

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

Analiza wpływu na budżet

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	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	8
2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	10
3 Metodyka.....	12
3.1 Populacja	12
3.1.1 Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	12
3.1.2 Populacja docelowa wskazana we wniosku	13
3.1.3 Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	17
3.1.4 Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	17
3.1.5 Podsumowanie oszacowań populacji.....	18
3.2 Perspektywa	18
3.3 Horyzont czasowy	19
3.4 Scenariusze porównywane	19
3.5 Analizowane koszty	20
3.5.1 Dane wejściowe dotyczące kosztów i zużycia zasobów medycznych w analizie ekonomicznej	21
3.5.1.1 Rozkład masy ciała.....	22
3.5.1.2 Przetoczenia KKCz	23
3.5.1.3 Terapia chelatująca żelazo (ICT)	23
3.5.1.4 MDS24	
3.5.1.5 AML28	
3.5.1.6 Rutynowe monitorowanie.....	33
3.5.1.7 Monitorowanie w ramach programu lekowego.....	36
3.5.1.8 Koszty zdarzeń niepożądanych.....	36
3.5.1.9 Podsumowanie.....	38
3.6 Podsumowanie założeń i parametrów	42
3.7 Dyskontowanie	42
3.8 Analiza wrażliwości	42
3.9 Walidacja modelu	44
4 Wyniki analizy.....	45
4.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ	45
4.2 Wyniki analizy wpływu na budżet w kolejnych latach	47
4.2.1 Wariant podstawowy	47
4.2.2 Wariant minimalny	49

Wykaz skrótów i akronimów

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>autolog hematopoietic stem cell transplantation</i>)
AZA	azacytydyna
BC	wariant podstawowy (ang. <i>base case</i>)
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
DGL	Departament Gospodarki Lekami
ESA	leki stymulujące erytropoezę (ang. <i>erythropoiesis-stimulating agents</i>)
HR-MDS	MDS wysokiego / bardzo wysokiego ryzyka (ang. <i>higher-risk MDS</i>)
ICT	terapia chelatująca żelazo (ang. <i>iron chelation therapy</i>)
KKCz	koncentraty krwinek czerwonych
LR-MDS	MDS z grupy niższego ryzyka (ang. <i>lower-risk MDS</i>)
LUS	luspatercept
MAX	wariant maksymalny
MDS	zespoły mielodysplastyczne (ang. <i>myelodysplastic syndromes</i>)
MDS-RS / MDS RS+	MDS z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (ang. <i>MDS with ringed sideroblasts</i>)
MIN	wariant minimalny
MZ	Minister Zdrowia
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison</i>)
PLA	placebo
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
RBC	krwinki czerwone (ang. <i>red blood cells</i>)
R-IPSS	zmodyfikowany Międzynarodowy Punktowy System Rokowniczy (ang. <i>revised International Prognostic Scoring System</i>)
RS	syderoblasty pierścieniowate (ang. <i>ring sideroblasts</i>)
ZN	zdarzenia niepożądane

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), 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, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Przygotowana analiza daje podstawy do oceny obciążeń budżetowych dla płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku w ramach dedykowanego programu lekowego.

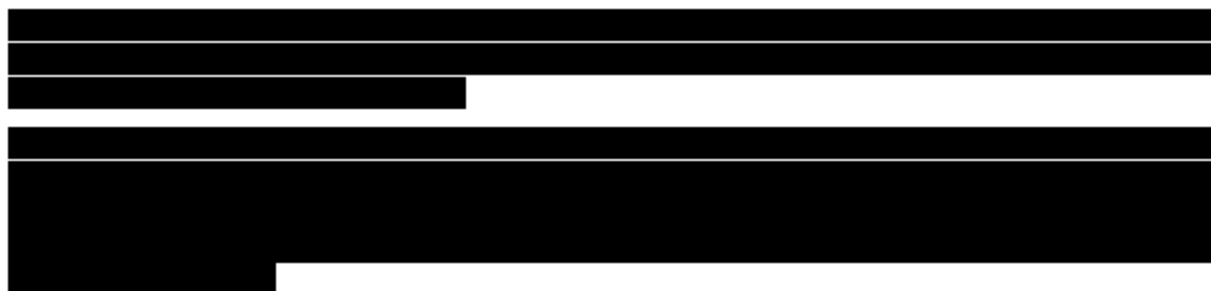
Strategia analityczna, struktura i parametry analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ; tożsamy z perspektywą wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy). W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obserwacji.

W analizie wpływu na budżet płatnika porównano skutki finansowe dwóch scenariuszy: scenariusza istniejącego, w którym brak jest leczenia przyczynowego chorych oraz scenariusza nowego, w którym wszyscy chorzy będą leczeni luspaterceptem.

Liczebność populacji docelowej oparto na danych literaturowych dotyczących populacji polskiej oraz opiniach ekspertów klinicznych. Ze względu na niepewność oszacowania populacji docelowej, poza wariantem podstawowym analizowano wariant maksymalny i minimalny.

W scenariuszu nowym wszyscy chorzy są leczeni luspaterceptem (+BSC) a w scenariuszu istniejącym chorzy nie dostają przyczynowego leczenia (tj. dostają jedynie BSC).



Wydatki związane z wprowadzeniem przedmiotowego programu lekowego oszacowano na podstawie wyników kosztowych w pierwszych 2 latach analizy efektywności kosztowej (patrz dokument: Analiza ekonomiczna). Takie podejście odzwierciedla rzeczywiste całkowite wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku w ciągu 2 pierwszych lat funkcjonowania programu lekowego.

Wzrost kosztów szacowano przy założeniu, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzi do programu lekowego w danym roku analizy.

W celu oceny wrażliwości wyników analizy w odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń analizy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości.

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

Liczbę chorych leczonych luspaterceptem + BSC (scenariusz nowy) lub placebo + BSC¹ (scenariusz istniejący) w wariantcie podstawowym oszacowano [REDAKTOWANE]

Założono, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzi do programu lekowego w danym roku analizy.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Wnioski

Finansowanie luspaterceptu w ramach programu lekowego 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, jest związane z dodatkowymi obciążeniami dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia i pacjenta niezależnie od przedstawionego wariantu analizy. Dodatkowe wydatki wiążą się z zapewnieniem dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej, wyższej skuteczności i przy dobrej tolerancji w porównaniu do aktualnej praktyki klinicznej.

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), przetadowania 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, związane jest z istotnym zmniejszeniem zużycia zasobów medycznych, w tym KKCz.

W Polsce w najważniejszych dokumentach rządowych, takich jak Polityka Lekowa Państwa na lata 2018-2022, projekty Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich, projekty nowelizacji Ustawy

¹ 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).

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). 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).

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 refundowanego leczenia przyczynowego w Polsce** we wnioskowanej populacji. Terapia luspaterceptem stanowi zatem odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów i lekarzy, którzy obecnie nie mają dostępu do żadnej refundowanej skutecznej opcji leczenia przyczynowego 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 wzrostu 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. [REDAKOWANE]

[REDAKOWANE] 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 jedyną refundowaną skuteczną terapią przyczynową możliwą do zastosowania w leczeniu niedokrwistości u dorosłych chorych 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. 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 wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), 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, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Przygotowana analiza daje podstawy do przeprowadzenia analizy weryfikacyjnej w kontekście wydania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie finansowania leku poprzez utworzenie programu lekowego „Luspatercept 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”.

Dodatkowo analizowano potencjalne implikacje organizacyjne dla systemu ochrony zdrowia oraz aspekty etyczne i społeczne związane z uzyskaniem przez luspatercept finansowania ze środków publicznych.

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

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 refundowanego leczenia przyczynowego w Polsce** we wnioskowanej populacji.

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	2 lata
scenariusz istniejący	brak finansowania luspaterceptu – brak alternatywnej opcji leczniczej
scenariusz nowy	wprowadzenie finansowania luspaterceptu w ramach programu lekowego
wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none">• bezpośrednie koszty medyczne związane z refundacją luspaterceptu lub brakiem jego refundacji odpowiednio w ramach scenariusza nowego i istniejącego oraz dodatkowe obciążenia budżetowe lub oszczędności budżetowe dla scenariusza nowego w porównaniu ze scenariuszem istniejącym• wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych• aspekty etyczne i społeczne

* 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).

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 Metodyka

3.1 Populacja

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (Rozporządzenie MZ 2012), analiza wpływu na budżet powinna zawierać oszacowanie rocznej liczebności populacji:

- 1) obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (patrz rozdz. 3.1.1),
- 2) docelowej, wskazanej we wniosku (patrz rozdz. 3.1.2),
- 3) w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (patrz rozdz. 0)

oraz szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (patrz rozdz. 3.1.4).

3.1.1 Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego luspatercept wskazany jest 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;
- dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji związaną z beta-talasemią.

Liczebność populacji 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 oszacowano na 178 (minimum 154 - maksimum 200; + 30 w kolejnym roku) (patrz oszacowanie liczebności populacji docelowej patrz rozdz. 3.1.2).

W przypadku szacowania docelowej populacji chorych z β -talasemią należy pamiętać o różnej częstości występowania tej choroby w różnych regionach świata. β -talasemia występuje częściej w takich regionach świata jak Morze Śródziemne, Bliski Wschód i Azja Południowo-Wschodnia (Kattamis 2020). Nazywana jest nawet „niedokrwistością śródziemnomorską” w związku z jej występowaniem w rejonie Morza Śródziemnego. W związku z brakiem danych dla Polski występowanie β -talasemii w Polsce oszacowano w oparciu o dane z ubiegłorocznej publikacji dotyczącej zmian w epidemiologii β -talasemii na świecie – przyjęto najnowsze dostępne dane dla kraju sąsiadującego z Polską, Niemiec (brak danych dla pozostałych krajów sąsiadujących z Polską). Zgodnie z danymi zebranymi w publikacji Kattamis 2020 rozpowszechnienie β -talasemii wynosi 0,55 na 100 000 osób w Niemczech (Kattamis 2020). Zakładając rozpowszechnienie β -talasemii w Polsce takie jak w

Niemczech można spodziewać się 211 chorych z β-talasemią w Polsce (populacja Polski wynosi 38,4 mln; GUS). Ponadto, biorąc pod uwagę dane WHO 64% chorych z β-talasemią wymaga przetoczeń (Kattamis 2020). Liczebność dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji związaną z beta-talasemią oszacowano zatem na 135. Założono brak nowych chorych w kolejnym roku w związku z brakiem danych na ten temat i przyjęto założenie upraszczające, że są to dorośli chorzy (założenie konserwatywne w związku z szacowaniem populacji maksymalnej).

Tab. 3. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

Populacja	Liczebność	Źródła
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	■ (154-■)* (+■**)	GUS, Budziszewska 2017, Mądry 2015, opinie ekspertów, patrz rozdz. 3.1.2
Dorośli pacjenci z niedokrwistością zależną od transfuzji związaną z beta-talasemią	135 (+0)	Kattamis 2020, GUS, patrz opis nad tabelą
Łącznie	■ (289 - ■)	

* wariant podstawowy (minimalny - maksymalny); ** nowi chorzy w kolejnym roku wg ankietowanych (należy pamiętać, że część chorych ze 154 umrze do tego czasu).

3.1.2 Populacja docelowa wskazana we wniosku

Populację docelową dla ocenianej technologii medycznej stanowią dorośli chorzy 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, spełniający kryteria włączenia do programu lekowego.

Szacowanie liczebności populacji docelowej oparto na polskich danych opublikowanych i opiniach 4 polskich ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych z MDS (patrz rozdz. 10.1).

W oparciu o najbardziej rzetelne dane sprawozdawane do NFZ w celu uzyskania refundacji świadczeń w 2014 roku współczynnik chorobowości na zespoły mielodysplastyczne (MDS) wyniósł 11,5/100 tys. (Budziszewska 2017), co przy uwzględnieniu wielkości populacji Polski (ok. 38,4 mln według danych Głównego Urzędu Statystycznego, GUS) przekłada się na ok. 4400 chorych z MDS w Polsce.

Polskie dane epidemiologiczne na temat MDS-RS (tj. dla RARS i RCMD-RS wg starych klasyfikacji, patrz rozdz. 2.2.2 w Analizie problemu decyzyjnego) zebrano w poniższej tabeli. Do szacowania populacji docelowej przyjęto dane w oparciu o badanie Mądry 2015 jako badania obejmującego najliczniejszą populację badaną i ponadto zawierającego charakterystykę kliniczną chorych w poszczególnych podtypach MDS. Zgodnie z wynikami

badania Mądry 2015 odpowiednio 6,7% i 2,1% chorych z MDS ma RARS i RCMD-RS, co uwzględniono w szacunkach.

Tab. 4. Polskie dane epidemiologiczne na temat MDS-RS i 5q- (Mądry 2015, Waszczuk-Gajda 2016, Drozd-Sokołowska 2017).

Parametr	Mądry 2015	Waszczuk-Gajda 2016	Drozd-Sokołowska 2017
Populacja objęta badaniem	966 pacjentów z MDS (do badania włączono tylko żyjących pacjentów zdiagnozowanych przed lub w trakcie badania) zarejestrowani w polskim rejestrze MDS grupy PALG	819 pacjentów z MDS włączonych retrospektywnie do Rejestru MDS przeprowadzonego przez PALG (badanie MDS-PALG-002)	414 pacjentów włączonych do bazy w określonym horyzoncie czasowym
Liczba ośrodków biorących udział w badaniu	24	24	21
Okres obserwacji	chorzy z MDS włączeni do badania w okresie od marca 2008 do maja 2009 (tj. przez 15 mies.), obserwowani przez kolejne 55 mies.	chorzy z MDS zdiagnozowanym w dowolnym momencie, przyjęci do ośrodka hematologicznego pomiędzy marcem 2008 a majem 2009; koniec obserwacji w grudniu 2013	chorzy z MDS, którzy pojawili się w ośrodkach hematologicznych biorących udział w badaniu w okresie od 9 września 2012 do 22 października 2012
Populacja, w której podano występowanie podtypów choroby	863 - rozpowszechnienie	190 - nowozdiagnozowani*	750/2387 - prognozowane liczby nowozdiagnozowanych / rozpowszechnienia
Odsetek RARS	6,7% (58/863)	3,7% (7/190)	6,7% (50/750)/ 4,1% (98/2387)
Odsetek RCMD-RS	2,1% (18/863)	0,5% (1/190)	-**
Dostępność charakterystyki klinicznej w poszczególnych podtypach	TAK	NIE	NIE

PALG - Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (ang. *Polish Adult Leukemia Group*); * chorzy zdiagnozowani do 180 dnia przed włączeniem do rejestru; ** brak danych dla RCMD-RS - w przypadku RCMD: 30,3% (227/750) / 28,2% (688/2387).

W związku z tym, że charakterystyki te są różne w różnych podtypach MDS, w szacowaniu populacji uwzględniono 2 osobne podgrupy - chorych z RARS i z RCMD-RS, tj. grupy składające się na MDS-RS według obecnej klasyfikacji WHO. Zgodnie z wynikami badania Mądry 2015 wśród chorych z RARS i RCMD-RS odsetek chorych z ryzykiem od bardzo niskiego do pośredniego (wg R-IPSS) wynosi odpowiednio 94,4% i 83,3%. Z kolei odsetek chorych wymagających przetoczeń KKCz wśród chorych z RARS i RCMD-RS wynosi odpowiednio 39,7%

i 55,6% zgodnie z publikacją Mądry 2015. Brak jest danych, ile wynoszą odsetki chorych wymagających przetoczeń w podgrupie chorych z ryzykiem od bardzo niskiego do pośredniego, jednakże w związku z tym, że większość chorych z RARS i RCMD-RS to chorzy z ryzykiem od bardzo niskiego do pośredniego, uznano, że można założyć, iż odsetki chorych wymagających przetoczeń KKCz w całej populacji niezależnie od ryzyka będą odpowiadać w przybliżeniu odsetkom chorych wymagających przetoczeń u chorych z ryzykiem od bardzo niskiego do pośredniego. Ponadto uznano, że odsetek chorych wymagających przetoczeń KKCz (tj. co najmniej 1 przetoczenie KKCz w ciągu 8 tyg.) odpowiada już chorym z objawami niedokrwistości i chorym z niewystarczającą odpowiedzią na erytropoetyny lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia i nie zawężano w związku z tym dodatkowo populacji.

Sposób szacowania populacji i powyższe wartości przyjęte w szacowaniu populacji docelowej zostały potwierdzone przez ekspertów klinicznych w przeprowadzonym badaniu ankietowym (patrz rozdz. 10.1), [REDAKTOWANE],

[REDAKTOWANE], i został on przyjęty w wariancie podstawowym analizy, skutkując wielkością populacji docelowej na poziomie [REDAKTOWANE]. Z kolei odsetki z badania Mądry 2015 wykorzystano do oszacowania populacji w wariancie minimalnym analizy, która wyniosła 154 chorych. W wariancie maksymalnym analizy przyjęto [REDAKTOWANE].

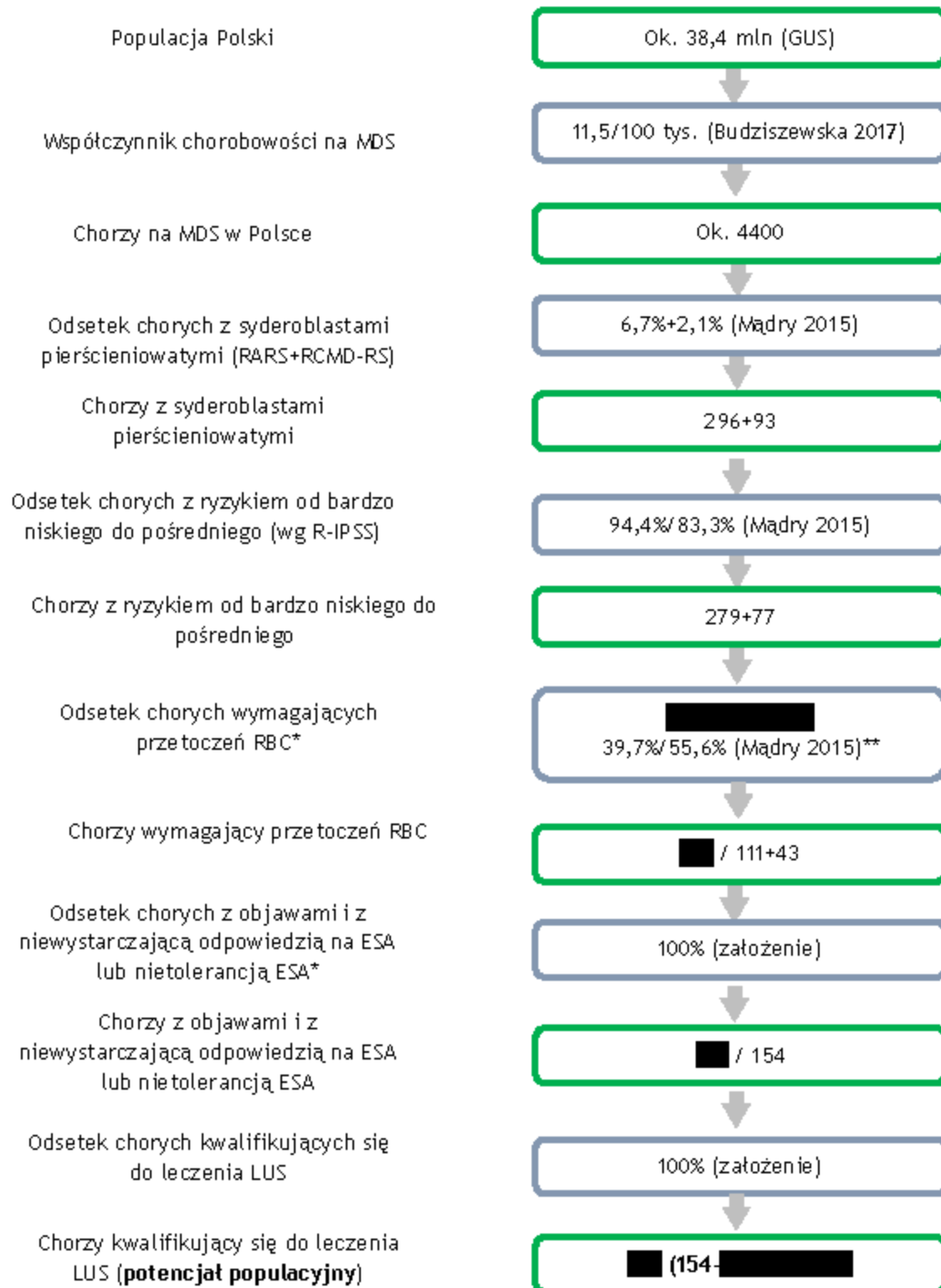
Ponadto ankietowani wskazali, że w kolejnym roku pojawi się [REDAKTOWANE] chorych potencjalnie kwalifikujących się do leczenia LUS (należy pamiętać, że część chorych ze 178 (154-200) z pierwszego roku umrze do tego czasu).

Tab. 5. Populacja docelowa wskazana we wniosku.

Populacja	Liczebność	Źródła
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	[REDAKTOWANE] / (154-[REDAKTOWANE])	GUS, Budziszewska 2017, Mądry 2015, opinie ekspertów, patrz opis nad tabelą

* wariant podstawowy (minimalny-maksymalny); ** nowi chorzy w kolejnym roku wg ankietowanych (należy pamiętać, że część chorych ze [REDAKTOWANE] 154-[REDAKTOWANE] umrze do tego czasu).

Ryc. 1. Szacowanie potencjału populacyjnego.



* uznano, że odsetek chorych wymagających przetoczeń KKCz (tj. co najmniej 1 przetoczenie KKCz w ciągu 8 tyg.) odpowiada już chorym z objawami niedokrwistości i oraz chorych z niewystarczającą odpowiedzią na erytropoetyny lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia; **

[REDAKTOWANE], z kolei odsetki z badania Mądry 2015 wykorzystano do oszacowania populacji w wariancie minimalnym analizy, która wyniosła 154 chorych; [REDAKTOWANE]; ** nowi chorzy w kolejnym roku wg ankietowanych (należy pamiętać, że część chorych ze [REDAKTOWANE] (154-[REDAKTOWANE] umrze do tego czasu).

3.1.3 Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

[REDAKTOWANE]

Tab. 6. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

Parametr	Wartość	Źródło
Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

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

Wśród populacji docelowej osób kwalifikujących się do leczenia luspaterceptem tylko część z nich rzeczywiście dostanie luspatercept po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Wśród populacji osób kwalifikujących się do leczenia luspaterceptem określonej powyżej (tj. z potencjału populacyjnego) spodziewaną strukturę leczenia w I i II roku od wprowadzenia do refundacji luspaterceptu określano w oparciu o wyniki badania ankietowego (średnią z opinii ekspertów klinicznych) - patrz tabela poniżej. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Tab. 7. Spodziewana realna liczebność chorych leczonych luspaterceptem.

Rok	Odsetek%	Liczba chorych, którzy otrzymają LUS - BC (MIN-MAX)*
I	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
II	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

* w wariancie podstawowym (minimalnym - maksymalnym).

3.1.5 Podsumowanie oszacowań populacji

Podsumowanie oszacowań rocznych liczebności populacji zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 8. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji dla luspaterceptu.

Populacja	Liczebność, n	Rozdział
populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	■ (289 - ■ w I roku ■ w kolejnym roku)	3.1.1
populacja docelowa wskazana we wniosku	■ / (154- ■ w I roku ■ w kolejnym roku)	3.1.2
populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji	■ • ■	3.1.4

* w wariancie podstawowym (minimalnym - maksymalnym) .

3.2 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 większość kosztów generowanych 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 z MDS-RS [wg kryteriów WHO - WHO 2008, WHO 2016] o ryzyku od bardzo niskiego do pośredniego [wg R-IPSS], otrzymujący regularne przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych (KKCz), 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.

3.3 Horyzont czasowy

Okres obowiązywania decyzji refundacyjnej dla leków, dla których wydawana jest pierwsza decyzja administracyjna o objęciu refundacją, wynosi 2 lata (Ustawa refundacyjna), w związku z czym wszystkie dalsze oszacowania populacyjne i kosztowe przedstawiono w horyzoncie pierwszych pełnych lat od daty rozpoczęcia finansowania wnioskowanej interwencji. Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej i zakontraktowania programu, jako realistyczny termin wprowadzenia programu przyjęto 1 stycznia 2022 roku. Rozważany horyzont obejmuje zatem lata 2022 i 2023.

Ze względu na zaawansowaną postać choroby oraz założenie ułatwionego dostępu do leku w ramach finansowania terapii w ramach programu lekowego, krótki (2-letni) horyzont czasowy będzie wystarczający do określenia zachowania rynku w przypadku zmiany sposobu finansowania leku ze środków publicznych.

Horyzont czasowy przyjęty w niniejszej analizie jest zgodny z minimalnymi wymaganiami MZ oraz Wytycznymi AOTM (Rozporządzenie MZ 2012, AOTMiT 2016).

3.4 Scenariusze porównywane

W analizie wpływu na budżet płatnika porównano skutki finansowe dwóch scenariuszy:

- scenariusza istniejącego, zakładającego brak stosowania luspaterceptu w populacji docelowej;
- scenariusza nowego - finansowanie luspaterceptu w ramach nowego programu lekowego.

Przyjęto założenie stopniowego rozpoczynania leczenia przez chorych w ciągu roku.

Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący przedstawia ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia **nie wyda decyzji** o objęciu refundacją.

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), w analizowanym wskazaniu, tj. 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, **brak jest obecnie skutecznego refundowanego leczenia przyczynowego w Polsce.**

Z uwagi na brak refundowanych substancji aktywnych (leczenia przyczynowego) w analizowanym wskazaniu, w scenariuszu istniejącym brak jest leczenia przyczynowego chorych.

Scenariusz nowy

Scenariusz nowy przedstawia ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia **wyda decyzję** o objęciu refundacją.

W scenariuszu nowym, w związku z tym, że wprowadzony do finansowania luspatercept będzie jedynym możliwym skutecznym leczeniem przyczynowym w analizowanym wskazaniu, wszyscy chorzy będą leczeni luspaterceptem.

3.5 Analizowane koszty



W analizie wpływu na budżet wykorzystano wyniki i założenia analizy ekonomicznej (patrz Analiza ekonomiczna) - wzrost kosztów związany z wprowadzeniem nowego programu lekowego oszacowano na podstawie wyników kosztów w I i II roku modelu efektywności kosztowej przy założeniu braku dyskontowania (patrz Analiza ekonomiczna). Takie podejście odzwierciedla całkowite rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (tj. zmianę stanów zdrowia i wypadanie z leczenia). Opis kosztów jednostkowych uwzględnionych w analizie ekonomicznej przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

Wzrost kosztów szacowano przy założeniu, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzi do programu lekowego w danym roku analizy (zgodnie z długością cyklu w modelu ekonomicznym - dotyczy zarówno chorych wchodzących do Analizy wpływu na budżet w I roku jak i w II roku analizy²).

Nie uwzględniono kosztów niemedycznych i pośrednich ze względu na wiek chorych i spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem - ewentualne różnice w kosztach między scenariuszami są pomijalnie małe.



3.5.1 Dane wejściowe dotyczące kosztów i zużycia zasobów medycznych w analizie ekonomicznej



W analizie uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Nie uwzględniono 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 z MDS-RS [wg kryteriów WHO - WHO 2008, WHO 2016] o ryzyku od bardzo niskiego do pośredniego [wg R-IPSS], otrzymujący regularne przetoczenia KKCz, opomi 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.

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 z MDS (patrz rozdz. 10.1), statystyk JGP, piśmiennictwa oraz koszty jednostkowe przypisane na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ i Komunikatów Departament Gospodarki Lekami (DGL). Szczegółowy opis parametrów kosztowych zamieszczono poniżej.

Rozkład masy ciała pacjentów z badania MEDALIST został wykorzystany do wyliczenia zużycia LUS w niniejszej analizie (patrz rozdz. 5.2.12.1 w Analizie ekonomicznej). Średnią masę obliczoną na podstawie rozkładu masy ciała [redacted] odchyłono w ramach deterministycznej analizy wrażliwości o $\pm 10\%$ ³.

Podczas szacowania kosztów korzystano z następujących źródeł:

- koszty substancji czynnych:
 - o luspatercept - dane z RSS oraz bez RSS od Wnioskodawcy;
 - o 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:
 - o programy lekowe (przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym, hospitalizacja, diagnostyka w programie) - Zarządzenie nr 59/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia;

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

- o chemioterapia (hospitalizacja) - Zarządzenie Nr 72/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia;
- o 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;
- o 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. 3.8).

3.5.1.1 Rozkład masy ciała

Rozkład masy ciała pacjentów został wykorzystany do wyliczenia zużycia LUS w niniejszej analizie (patrz rozdz. 3.5.1.4). Średnią masę obliczoną na podstawie rozkładu masy ciała (tj. [REDAKT]) odchyłono w ramach deterministycznej analizy wrażliwości o $\pm 10\%$ ⁴.

Rozkład masy ciała pacjentów i średnią powierzchnię ciała przyjęto w oparciu o populację ITT badania MEDALIST (zestaw danych z poziomu pacjenta z datą odcięcia 8 maja 2018 r. - ponieważ są to wartości początkowe, nie uległy one zmianie w kolejnych datach odcięcia danych, w tym z 1 lipca 2019 r.) - patrz tabela poniżej.

Tab. 9. Rozkład masy ciała pacjentów (MEDALIST data odcięcia 8 maj 2018 - dane wewnętrzne Wnioskodawcy, Reblozyl EMA).

Grupa	Średnia masa ciała	Odsetek
[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]
[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]
[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]
[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]
[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]
[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]

⁴ W związku ze strukturą modelu scenariusze dotyczące masy ciała uwzględniono poprzez zmianę średniej liczby fidelek LUS zużywanych na dawkę leku (przy utrzymaniu dawkowania wyliczonego przy parametrach analizy podstawowej).

[Redacted content]

Tab. 11. 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 content]

[Redacted content]

3.5.1.4 MDS

MDS o ryzyku od niskiego do pośredniego

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

MDS o wysokim i bardzo wysokim ryzyku

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

3.5.1.5 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 (82%, potwierdzono w badaniu ankietowym, patrz rozdz. 10.1) (Zarządzenia Prezesa NFZ, Statystyki JGP, NICE Vidaza 2009) na 29 645,46 PLN - patrz tabela poniżej.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

Luspaterecept (Reblozyl®) w leczeniu niedokrwistości w przebiegu zespołów mielodysplastycznych
- analiza wpływu na budżet

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

3.5.1.6 Rutynowe monitorowanie

[REDACTED]

Luspaterocept (Reblozyl[®]) w leczeniu niedokrwistości w przebiegu zespołów mielodysplastycznych
- analiza wpływu na budżet

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

Luspaterecept (Reblozyl®) w leczeniu niedokrwistości w przebiegu zespołów mielodysplastycznych
- analiza wpływu na budżet

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.5.1.7 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. 25. 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

3.5.1.8 Koszty zdarzeń niepożądanych

Roczna częstość występowania określonych zdarzeń niepożądanych dla każdego ramienia leczenia i dla określonych okresów czasu pochodzi z analiz statystycznych danych z badania MEDALIST (patrz tabela poniżej). Roczne wskaźniki zapadalności zostały obliczone poprzez podzielenie liczby zdarzeń występujących w określonym okresie czasu przez całkowity czas obserwacji (pacjentolat) w tym przedziale czasowym.

Tab. 26. TEAEs w MDS - roczne osetki występowania zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	Grupa kontrolna		Grupa badawcza		Grupa kontrolna		Grupa badawcza	
	Grupa kontrolna	Grupa badawcza	Grupa kontrolna	Grupa badawcza	Grupa kontrolna	Grupa badawcza	Grupa kontrolna	Grupa badawcza
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...

TEAE - zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania badanego leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*). Źródło: obliczenia w oparciu o dane z badania MEDALIST (analiza statystyczna) (dane wewnętrzne Wnioskodawcy).

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). Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych są takie same z perspektywy NFZ oraz z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.

Tab. 27. 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).

3.5.1.9 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. 28. 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
██			
██			
██			

Luspaterocept (Reblozyl®) w leczeniu niedokrwistości w przebiegu zespołów mielodysplastycznych
- analiza wpływu na budżet

[Redacted header text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted summary row]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted summary row]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted summary row]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[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 wpływu na budżet

3.6 Podsumowanie założeń i parametrów

Założenia, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji:

- liczebność populacji docelowej oparto na danych literaturowych dotyczących populacji polskiej oraz opinii ekspertów;
- przyjęto, że obecnie w leczeniu docelowej populacji chorych stosuje się wyłącznie placebo (+ BSC);
- przyjęto, że po wprowadzeniu finansowania luspaterceptu pacjenci będą leczeni luspaterceptem w ramach programu lekowego (scenariusz nowy) zamiast placebo (szybkość przyjmowania tynku, tj. odsetek chorych leczonych luspaterceptem w kolejnych latach analizy określono w oparciu o opinie ekspertów; ze względu na niepewność oszacowania populacji docelowej poza wariantem podstawowym analizowano wariant maksymalny i minimalny) – w wyliczeniach uwzględniono tylko chorych zmieniających leczenie z placebo na luspatercept, ponieważ pozostali pozostaną na placebo i nie wpłyną na koszty analizy;
- założono stopniowe (liniowe) włączanie chorych do analizy (dotyczy zarówno chorych wchodzących do analizy wpływu na budżet w I roku jak i w II roku analizy);
- wzrost kosztów związany z wprowadzeniem nowego programu lekowego oszacowano na podstawie niezdyktowanych wyników kosztowych w I i II roku modelu efektywności kosztowej - takie podejście odzwierciedla całkowite rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (tj. zmianę stanów zdrowia i wypadanie z leczenia);
- analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia terapii (nabycie i podanie leku) LR-MDS, HR-MDS i AML, kosztów nabycia i podania ICT, kosztów przetoczeń kosztów standardowego monitorowania oraz kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych;
- analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ (tożsamej z perspektywą wspólną NFZ i pacjenta – wyniki z obu perspektyw są takie same).

3.7 Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie (AOTMiT 2009).

3.8 Analiza wrażliwości

Ze względu na niepewność oszacowania populacji docelowej, poza wariantem podstawowym analizowano wariant maksymalny i minimalny (patrz rozdz. 3.1.2).

Analizę wrażliwości przeprowadzono na głównych danych wejściowych do modelu ekonomicznego. Uwzględniono scenariusze takie jak w analizie ekonomicznej, z wyjątkiem scenariuszy niewpływających na analizę wpływu na budżet ze względu na przyjęte założenia

i odmienną specyfikę obu analiz (tj. pominięto analizy dotyczące m.in. dyskontowania, horyzontu czasowego, wartości użyteczności; patrz rozdz. 5.4.1 w Analizie ekonomicznej).

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem testowanym zmienionym w ustalonym zakresie (patrz poniższa tabela), pozostałe parametry pozostały na poziomie wartości przyjętych w scenariuszu podstawowym analizy – patrz tabela poniżej.

Tab. 30. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.

Scenariusz	Wartość parametru przed zmianą - BC	Wartość parametru po zmianie - SA	Opis w rozdziale
MIN (populacja - wariant minimalny)	[REDACTED]	[REDACTED]	3.1.2, 3.1.4
MAX (populacja - wariant maksymalny)	[REDACTED]	[REDACTED]	
SA 1 (prawdopodobieństwa przejść po przerwaniu leczenia LUS)	[REDACTED]	[REDACTED]	5.2.4 i 5.2.12.4 w AE
SA 2 (czas trwania odpowiedzi)	[REDACTED]	[REDACTED]	5.2.12.2 w AE
SA 3 (zapadalność na AML wg ryzyka)	[REDACTED]	[REDACTED]	5.2.12.5 w AE
SA 4 (zapadalność na AML wg stanów)	[REDACTED]	[REDACTED]	5.2.12.5 w AE
SA 5 (przeżycie całkowite)	[REDACTED]	[REDACTED]	5.2.12.6 w AE

Scenariusz	Wartość parametru przed zmianą - BC	Wartość parametru po zmianie - SA	Opis w rozdziale
SA 6 (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. 3.5.1	Koszty oszacowane w BC pomniejszone o 20% w porównaniu do analizy podstawowej (założenie arbitralne pokrywające niepewność oszacowań)	5.2.12.10 w AE
SA 7 (koszty powiększone)		Koszty oszacowane w BC powiększone o 20% w porównaniu do analizy podstawowej (założenie arbitralne pokrywające niepewność oszacowań)	
SA 8 (masa ciała zmniejszona)	Masa ciała wg danych z badania MEDALIST	Masa ciała z BC zmniejszona o 10% (założenie arbitralne), tj. [REDACTED]	3.5.1.1
SA 9 (masa ciała zwiększona)		Masa ciała z BC zwiększona o 10% (założenie arbitralne), tj. [REDACTED]	

AE - analiza ekonomiczna; AIC - kryterium Informacyjne Akaike (ang. *Akaike information criterion*); BIC - Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. *Bayesian information criterion*); * 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).

3.9 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.

4 Wyniki analizy

W rozdz. 4.1 przedstawiono aktualne roczne wydatki NFZ ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

W kolejnych rozdziałach przedstawiono całkowite obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania ze środków publicznych luspaterceptu w ramach programu lekowego leczenia chorych z MDS. **Analiza z perspektywy NFZ jest tożsama z analizą z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.**

4.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ

Zgodnie z § 6. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia MZ analiza wpływu na budżet powinna zawierać oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje (Rozporządzenie MZ).

Luspatercept aktualnie nie jest finansowany przez NFZ w analizowanym wskazaniu, w związku z czym wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowiące refundację ceny wnioskowanej technologii wynoszą 0 PLN. Przyjęto, że chorzy nie są aktualnie leczeni tym lekiem z budżetu płatnika (w perspektywie zarówno NFZ, jak i wspólnej).

W związku z powyższym oszacowano wydatki NFZ na leczenie chorych, którzy nie dostają obecnie leczenia przyczynowego. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] 154 [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku oszacowano na [REDAKTOWANE] odpowiednio w I i II roku analizy (wariant podstawowy – patrz tabela poniżej; wyniki dla pozostałych wariantów przedstawiono w kolejnych tabelach).

Tab. 31. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku - wariant podstawowy.

Kategoria kosztu	I rok	II rok
██████████	██████████	██████████
██████████		
██████████		
████████████████████		
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
████████████████████	██████████	██████████
████████████████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
████████████████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
████████████████████	██████████	██████████

Tab. 32. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku - wariant minimalny.

Kategoria kosztu	I rok	II rok
██████████	██████████	██████████
██████████		
██████████		
████████████████████		
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
████████████████████	██████████	██████████
████████████████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
████████████████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
████████████████████	██████████	██████████

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

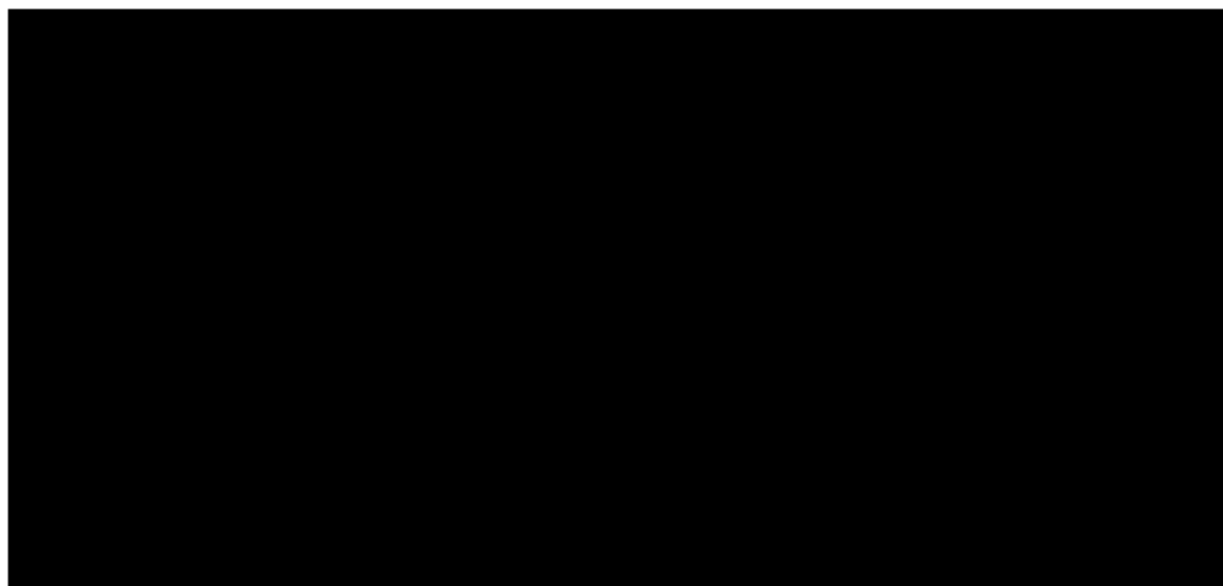
Tab. 34. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy (PLN) - wariant podstawowy.

Koszty, PLN	I rok			II rok		
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Różnica	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Różnica

Tab. 35. Podsumowanie wyników w I i II roku analizy (PLN) - wariant podstawowy.

	I rok	II rok
Scenariusz istniejący, PLN	██████████	██████████
- w tym koszt nabycia luspaterceptu, PLN	█	█
Scenariusz nowy, PLN	██████████	██████████
- w tym koszt nabycia luspaterceptu, PLN	██████████	██████████
Różnica między sc. nowym i istniejącym, PLN	██████████	██████████
- różnica w koszcie nabycia luspaterceptu, PLN	██████████	██████████

Ryc. 2. Podsumowanie wyników w I i II roku analizy (PLN) - wariant podstawowy.



* tożsame z perspektywą łączną NFZ i pacjenta.

4.2.2 Wariant minimalny

Liczbę chorych leczonych luspaterceptem lub placebo w wariancie minimalnym oszacowano na █ w I roku analizy i dodatkowych █ w kolejnym roku analizy.





Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

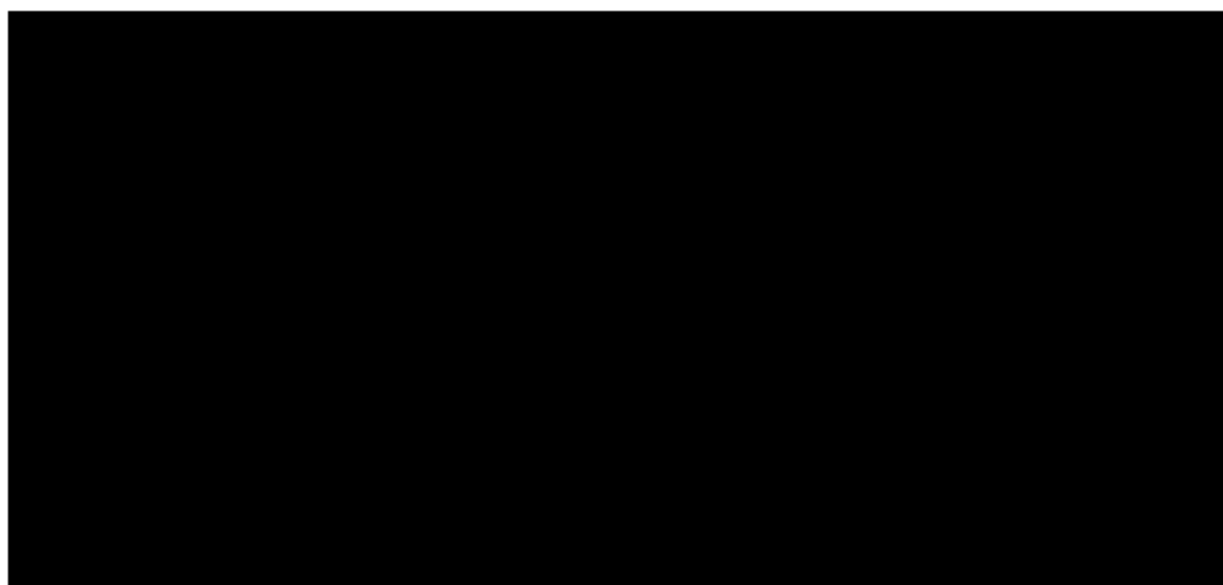
Tab. 36. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy (PLN) - wariant minimalny.

Koszty, PLN	I rok			II rok		
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Różnica	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Różnica

Tab. 37. Podsumowanie wyników w I i II roku analizy (PLN) - wariant minimalny.

	I rok	II rok
Scenariusz istniejący, PLN	■	■
- w tym koszt nabycia luspaterceptu, PLN	■	■
Scenariusz nowy, PLN	■	■
- w tym koszt nabycia luspaterceptu, PLN	■	■
Różnica między sc. nowym i istniejącym, PLN	■	■
- różnica w koszcie nabycia luspaterceptu, PLN	■	■

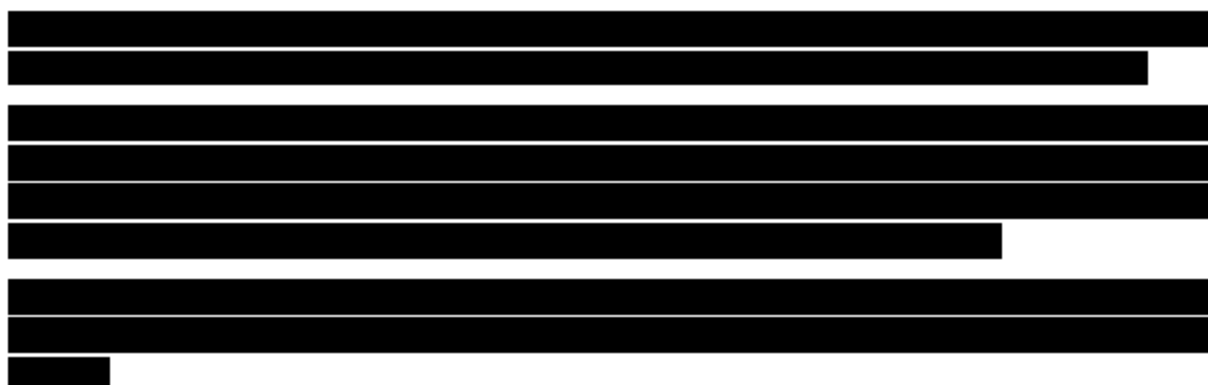
Ryc. 3. Podsumowanie wyników w I i II roku analizy (PLN) - wariant minimalny.



* tożsame z perspektywą łączną NFZ i pacjenta.

4.2.3 Wariant maksymalny

Liczbę chorych leczonych luspaterceptem lub placebo w wariancie maksymalnym oszacowano na ■ w I roku analizy i dodatkowych ■ w kolejnym roku analizy.



[Redacted content]

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

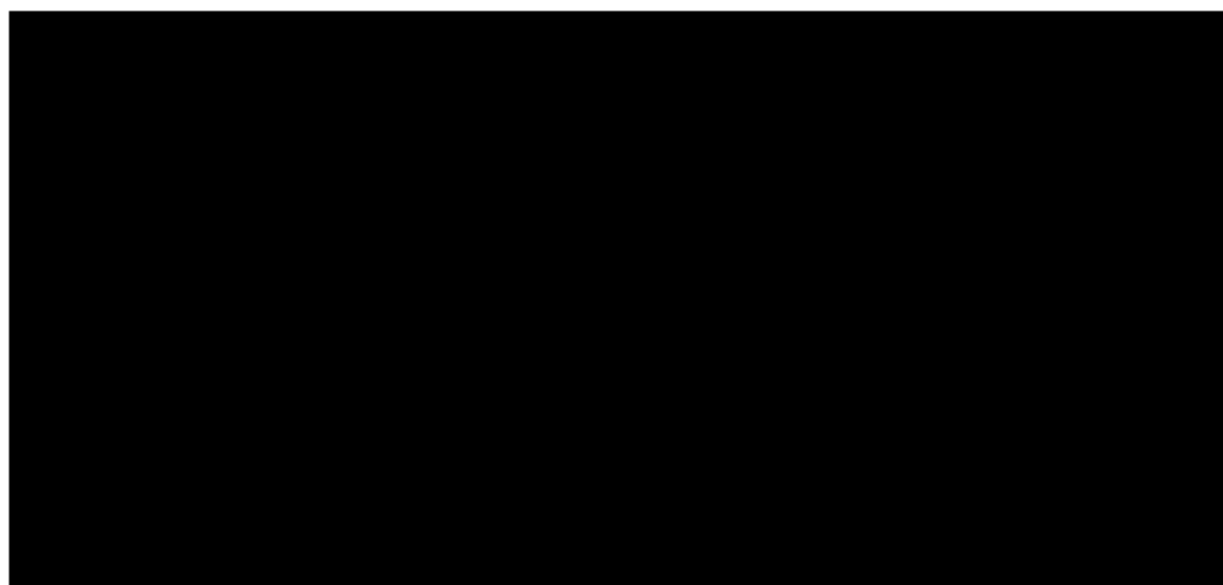
Tab. 38. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy (PLN) - wariant maksymalny.

Koszty, PLN	I rok			II rok		
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Różnica	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Różnica
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tab. 39. Podsumowanie wyników w I i II roku analizy (PLN) - wariant maksymalny.

	I rok	II rok
Scenariusz istniejący, PLN	██████████	██████████
- w tym koszt nabycia luspaterceptu, PLN	█	█
Scenariusz nowy, PLN	██████████	██████████
- w tym koszt nabycia luspaterceptu, PLN	██████████	██████████
Różnica między sc. nowym i istniejącym, PLN	██████████	██████████
- różnica w koszcie nabycia luspaterceptu, PLN	██████████	██████████

Ryc. 4. Podsumowanie wyników w I i II roku analizy (PLN) - wariant maksymalny.



* tożsame z perspektywą łączną NFZ i pacjenta.

4.2.4 Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów - opis scenariuszy przedstawiono w rozdz. 3.8. Wyniki poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zebrano poniżej.

W analizie wrażliwości, niezależnie od przedstawionego wariantu, wprowadzenie finansowania luspaterceptu w docelowej populacji chorych związane jest z dodatkowymi obciążeniami budżetowymi, a wyniki są spójne z tymi otrzymanymi w analizie podstawowej.



Tab. 40. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości.

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
BC	██████████	██████████	██████████	██████████
MIN	██████████	██████████	██████████	██████████
MAX	██████████	██████████	██████████	██████████
SA 1	██████████	██████████	██████████	██████████
SA 2	██████████	██████████	██████████	██████████
SA 3	██████████	██████████	██████████	██████████
SA 4*	██████████	██████████	██████████	██████████
SA 5*	██████████	██████████	██████████	██████████
SA 6*	██████████	██████████	██████████	██████████
SA 7	██████████	██████████	██████████	██████████
SA 8	██████████	██████████	██████████	██████████
SA 9	██████████	██████████	██████████	██████████

* brak wpływu na wyniki BIA.

5 Analiza racjonalizacyjna

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, analiza racjonalizacyjna powinna być przedkładana w przypadku, gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji. Analiza ta powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet (Ustawa refundacyjna).

Niniejsza analiza wpływu na budżet wykazała, że wprowadzenie finansowania luspaterceptu 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, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, jest związane z dodatkowymi wydatkami budżetowymi niezależnie od przedstawionego wariantu analizy.

Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazała wzrost kosztów refundacji, w związku z czym przedstawiono analizę racjonalizacyjną (patrz Analiza racjonalizacyjna).

6 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych luspaterceptu 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, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, nie wpłynie negatywnie na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych. Zwiększy się dostępność analizowanej interwencji u tych chorych, nie wpływając jednocześnie na wydatki publiczne w sektorach innych niż ochrona zdrowia i na zmianę organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych.

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej wymagane będzie utworzenie nowego programu lekowego (i nowej grupy limitowej). Podobnie, jak w przypadku innych programów, związane to będzie z nałożeniem na podmioty świadczące ten rodzaj terapii wymogu raportowania danych i będzie dawać możliwość szczegółowego monitorowania chorych oraz zużycia zasobów.

Nie zidentyfikowano dodatkowych bezpośrednich kosztów związanych ze stosowaniem luspaterceptu, które dotyczą bezpośrednio płatnika publicznego lub pacjenta.

Nie uwzględniono kosztów niemedycznych i pośrednich ze względu na wiek chorych (patrz rozdz. 3.2) i analizowany stan kliniczny, a tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem - ewentualne różnice w kosztach między scenariuszami są pomijalnie małe.

Treść nowego programu lekowego jest zbliżona do treści obecnego programu dotyczącego leczenia MDS (B.84: 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 (D46) (Obwieszczenie MZ) – można zakładać, że realizacja nowego programu będzie odbywać się w tych samych ośrodkach, w związku z czym wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych bądź koszty będzie pomijalnie mały.

7 Aspekty etyczne i społeczne

Wnioskowane jest udostępnienie luspaterceptu 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, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Nie zidentyfikowano dziedziny życia społecznego, która mogłaby ponieść straty, ani sytuacji budzących dylematy moralne związane z wprowadzeniem finansowania luspaterceptu w analizowanym wskazaniu.

Jak każde leczenie, również terapia luspaterceptem może nie być zaakceptowana przez poszczególnych chorych. Zastosowanie terapii powinno być poprzedzone szczegółową informacją dla pacjenta o potencjalnych korzyściach i ryzyku jej stosowania, w tym specyficznych działaniach niepożądanych i ostrzeżeniach zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (Reblozyl ChPL).

Nie zidentyfikowano żadnych obowiązujących regulacji prawnych, które wymagałyby korekty.

Poprzez wprowadzenie finansowania luspaterceptu w analizowanym wskazaniu spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów, wynikający ze zwiększonego dostępu do nowoczesnej i rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych (patrz APD) opcji terapeutycznej, będącej jedynym skutecznym leczeniem przyczynowym we wnioskowanej populacji w Polsce. Proponowana technologia jest zatem odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby 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 aneksie przedstawiono zestawienie możliwego wpływu wprowadzenia refundacji luspaterceptu na kwestie etyczne i społeczne wskazane w Wytycznych oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; patrz rozdz. 10.2).

8 Ograniczenia i dyskusja

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia finansowania luspaterceptu 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, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Zespoły dysplastyczne to choroby nowotworowe układu krwiotwórczego, które charakteryzują cytopenia krwi obwodowej, dysplazja w ≥ 1 linii krwiotworzenia, nieefektywna hematopoeza, powtarzalne zmiany genetyczne i częsta transformacja w ostre białaczki szpikowe (AML, Dwilewicz-Trojaczek 2018).

Postaci mniejszego ryzyka (m.in. MDS-RS) mogą na początku przebiegać bezobjawowo. U większości chorych z 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).

MDS charakteryzuje się gorszą oczekiwaną długością życia pacjentów niż w przypadku raka płuc (Greenberg 2012, NCCN 2020, Adebonojo 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 z MDS) wśród chorych z 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 2020). 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 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.**

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (tożsama z perspektywą wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy). W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obserwacji.

W analizie wpływu na budżet płatnika porównano skutki finansowe dwóch scenariuszy: scenariusza istniejącego, w którym brak jest leczenia przyczynowego chorych oraz scenariusza nowego, w którym wszyscy chorzy będą leczeni luspaterceptem.

Liczebność populacji docelowej oparto na danych literaturowych dotyczących populacji polskiej oraz opiniach ekspertów klinicznych. Przejmowanie rynku przez luspatercept oparto

na opiniach ekspertów klinicznych. Ze względu na niepewność oszacowania poza wariantem podstawowym analizowano wariant maksymalny i minimalny.

Wzrost kosztów związany z wprowadzeniem nowego programu lekowego oszacowano na podstawie niezdyktowanych wyników kosztowych w I i II roku modelu efektywności kosztowej (patrz dokument: Analiza ekonomiczna) – takie podejście odzwierciedla całkowite rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (tj. zmianę stanów zdrowia i wypadanie z leczenia).

[REDACTED]

[REDACTED] Nie uwzględniono kosztów niemedycejskich i pośrednich ze względu na wiek chorych i spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem - ewentualne różnice w kosztach między scenariuszami są pomijalnie małe.

[REDACTED]

Wzrost kosztów szacowano przy założeniu, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzi do programu lekowego w danym roku analizy.

W celu oceny wrażliwości wyników analizy w odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń analizy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości.

Niniejsza analiza wpływu na budżet wykazała, że wprowadzenie finansowania luspaterceptu w leczeniu docelowej populacji chorych jest związane z dodatkowymi wydatkami budżetowymi niezależnie od przedstawionego wariantu analizy.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Pomimo naturalnej niepewności oszacowań, wyniki wszystkich wariantów wskazują na dodatkowe obciążenia dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia.

Należy podkreślić, że wnioskowane wskazanie dotyczy MDS, a zatem **choroby rzadkiej** (OrphaNet), dotyczącej bardzo małej grupy pacjentów. MDS to choroba przewlekłe wyniszczająca organizm i zagrażająca życiu chorego w wyniku związanych z nią cytopenii (m.in. niedokrwistości), przeladowania 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, związane jest z istotnym zmniejszeniem zużycia zasobów medycznych, w tym KKCz.

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:

- 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 zapewnienia 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 sierociego 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 uwzględni 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.

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 (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), potencjalnie koszt hospitalizacji związanych z przetoczeniami krwi można oszacować na [REDACTED]. Przy uwzględnieniu kosztów przetaczanych jednostek składników krwi koszt całkowity związany z przetoczeniami będzie jeszcze wyższy.

Pozytywna decyzja refundacyjna dla luspaterceptu w analizowanym wskazaniu zapewni dostęp chorych do rekomendowanej klinicznie nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, w tym powodującej odsunięcie w czasie momentu progresji do ostrej białaczki szpikowej, co 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”. Co więcej stanowi ona odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów, którzy obecnie nie mają dostępu do żadnej refundowanej opcji leczenia aktywnego/przyczynowego w analizowanym wskazaniu.

9 Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia finansowania 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, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, w perspektywie 2 kolejnych lat.

Liczbę chorych leczonych luspaterceptem + BSC (scenariusz nowy) lub placebo + BSC (scenariusz istniejący) w wariantach podstawowym oszacowano na [REDACTED] w I roku analizy i dodatkowych [REDACTED] w kolejnym roku analizy (w wariantach minimalnym odpowiednio [REDACTED] a w wariantach maksymalnym – [REDACTED]). Założono, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzić do programu lekowego w danym roku analizy.

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).

Poniżej przedstawiono wyniki

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

Finansowanie luspaterceptu w ramach programu lekowego 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, jest związane z dodatkowymi obciążeniami dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia i pacjenta niezależnie od przedstawionego wariantu analizy. Dodatkowe wydatki wiążą się z zapewnieniem dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej, wyższej skuteczności i przy dobrej tolerancji w porównaniu do aktualnej praktyki klinicznej.

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), przeładowania 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, związane jest z istotnym zmniejszeniem zużycia zasobów medycznych, w tym KKCz.

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). 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).

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 refundowanego skutecznego leczenia przyczynowego w Polsce** we wnioskowanej populacji. Terapia luspaterceptem stanowi zatem odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów i lekarzy, którzy obecnie nie mają dostępu do żadnej refundowanej opcji leczenia aktywnego/przyczynowego 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% (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. [REDACTED]

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 [REDACTED]. Przy uwzględnieniu kosztów przetaczanych jednostek składników krwi koszt całkowity związany z przetoczeniami będzie jeszcze wyższy.

Luspatercept jest pierwszą w swojej klasie terapią celowaną skierowaną na podstawowy mechanizm choroby. **W przypadku wprowadzenia finansowania luspaterceptu w analizowanym wskazaniu, byłby on jedynym refundowanym leczeniem przyczynowym możliwym do zastosowania w leczeniu niedokrwistości u dorosłych chorych 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. 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

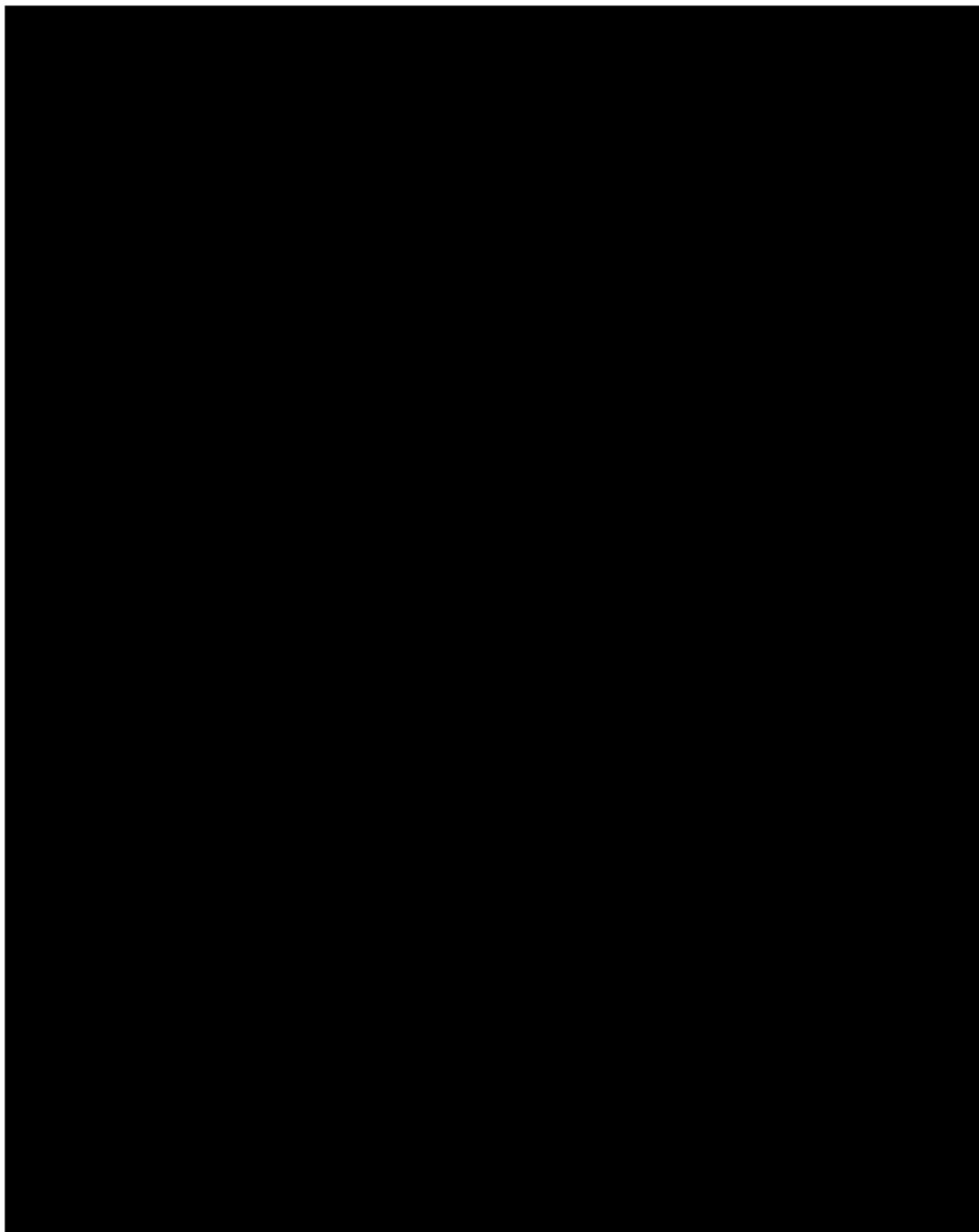
10.1 Badanie ankietowe: LUSPATERCEPT (REBLOZYL[®]) w leczeniu niedokrwistości w przebiegu zespołów mielodysplastycznych

[Redacted content]

⁶ Wg zmodyfikowanego Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego dla MDS (R-IPSS, ang. *revised International Prognostic Scoring System*).

⁷ 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]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

³ 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, Myas P, Bowen D, Sellslag D, DeZem AE, Jurcic JG, Germing U, Götze KS, Quesnel B, Beyne-Rauzy O, Cluzeau T, Voso MT, Mazure D, Mellenga 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]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[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]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[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 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]

Luspatercept (Reblozyl®) w leczeniu niedokrwistości w przebiegu zespołów mielodysplastycznych
- analiza wpływu na budżet

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted content]

10.2 Aspekty etyczne

CZY POZYTYWNE ROZPATRZENIE WNIOSKU WPŁYNIE NA OSOBY INNE NIŻ STOSUJĄCE TĘ TECHNOLOGIĘ (WPŁYWY ZEWNĘTRZNE)?

Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie?

Dostęp do technologii lekowej będzie ograniczony do leczenia 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, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach?

Tak - w ramach populacji docelowej.

Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna?

Dostęp do technologii lekowej ograniczony będzie do 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

⁹ 38,4 mln również wg tegorocznych tablic statystycznych (z 28.07.2020, <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demo-graficzny-2020,3,14.html>, dostęp 27.08.2020).

się do takiego leczenia, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.
Spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób.

Czy technologia jest odpowiedzią na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?

Technologia nie dotyczy grup społecznie upośledzonych.

Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?

Proponowana technologia jest skierowana do 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 przypadku wprowadzenia finansowania luspaterceptu w analizowanym wskazaniu, **byłby on jedynym refundowanym skutecznym leczeniem przyczynowym możliwym** do zastosowania w tej grupie chorych.

CZY POZYTYWNA DECYZJA MOŻE POWODOWAĆ PROBLEMY SPOŁECZNE?

Czy może wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej?

Spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów przez ułatwiony dostęp (ze względów finansowych) do nowoczesnej, skutecznej i rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych opcji terapeutycznej.

Czy może grozić niez zaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych?

Mało prawdopodobne. Analizowana terapia, podobnie jak każda technologia medyczna, może być nieakceptowana przez poszczególnych chorych.

Czy może powodować lub zmieniać stygmatyzację?

Nie.

Czy może wywoływać lęk?

Mało prawdopodobne.

Czy może powodować dylematy moralne?

Mało prawdopodobne.

Czy może stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne?

Nie.

CZY DECYZJA DOTYCZĄCA TECHNOLOGII NIE KOLIDUJE Z PRAWEM?

Czy nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?

Nie zidentyfikowano sprzeczności z regulacjami prawnymi.

Czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach?

Nie zidentyfikowano regulacji prawnych wymagających zmian. Wprowadzenie finansowania luspaterceptu w analizowanym wskazaniu wymaga utworzenia nowego programu lekowego i nowej grupy limitowej.

Czy oddziałuje na prawa człowieka lub pacjenta?

Tak. Zgodnie z Art. 6.1. na podstawie Ustawy z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta, „pacjent ma prawo do świadczeń zdrowotnych odpowiadających wymaganiom aktualnej wiedzy medycznej.”

CZY STOSOWANIE TECHNOLOGII NAKŁADA SZCZEGÓLNE WYMAGI?

Czy jest konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

10.3 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ

Tab. 41. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (Rozporządzenia MZ).

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
1	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	3.1.1	Tak
	docelowej, wskazanej we wniosku,	3.1.2	Tak
	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana?	3.1.3	Tak
2	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, wydania decyzji o objęciu refundacją?	3.1.4	Tak
3	Czy zawiera oszacowanie aktualnych rocznych wydatków środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej	4.1	Tak: brak refundacji wnioskowanej technologii

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
	wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje?		
4	Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją?	4.2.1, 4.2.2, 4.2.3	Tak: scenariusz istniejący w kolejnych latach
5	Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją?	4.2.1, 4.2.2, 4.2.3	Tak: scenariusz nowy w kolejnych latach
6	Czy zawiera oszacowanie dodatkowych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt. 24 i 25, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii?	4.2.1, 4.2.2, 4.2.3	Tak: różnica kosztów pomiędzy scenariuszami nowym i istniejącym
7	Czy zawiera minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt. 6?	4.2.2, 4.2.3	Tak
8	Czy zawiera zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5?	3.1, 3.5	Tak
9	Czy zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu?	3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8	Tak
10	Czy zawiera dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania oraz prognozy?	-	dołączony
11	Czy oszacowania i prognozy dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (nie krótszy niż 2 lata)?	3.3	Tak
12	Czy oszacowania oraz prognozy dokonano na podstawie oszacowań rocznej liczebności populacji?	3.1, 4	Tak
13	Czy jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji analiza zawiera dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane?	3.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.2.4	

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
14	Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, to czy oszacowania i prognozy (pkt. 21-27), zostały przedstawione w następujących wariantach:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	-	Nie
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	4.2	Tak
15	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	2	Tak
16	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikacje do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	-	Nie dotyczy
	Ogólne adnotacje		
17	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	Tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	Tak

11 Spis rysunków

Ryc. 1. Szacowanie potencjału populacyjnego.	16
Ryc. 2. Podsumowanie wyników w I i II roku analizy (PLN) - wariant podstawowy.	49
Ryc. 3. Podsumowanie wyników w I i II roku analizy (PLN) - wariant minimalny.	51
Ryc. 4. Podsumowanie wyników w I i II roku analizy (PLN) - wariant maksymalny.	53

12 Spis tabel


Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.....	9
Tab. 2. Wnioskowana cena preparatu Reblozyl®.	11
Tab. 3. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.	13
Tab. 4. Polskie dane epidemiologiczne na temat MDS-RS i 5q- (Mądry 2015, Waszczuk-Gajda 2016, Drozd-Sokołowska 2017).	14
Tab. 5. Populacja docelowa wskazana we wniosku.	15
Tab. 6. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.	17
Tab. 7. Spodziewana realna liczebność chorych leczonych luspaterceptem.	17
Tab. 8. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji dla luspaterceptu.....	18
Tab. 9. Rozkład masy ciała pacjentów (MEDALIST data odcięcia 8 maj 2018 - dane wewnętrzne Wnioskodawcy, Reblozyl EMA).	22
Tab. 10. Zużycie i koszt przetoczeń KKCz.	23
Tab. 11. Odsetek pacjentów TD otrzymujących ICT i koszt stosowania ICT.	24
Tab. 12. Rozkład dawkowania w badaniu MEDALIST i obliczenia zużytych fiolek w najniższej grupie wagowej (██████████).	25
Tab. 13. Koszty terapii LUS.	25
██████████.	26
██████████.	27
██████████.	27
██████████.	28
Tab. 18. Koszt allo-HSCT.....	29
██████████.	30
██████████.	31
██████████.	32
██████████.	32
██████████.	33
██████████.	34
Tab. 25. Koszt monitorowania w programie lekowym (dotyczy chorych leczonych LUS).	36
Tab. 26. TEAEs w MDS - roczne odsetki występowania zdarzeń niepożądanych.	37
Tab. 27. Koszty jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych.	38
Tab. 28. Pozostałe koszty roczne przyjęte w modelu w ramach BC i DSA, PLN.....	39
██████████.	40

Tab. 30. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.	43
Tab. 31. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku - wariant podstawowy.	46
Tab. 32. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku - wariant minimalny.	46
Tab. 33. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku - wariant maksymalny.	47
Tab. 34. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy (PLN) - wariant podstawowy.	48
Tab. 35. Podsumowanie wyników w I i II roku analizy (PLN) - wariant podstawowy.	49
Tab. 36. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy (PLN) - wariant minimalny.	50
Tab. 37. Podsumowanie wyników w I i II roku analizy (PLN) - wariant minimalny.	51
Tab. 38. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy (PLN) - wariant maksymalny.	52
Tab. 39. Podsumowanie wyników w I i II roku analizy (PLN) - wariant maksymalny.	53
Tab. 40. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości.	54
Tab. 41. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (Rozporządzenia MZ).	79

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 ekonomiczna / AE** ██████████. Luspatercept (Reblozyl®) w leczeniu niedokrwistości w przebiegu zespołów mielodysplastycznych. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2020.
- Analiza kliniczna** ██████████. Luspatercept (Reblozyl®) w leczeniu niedokrwistości w przebiegu zespołów mielodysplastycznych. Analiza kliniczna. Warszawa, 2020.
- Analiza racjonalizacyjna** ██████████. Luspatercept (Reblozyl®) w leczeniu niedokrwistości w przebiegu zespołów mielodysplastycznych. Analiza racjonalizacyjna. Warszawa, 2020.
- AOTMiT 2009** Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.
- APD / analiza problemu decyzyjnego** ██████████. Luspatercept (Reblozyl®) w leczeniu niedokrwistości w przebiegu zespołów mielodysplastycznych. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2020.
- 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).
- Budziszewska 2017** Budziszewska BK, Więckowska B, Lech-Marańda E, Mikołajczyk T, Dągiel J, Jędrzejczak WW. Zachorowalność i chorobowość na nowotwory układu krwiotwórczego w Polsce (2009-2015) określone na podstawie analizy danych Narodowego Funduszu Zdrowia wykorzystanych w projekcie „Mapy potrzeb zdrowotnych – baza analiz systemowych i wdrożeniowych”. *Hematologia* 2017; 8, 2: 89-104.
- 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.
- Drozd-Sokołowska 2017** Drozd-Sokołowska JE, Mądry K, Waszczuk-Gajda A, Żółtak T, Sikorska A, Mital A, Wajs J, Semeńczuk G, Szmigielska-Kapton A, Szczepańska M, Wasilewska E, Szwedyk P, Hołojda J, Wątek M, Stella-Hołowiecka B, Soroka-Wojtaszko M, Homenda W, Polak M, Guzicka-Kazimierska R, Porowska A, Wiktor-Jędrzejczak W, Dwilewicz-Trojaczek J. Are myelodysplastic syndromes underdiagnosed in Poland? A report by the Polish Adult Leukaemia Group. *Eur J Haematol.* 2017 Feb;98(2):154-159. doi: 10.1111/ejh.12814. Epub 2016 Nov 1.
- 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.
- 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.
- Galanello 2010** Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2010; 5: 11.
- 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.
- 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).
- 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.
- IWOZ 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).
- 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. *Am J Hematol.* 2008 Oct;83(10):765-70. doi: 10.1002/ajh.21249.
- Kattamis 2020** Kattamis A, Forni GL, Aydinok Y, Viprakasit V. Changing patterns in the epidemiology of B-thalassemia. *Eur J Haematol.* 2020 Dec;105(6):692-703. doi: 10.1111/ejh.13512. Epub 2020 Sep 21.
-

Kosaryan 2019	Kosaryan M, Karami H, Darvishi-Khezri H, Akbarzadeh R, Aliasgharian A, Bromand K. Treatment Status of Patients with B-Thalassemia Major in Northern Iran: Thalassemia Registry System. Iranian Journal of Public Health, 01 Jul 2019, 48(7):1335-1345.
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 stycznia 2021 r. http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/ (stan na 23.04.2021).
Krwiodawcy.org	Krwiodawcy.org. Krwiodawstwo w liczbach, https://krwiodawcy.org/statystyki/ (stan na 23.04.2021).
Li 2019	Li Z, Tang D, Tang J, et al. Estimating Life-Year Loss of Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes in Europe. EHA 2019:PS1503.
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). Haematologica 2011 Oct;96(10):1433-40. doi: 10.3324/haematol.2011.044602. Epub 2011 Jun 9.
Mądry 2015	Mądry K, Machowicz R, Waszczuk-Gajda A, Drozd-Sokołowska J, Hołowiecka BS, Wiater E, Mital A, Obara A, Szmigielska-Kapłon A, Kołkowska-Leśniak A, Sikorska A, Subocz E, Mendrek W, Szczepańska M, Biedroń M, Jachalska A, Wasilewska E, Wojciechowska M, Guzicka-Kazimierczak R, Kopacz A, Katinas K, Kruger W, Dawidowska A, Salamańczuk Z, Zawirska D, Świdarska A, Jędrzejczak WW, Dwilewicz-Trojaczek J. Demographic, Hematologic, and Clinical Features of Myelodysplastic Syndrome Patients: Results from the First Polish Myelodysplastic Syndrome Registry. Mądry 2015: Acta Haematol. 2015;134(2):125-34. doi: 10.1159/000375149. Epub 2015 Apr 24.
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. J Trans Med 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	
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-

	spożywczy/1/zmiana_ustawy_o_refundacji_lekow_srodkow_spozywczych_specjalnego_przeznaczenia_zywniowego_oraz_wyrobow_medycznych_oraz_niekto_rych_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).
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 27.08.2020).
OrphaNet	OrphaNet. Alphabetical list of rare diseases. https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Search_List.php?lng=EN (stan na 27.08.2020).
Orphan EU	Orphan medicines in the EU. [Online] https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/leaflet-orphan-medicines-eu_en.pdf (stan na 23.04.2021).
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%20%E2%80%93%20promowanie%20efektywne%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. Poltransplant Biuletyn Informacyjny. 2020;1(29). https://www.poltransplant.org.pl/biuletyny.html (stan na 23.04.2021).
PTOK 2020	Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego w Nowotworach Złośliwych 2019 rok. Tom II. Dwilewicz-Trojażek J. Zespoły mielodysplastyczne. Aktualizacja w dniu 26.05.2020. http://onkologia.zalecenia.med.pl/ (stan na 19.04.2021)
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).
Rosiek 2019	Rosiek A, Tomaszewska A, Lachert E, Antoniewicz-Papis J, Kubis J, Pogłód R, Łętowska M. Działalność jednostek organizacyjnych służby krwi w Polsce w 2018 roku. <i>Journal of Transfusion Medicine</i> 2019;12(4):127-143.
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)
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.
Waszczuk-Gajda 2016	Waszczuk-Gajda A, Mądry K, Machowicz R, Drozd-Sokołowska J, Stella-Hołowiecka B, Mital A, Obara A, Szmigielska-Kapton A, Sikorska A, Subocz E, Jędrzejczak WW, Dwilewicz-Trojaczek J. Red Blood Cell Transfusion Dependency and Hyperferritinemia Are Associated with Impaired Survival in Patients Diagnosed with Myelodysplastic Syndromes: Results from the First Polish MDS-PALG Registry. <i>Adv Clin Exp Med</i> . 2016 Jul-Aug;25(4):633-41. doi: 10.17219/acem/62397.
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.
WHO Blood	Towards Self-Sufficiency in Safe Blood and Blood Products based on Voluntary Non-Remunerated Donation, Global Status 2013 r. s. 16. World Health Organization.
Zarządzenia Prezesa NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa NFZ. http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/ (stan na 23.04.2021).