). <i>Haematologica</i> 2011 Oct;96(10):1433-40. doi: 10.3324/haematol.2011.044602. Epub 2011 Jun 9. |
| MDS Research | MDS Global Market Sizing Research. Appendix Protocol #: MRS-MDS-GEN-GBL-1014161; 11 May 2017; Slide 68; EU-5 Approach to Treating Higher Risk MDS Patients in Non-Academic Physicians. In:2017 (dane wewnętrzne Wnioskodawcy). |
| MEDALIST CSR | Celgene. Data on File. MEDALIST (ACE-536-MDS-001) CSR Draft 3 (29Oct2018). In:2018. Dane wewnętrzne Wnioskodawcy. |
| MEDALIST TLG | Celgene. Data on file. MEDALIST (ACE-536-MDS-001) TLG (08May2018). In:2018. Dane wewnętrzne Wnioskodawcy. |
| Mikołkowska 2020 | Mikołkowska A, Antoniewicz-Papis J. Retrospektywna analiza wybranych aspektów działalności publicznej służby krwi jako punkt wyjścia do oceny stanu polskiego krwiodawstwa. Część 1: Charakterystyka struktury demograficznej zbiorowości dawców, którzy w latach 2005-2017 zgłosili się do RCKiK w celu oddania krwi. <i>J Trans Med</i> 2020;13(1):29-66. |

| | |
|---------------------------------------|---|
| Najwyższa Izba Kontroli | Najwyższa Izba Kontroli. Funkcjonowanie Systemu Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa. Informacja o wynikach kontroli. LOP-4101-15-00/2013, Nr ewid. 167/2014/P/13/166/LOP. |
| Narodowe Centrum Krwi | Narodowe Centrum Krwi. Statystyka, https://www.gov.pl/web/nck/statystyka (stan na 23.04.2021). |
| NCCN 2021 | National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Myelodysplastic syndromes, (NCCN 2021): http://www.nccn.org/ (stan na 19.04.2021). |
| NFZ przetoczenia |  |
| NICE 2009 | National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE Single Technology Appraisal of Vidaza® (Azacitidine) Manufacturer/Sponsor Submission of Evidence. March 20, 2009 2009. https://www.nice.org.uk/guidance/ta218/documents/manufacturer-submission3 |
| NIK | NIK o systemie krwiodawstwa i krwiolecznictwa, https://www.nik.gov.pl/aktualnosci/nik-o-systemie-krwiodawstwa-i-krwiolecznictwa.html (stan na 23.04.2021). |
| Nowelizacja UR projekt | Por. Stanowisko Konfederacja Lewiatan z dnia 24 października 2016 r. (znak: KL/436/217/2117/DB/2016), http://konfederacjalewiatan.pl/legislacja/stanowiska/prawo-branzowe/przemysl-spozywczy/1/zmiana_ustawy_o_refundacji_lekow_srodkow_spozywczych_specjalnego_przeznaczenia_zywniowego_oraz_wyrobow_medycznych_oraz_niektorych_innych_ustaw (stan na 23.04.2021). |
| NPCR projekt | Projekt uchwały Rady Ministrów ws. przyjęcia Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich, dostęp: https://www.gov.pl/web/zdrowie/projekt-uchwaly-rady-ministrow-ws-przyjecia-narodowego-planu-dla-chorob-rzadkich (stan na 23.04.2021). |
| Obwieszczenie MZ | Obwieszczenie z dnia 24 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2021 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych (stan na 23.04.2021). |
| Obwieszczenie Prezesa GUS 2020 | Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016-2018. https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2016-2018-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,7.html (dostęp 21.04.2021 r.) |
| Oliva 2005 | Oliva EN, Dimitrov BD, Benedetto F, D'Angelo A, Nobile F. Hemoglobin level threshold for cardiac remodeling and quality of life in myelodysplastic syndrome. <i>Leuk Res.</i> 2005 Oct;29(10):1217-9. |
| Oran 2012 | Oran B, Weisdorf DJ. Survival for older patients with acute myeloid leukemia: a population-based study. <i>Haematologica.</i> 2012;97(12):1916-1924. |
| Orphan EMA | EMA. Orphan Medicines Figures. [Online] 04 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/orphan-medicines-figures-2000-2019_en.pdf (stan na 23.04.2021). |

| | |
|---------------------------|--|
| OrphaNet | OrphaNet. Alphabetical list of rare diseases. https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Search_List.php?lng=EN (stan na 23.04.2021). |
| Orphan EU | Orphan medicines in th EU. [Online] https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/leaflet-orphan-medicines-eu_en.pdf (stan na 23.04.2021). |
| Osborne 2007 | Osborne RH, De Abreu Lourenco R, Dalton A, et al. Quality of life related to oral versus subcutaneous iron chelation: a time trade-off study. <i>Value Health</i> . 2007;10(6):451-456. |
| Payne 2008 | Payne KA, Rofail D, Baladi JF, Viala M, Abetz L, Desrosiers MP, Lordan N, Ishak K, Proskorovsky I. Iron chelation therapy: clinical effectiveness, economic burden and quality of life in patients with iron overload. <i>Adv Ther</i> . 2008 Aug;25(8):725-42. |
| Pogłód 2015 | Pogłód R, Rosiek A, Grabarczyk P, Łętowska M. Charakterystyka podstawowych wskaźników dotyczących krwiodawstwa i krwiolecznictwa w Europie – aktualne wyzwania i działania. <i>Journal of Transfusion Medicine</i> 2015;8(2):60-77. |
| Polityka Lekowa | Polityka Lekowa Państwa 2018-2022, https://www.gov.pl/web/zdrowie/rada-ministrow-przyjela-dokument-polityka-lekowa-panstwa-20182022#:~:text=Ministerstwo,-Zdrowia&text=Rada%20Ministr%C3%B3w%20przyj%C4%99%C5%82a%20dzi%C5%9B%20dokument,lekami%20w%20latach%202018%2D2022.&text=racjonalne%20stosowanie%20E2%80%93%20promowanie%20e%20efektywnego%20kosztowo,pracownik%C3%B3w%20s%C5%82u%C5%BCby%20zdrowia%20i%20pacjent%C3%B3w (stan na 27.08.2020). |
| Poltransplant 2020 | Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne ds. Transplantacji Poltransplant. <i>Poltransplant Biuletyn Informacyjny</i> . 2020;1(29). https://www.poltransplant.org.pl/biuletyny.html (stan na 27.08.2020). |
| PRISMA | Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. <i>PLoS Medicine</i> 2009; 6(7): e1000097. |
| PTOK 2013 | Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego w Nowotworach Złośliwych 2013 rok. Tom II. Krzakowski M, Warzocha K (red). Gdańsk 2013. Dwilewicz-Trojaczek J. Zespoły mielodysplastyczne. |
| PTOK 2020 | Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego w Nowotworach Złośliwych 2019 rok. Tom II. Dwilewicz-Trojaczek J. Zespoły mielodysplastyczne. Aktualizacja w dniu 26.05.2020. http://onkologia.zalecenia.med.pl/ (stan na 19.04.2021). |
| QUOROM | Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. <i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i> . <i>Lancet</i> 1999;354:1896-900. |
| Reblozyl ChPL | European Medicines Agency. Reblozyl®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/reblozyl (stan na 23.04.2021). |
| Reblozyl EMA | European Medicines Agency. Reblozyl. Assessment report. EMA/270924/2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/reblozyl-epar-public-assessment-report_en.pdf (stan na 23.04.2021). |
| Reblozyl Orphan | European Medicines Agency. Reblozyl®. Orphan Maintenance Assessment Report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/reblozyl-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf (stan na 23.04.2021). |
| Rozporządzenie MZ | 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. Dz.U.2021.74. |
| Statystyki JGP | Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyki. https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a (stan na 23.04.2021) |
| Sekeres 2011 | Sekeres MA, Maciejewski JP, List AF, et al. Perceptions of Disease State, Treatment Outcomes, and Prognosis Among Patients with Myelodysplastic Syndromes: Results from an Internet-Based Survey. <i>Oncologist</i> . 2011 Jun; 16(6): 904-911. |
| Szende 2009 | Szende A, Schaefer C, Goss TF, et al. Valuation of transfusion-free living in MDS: results of health utility interviews with patients. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2009;7:81. |
| Ustawa refundacyjna | Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 1 marca 2021 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2021 poz. 523. |
| Voso 2013 | Voso MT, Fenu S, Latagliata R, et al. Revised International Prognostic Scoring System (IPSS) predicts survival and leukemic evolution of myelodysplastic syndromes significantly better than IPSS and WHO Prognostic Scoring System: validation by the Gruppo Romano Mielodisplasie Italian Regional Database. <i>J Clin Oncol</i> . 2013;31(21):2671-2677. |
| WHO 2008 | Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellström-Lindberg E, Tefferi A, Bloomfield CD. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. <i>Blood</i> . 2009 Jul 30;114(5):937-51. doi: 10.1182/blood-2009-03-209262. Epub 2009 Apr 8. |
| WHO 2016 | Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. <i>Blood</i> . 2016 May 19;127(20):2391-405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544. Epub 2016 Apr 11. |
| Zarządzenia Prezesa NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa NFZ. http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/ (stan na 23.04.2021). |
| Zlecenie 8/2015 | Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Zlecenie nr 8/2015, http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/3831-008-2015-zlc (stan na 23.04.2021). |