

Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych z izolowaną delecją 5q

Analiza ekonomiczna



Warszawa

lipiec 2014

Autorzy raportu:

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

Wkład pracy:

- [REDACTED] weryfikacja danych klinicznych, przeglądy systematyczne, opracowanie raportu, formułowanie wniosków;
- [REDACTED] przeglądy systematyczne;
- [REDACTED] weryfikacja poprawności, opracowanie raportu, formułowanie wniosków;
- [REDACTED] weryfikacja poprawności, formułowanie wniosków;

Adres do korespondencji:

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

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez [REDACTED]

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

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

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

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

Cytowanie: [REDACTED] Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych z izolowaną delecją 5q. Analiza ekonomiczna. Warszawa, lipiec 2014.

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ekonomiczne uzasadnienie stosowania preparatu lenalidomidu (Revlimid®, [REDAKTOWANE]) w populacji chorych z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych (MDS) o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cyto-genetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, u których inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe, w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (ang. *best supportive care*, BSC).

Tło kliniczne

Lenalidomid ma status leku sierocego w leczeniu zespołów mielodysplastycznych.¹ Według Zaleceń Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego w Nowotworach Złośliwych z 2013 roku częstość zachorowań szacuje się na 4 przypadki/100 000 ludności/rok. Według Polskiego Rejestru Chorych z MDS, w 2008 roku zarejestrowano 541 chorych z 19 ośrodków, spośród których 19% stanowili chorzy z del(5q). Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych odsetek chorych z izolowaną delecją 5q wśród tych osób wynosi ok. 24%.

Zespół mielodysplastyczny z izolowaną delecją 5q ma cechy choroby ultra rzadkiej, zgodnie z definicją wskazywane przez Narodowy Fundusz Zdrowia⁸ oraz wykorzystywaną przez NICE⁹ (występuje z częstością ≤ 1 przypadku na 50 000).

Strategia analityczna

W analizie kosztów-efektywności dla analizowanego problemu decyzyjnego dla porównania lenalidomidu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) wykorzystano model ekonomiczny dostarczony przez Wnioskodawcę [REDAKTOWANE]. Model został zaadaptowany do warunków polskiego systemu ochrony zdrowia. Zastosowany model pozwala na modelowanie długoterminowych wyników klinicznych, kosztów oraz inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności stosowanych terapii (lenalidomidu i BSC) u chorych z MDS z izolowaną delecją 5q.

Struktura i parametry analizy

W celu ekonomicznej oceny stosowania lenalidomidu u pacjentów z MDS zastosowano [REDAKTOWANE]. Parametry [REDAKTOWANE] były oparte na danych klinicznych z badania MDS-004, [REDAKTOWANE] oraz opublikowanych danych literaturowych [REDAKTOWANE].

Miarą skuteczności były lata życia w pełnym zdrowiu (QALY). Miarą kosztów był koszt opieki zdrowotnej specyficzny dla polskiego systemu ochrony zdrowia z uwzględnieniem obwieszczenia Ministra Zdrowia określającego warunki refundacji leków obowiązujące od 1 lipca 2014 r.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Komparator dla lenalidomidu stanowi najlepsze leczenie wspomagające (BSC). [REDACTED]

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) i chorego.

Dla oszacowania niepewności parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej przeprowadzono probabilistyczną i deterministyczną analizę wrażliwości.

Wyniki

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Wnioski

[Redacted text block]

Słowa kluczowe

lenalidomid, zespół mielodysplastyczny, izolowana delecja 5q, analiza ekonomiczna

Spis treści

Streszczenie	5
Słowa kluczowe	8
Spis treści	9
Skróty i akronimy	13
1 Wprowadzenie	15
1.1 Tło kliniczne.....	15
1.2 Cel pracy	16
1.3 Populacja docelowa.....	17
1.4 Interwencja	18
1.5 Komparatory.....	19
2 Metody	22
2.1 Strategia analityczna.....	22
2.2 Perspektywa	23
2.3 Horyzont czasowy.....	23
2.4 Technika analityczna	23
2.5 Model	24
2.5.1 Struktura modelu	24
2.5.2 Parametry kliniczne	28
2.5.2.1 Dawkowanie.....	28
[REDACTED]	29
[REDACTED]	32
[REDACTED]	34
[REDACTED]	34
[REDACTED]	35
[REDACTED]	35
[REDACTED]	36
[REDACTED]	36
[REDACTED]	37
[REDACTED]	38

2.5.2.5	Umieralność.....	40
	■ [redacted]	40
	■ [redacted]	42
2.5.2.6	Działania niepożądane	43
2.5.3	Jakość życia - użyteczności	44
2.5.4	Parametry kosztowe	49
2.5.4.1	Koszty jednostkowe leków – interwencji i komparatora	51
2.5.4.1.1	Koszt jednostkowy lenalidomidu.....	51
	■ [redacted]	53
	■ [redacted]	58
	■ [redacted]	59
	■ [redacted]	60
	■ [redacted]	63
	■ [redacted]	67
2.5.5	Podsumowanie parametrów i założeń przyjętych w modelu	67
2.6	Dyskontowanie	78
2.7	Walidacja modelu.....	78
2.7.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....	79
2.7.2	Przegląd systematyczny badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia u chorych z MDS	84
2.8	Analiza wrażliwości	88
3	Wyniki analizy	94
3.1	Perspektywa NFZ.....	95
	■ [redacted]	95
	■ [redacted]	98
3.2	Perspektywa łączna	100
	■ [redacted]	100
	■ [redacted]	102
3.3	Deterministyczne analizy wrażliwości.....	104
	■ [redacted]	104
	■ [redacted]	109
3.4	Probabilistyczna analiza wrażliwości	114

██████████	████████████████████	114
██████████	████████████████████	116
3.5	Analiza progowa	118
██████████	████████████████████	119
██████████	████████████████████	119
3.5.3	Jednokierunkowa analiza wrażliwości	120
██████████	████████████████████	120
██████████	████████████████████	123
4	Ograniczenia	126
5	Dyskusja	129
6	Wyniki końcowe	135
7	Podsumowanie	138
Aneks 1. Przegląd dowodów ekonomicznych		140
Aneks 2. Przegląd systematyczny badań użyteczności		145
Aneks 3. Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ		159
██████████	████████████████████	163
Spis tabel		165
Spis rycin		169
Piśmiennictwo		171

Skróty i akronimy

AIC	kryterium informacyjne Akaikego, ang. <i>Akaike Information Criterion</i>
AML	ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myeloid leukemia</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case analysis</i>)
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DN	działanie niepożądane
del(5q)	zespół mielodysplastyczny związany z izolowaną delecją chromosomu 5q (ang. <i>myelodysplastic syndrome associated with isolated del[5q]</i>)
EQ-5D	kwestionariusz oceny jakości życia EuroQol
█	█
█	█
IBS	zintegrowany wskaźnik Briera, ang. <i>Integrated Brier Score</i>
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utilities ratio</i>)
IPSS	Międzynarodowy Punktowy System Rokowniczy (ang. <i>International Prognostic Scoring System</i>)
LEN	lenalidomid
MDS	zespoły mielodysplastyczne (ang. <i>myelodysplastic syndromes</i>)
MZ	Minister Zdrowia
N	liczba chorych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
QoL	jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
RBC	krwinki czerwone, ang. <i>red blood cell</i>
█	█

SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
TD	zależny od przetoczeń (ang.. <i>transfusion dependency</i>)
TI	niezależny od przetoczeń (ang.. <i>transfusion independence</i>)
VAT	podatek od towarów i usług (ang. <i>Value Added Tax</i>)

1 Wprowadzenie

1.1 Tło kliniczne

Zespoły mielodysplastyczne (ang. *myelodysplastic syndromes*, MDS) stanowią zróżnicowaną grupę zaburzeń hematologicznych, w których szpik kostny funkcjonuje w sposób nieprawidłowy i produkowana jest niewystarczająca liczba dojrzałych komórek krwi. Zarówno czerwone krwinki, białe krwinki, jak i płytki krwi mogą być objęte MDS, co może skutkować zagrażającą życiu chorobą, niedokrwistością i zwiększonym ryzykiem krwawienia oraz infekcji, a także przekształcenie w ostrą białaczkę szpikową. MDS dotyka głównie ludzi starszych, pogarszając jakość życia ze względu na wyniszczające objawy, takie jak zmęczenie i duszność, schematy leczenia obejmujące hospitalizacje związane z wlewami dożylnymi leków i transfuzjami krwi, oraz powikłania, takie jak ciężkie infekcje.² U większości chorych występuje niedokrwistość.³ Niedokrwistość przewlekła wpływa negatywnie na chorobowość i śmiertelność u chorych na MDS, głównie poprzez skumulowane ryzyko chorób układu krążenia, które za sobą pociąga. Przetaczania krwi mogą potęgować ryzyka sercowo-naczyniowe związane z niedokrwistością w przebiegu MDS z powodu ryzyka nadmiernej akumulacji żelaza.^{15,4}

Według Zaleceń Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego w Nowotworach Złośliwych z 2013 roku częstość zachorowań szacuje się na 4 przypadki/100 000 ludności/rok. U osób powyżej 60. roku życia częstość zachorowań wzrasta do 7-35/100 000/rok i dalej zwiększa się wraz z wiekiem.¹³ W Polsce rocznie zachoruje na wszystkie rodzaje zespołów mielodysplastycznych około 600 osób.⁵ Liczebność populacji z del(5q) szacuje się na kilkadziesiąt osób (wg opinii ekspertów klinicznych), przy czym część przypadków pozostaje niezdiagnozowana.⁶ Według Polskiego Rejestru Chorych z MDS, w 2008 roku zarejestrowano 541 chorych z 19 ośrodków, spośród których 19% stanowili chorzy z del(5q).⁷

Zespół mielodysplastyczny z izolowaną delecją 5q ma cechy choroby ultra rzadkiej, zgodnie z definicją wskazywane przez Narodowy Fundusz Zdrowia⁸ oraz wykorzystywaną przez NICE⁹ (występuje z częstością ≤ 1 przypadku na 50 000).

m.in. do populacji chorych z typową chorobą ultra rzadką, np. chorobą Gaucher'a (56 chorych w 2013 roku)¹⁰

W przypadku, gdy chorym nie pozostaje żadna inna opcja lecznicza niż przetoczenia krwi, stają się przewlekle zależni od przetoczeń.^{14,15,16,17} Od tego momentu obciążenie MDS zwiększa się szybko ze względu na ciągłą niedokrwistość; liczbę przetoczeń, zwiększone ryzyko infekcji, przeładowanie żelazem (leczone poprzez chelatację żelaza) i występowanie powikłań (choroby układu krążenia, nerek, cukrzyca).¹⁸

1.2 Cel pracy

Celem analizy jest ekonomiczne uzasadnienie stosowania preparatu lenalidomidu (Revlimid®, [redacted]) w populacji chorych z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych (MDS) o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, u których inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe, w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (ang. *best supportive care*, BSC).

Wnioskowane jest finansowanie lenalidomidu w leczeniu chorych z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych (MDS) o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, u których inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe, [redacted]

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego ([redacted] Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych z izolowaną delecją 5q. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, maj 2014.) oraz w rozdz. 1.5.

Problem decyzyjny, zdefiniowany w schemacie PICO* przedstawiono w poniższej tabeli.

* PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

AML – ostra białaczka szpikowa (ang. *acute myeloid leukemia*); QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality-adjusted life years*).

1.3 Populacja docelowa

Przeprowadzono analizę ekonomiczną dla populacji chorych odpowiadającej populacji chorych z MDS z izolowaną del(5q) o niskim lub pośrednim-1 ryzyku z badania klinicznego dla lenalidomidu – MDS-004 (wykorzystano subpopulację chorych z izolowaną delecją 5q).^{19,20} Populacja docelowa stanowi większość w badanej populacji w badaniu MDS-004, tj. 65,9% populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to treat*, ITT). Wyjściowe dane demograficzne dla chorych z izolowaną del(5q) są zbliżone do tych w populacji ITT [redacted]

[redacted] Wnioskowana populacja ma lepszą odpowiedź na leczenie lenalidomidem i wyniki kliniczne, w tym mniejsze ryzyko progresji do AML w porównaniu do populacji całkowitej.

1.4 Interwencja

Lenalidomid jest lekiem immunomodulującym o działaniu przeciwnowotworowym, przeciwiangiogenetycznym i proerytropoetycznym. W przypadku zespołów mielodysplastycznych z delecją 5q, wykazano selektywną zdolność lenalidomidu do hamowania wzrostu nieprawidłowych klonów komórkowych przez wywołanie apoptozy w komórkach z delecją 5q.²⁴

Lenalidomid został dopuszczony do obrotu przez Europejską Agencję Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) 13 czerwca 2013 roku.²¹

Ze względu na niską zapadalność, MDS jest uważany za chorobę sierocą w Europie i Stanach Zjednoczonych. Lenalidomid został oznaczony jako lek sierocy w leczeniu MDS na terenie Unii Europejskiej.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, lenalidomid jest wskazany do leczenia 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, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe.²⁴

Skuteczność lenalidomidu została wykazana w badaniu klinicznym fazy III z randomizacją – MDS-004, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo dwóch dawek lenalidomidu (10 mg i 5 mg) z placebo. Odpowiedź cytogenetyczną uzyskano u 44% chorych leczonych lenalidomidem w dawce 10 mg i u 27% chorych leczonych lenalidomidem w dawce 5 mg. Uniezależnienie od przetoczeń trwające co najmniej 26 tyg. uzyskano odpowiednio u 55,1% i 34,8% chorych. Chorzy z odpowiedzią na leczenie lenalidomidem doświadczyli istotnej klinicznie poprawy jakości życia po 48. tyg.¹⁹ Poprawa jakości życia zależnej od zdrowia (ang. *health-related quality of life*, HRQL) związana była ze zwiększeniem poziomu hemoglobiny i uniezależnieniem od przetoczeń (stan ten utrzymywał się wraz z trwającą odpowiedzią na leczenie). Lenalidomid był na ogół dobrze tolerowany. Postępowanie w przypadku wczesnych hematologicznych działań niepożądanych powinno polegać na modyfikacji dawki i zastosowaniu najlepszego leczenia wspomagającego.

Lenalidomid jest dostępny w Polsce od 2008 roku. Lenalidomid jest aktualnie dostępny w Polsce w ramach programu lekowego B.54 Lenalidomid w leczeniu chorych na opanego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0).

Nie istnieje dedykowany sposób finansowania, w tym program lekowy, obejmujący stosowanie lenalidomidu u chorych z zespołami mielodysplastycznymi. Leczenie lenalidomidem w populacji chorych z MDS jest aktualnie finansowane w ramach chemioterapii niestandardowej.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

1.5 Komparatory

Zgodnie rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu: analiza powinna zawierać opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania. Technologię opcjonalną stanowi procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępna

na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Refundowaną technologią opcjonalną stanowi technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.³⁰

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka. Jest to sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:²³

- najczęściej stosowaną;
- najtańszą;
- najskuteczniejszą;
- zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Istotne jest, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim.”²³

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego lenalidomid wskazany jest do leczenia 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, jeżeli **inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe**. W przypadku zespołów mielodysplastycznych z delecją 5q, wykazano selektywną zdolność lenalidomidu do hamowania wzrostu nieprawidłowych klonów komórkowych przez wywołanie apoptozy w komórkach z delecją 5q.²⁴

Odnalezione wytyczne kliniczne, w tym wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii z 2013 roku, nie definiują alternatywnej dla lenalidomidu dedykowanej opcji terapeutycznej w leczeniu chorych z zespołem del(5q). Brak jest alternatywnej aktywnej opcji leczniczej dla chorych z MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku dopuszczonej do obrotu na terenie Unii Europejskiej.²¹

Zgodnie ze Stanowiskiem Rady Przejrzystości nr 18/2012 z dnia 16 marca 2012 r. stosowanie lenalidomidu ogranicza się do pacjentów z grupy ryzyka niskiego i pośredniego-1 wg IPSS (Międzynarodowy Punktowy System Rokowniczy, ang. *International Prognostic Scoring System*). Chorzy w tych grupach ryzyka charakteryzują się relatywnie długim przeżyciem i w niewielkim odsetku przypadków dochodzi do progresji do ostrej białaczki szpikowej. U części pacjentów z cytopenią (cytopeniami) niewielkiego stopnia można nie stosować żadnego leczenia, w przypadku znacznego obniżenia parametrów hematologicznych rekomenduje się stosowanie leczenia wspomagającego. Leczenie objawowe MDS obejmuje przetaczanie ubogoleukocytarnych koncentratów krwinek czerwonych w przypadku objawowej niedokrwistości lub przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych w przypadku ciężkiej trombocytopenii lub krwawień spowodowanych małopłytkowością.²⁵

U osób z niskim wskaźnikiem rokowniczym (w tym z zespołem del(5q)) celowe jest opóźnienie decyzji o rozpoczęciu leczenia agresywnego i obserwacja oraz leczenie zachowawcze (objawowe). Postępowanie zachowawcze składa się z leczenia wspomagającego oraz leczenia usiłującego znormalizować klon nowotworowy i tą drogą wydłużyć przeżycie i poprawić jakość życia. Terapia wspomagająca obejmuje przede wszystkim profilaktykę i leczenie zakażeń, w tym zastosowanie G-CSF, a także podawanie ze wskazań: koncentratu krwinek czerwonych, koncentratu krwinek płytkowych czy erytropoetyny.²⁶

Według opinii PBAC odpowiednim komparatorem dla lenalidomidu w leczeniu zespołów mielodysplastycznych jest najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*, BSC).^{27,28}

W związku z powyższym najlepsze leczenie wspomagające stanowi komparator dla lenalidomidu w niniejszej analizie. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2 Metody

2.1 Strategia analityczna

W analizie kosztów-efektywności dla analizowanego problemu decyzyjnego dla porównania lenalidomidu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) wykorzystano model ekonomiczny dostarczony przez Wnioskodawcę [REDACTED]

Model został stworzony w oparciu o dane z badania MDS-004. [REDACTED]

Model został zaadaptowany do warunków polskiego systemu ochrony zdrowia. Dane kosztowe specyficzne dla warunków polskiej praktyki klinicznej, [REDACTED]

Rozbieżności w wielkości parametrów między dokumentem, a modelem w arkuszu kalkulacyjnym Excel mogą wynikać z zaokrągleń przyjętych w niniejszym dokumencie.

Zastosowany model pozwala na modelowanie długoterminowych wyników klinicznych, kosztów oraz inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*, ICUR) stosowanych terapii (lenalidomidu i BSC) w chorych na MDS z izolowaną delecją 5q.

2.2 Perspektywa

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (wersja 2.1)²³ oraz Rozporządzeniem MZ ws minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych³⁰ „analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.”

Z tego względu analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, którym w Polsce jest Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, czyli perspektywy NFZ i pacjenta łącznie.

Uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, istotne z punktu widzenia płatnika. W analizie nie zostały uwzględnione koszty pośrednie, ze względu na wiek chorych (mediana wieku zachorowań na MDS wynosi 71 lat według rejestru polskiego i 74 lata według rejestru europejskiego)³¹ i tym samym spodziewany brak wpływu technologii na zmianę produktywności.

2.3 Horyzont czasowy

Biorąc pod uwagę fakt, [REDAKTOWANO] uznano [REDAKTOWANO] horyzont czasowy za wystarczający w celu uwzględnienia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych (tj. odpowiadający horyzontowi dożywności).

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

2.4 Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA), w której wyniki były mierzone w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY). Wyniki analizy przedstawiono w postaci inkrementalnych współczynników kosztów użyteczności (ICUR).

Wybór techniki analitycznej wynika z faktu, iż w randomizowanym badaniu klinicznym (badanie MDS-004),^{19,20} w którym oceniano skuteczność lenalidomidu w porównaniu z placebo jako terapii „on top” do najlepszego leczenia wspomagającego w docelowej populacji chorych, zaobserwowano istotne statystycznie różnice w odniesieniu do sku-

teczności i bezpieczeństwa terapii. Zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy klinicznej [REDACTED]

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

2.5 Model

2.5.1 Struktura modelu

W niniejszej analizie zastosowano [REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

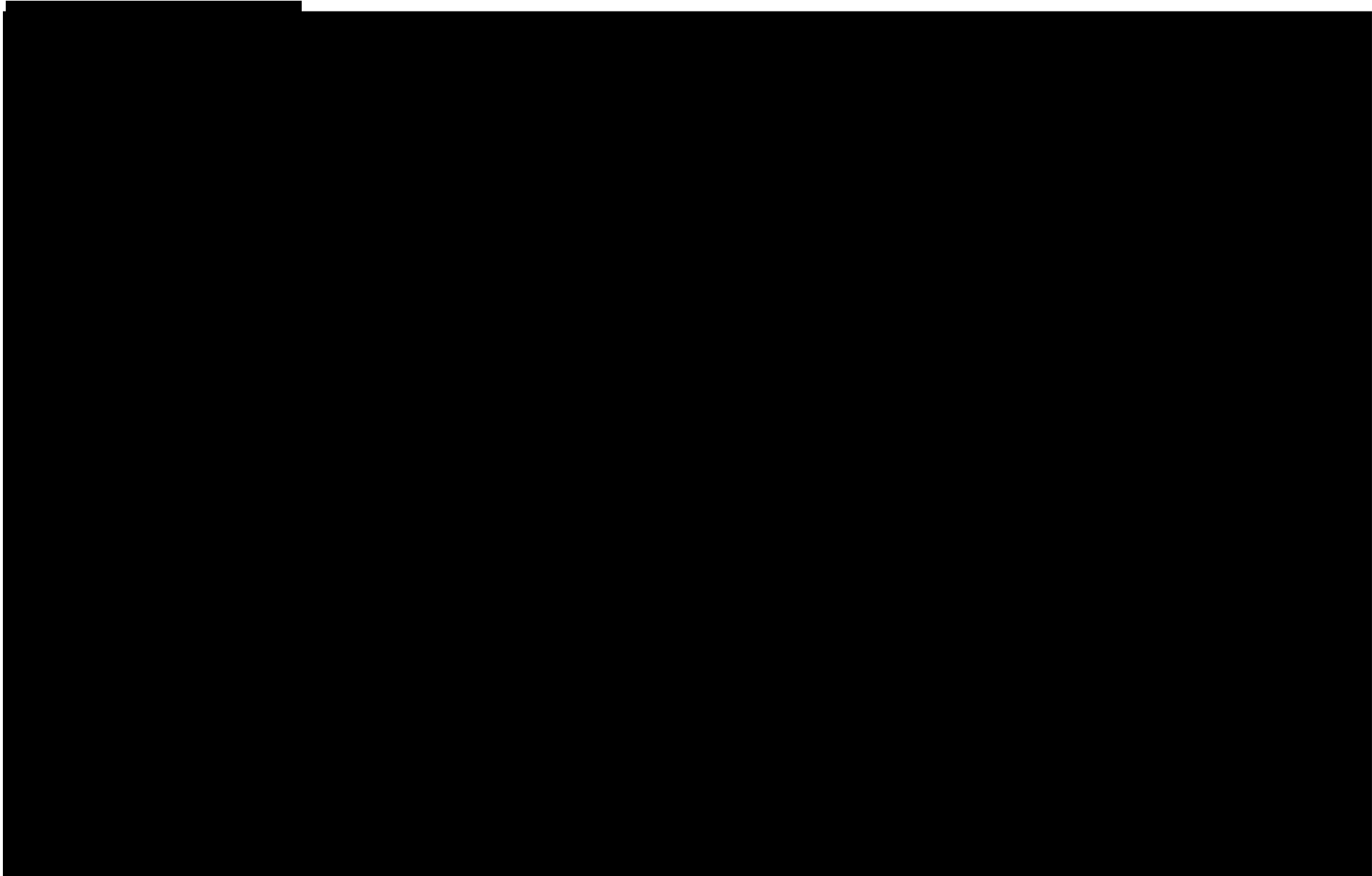
[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted Table Content]

2.5.2 Parametry kliniczne

2.5.2.1 Dawkowanie

[Redacted Text Content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted content]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.5.2.5 Umieralność

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large 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]

2.5.2.6 Działania niepożądane

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.5.3 Jakość życia - użyteczności

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Badania jakości życia

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach aktualizacji przeglądu (patrz Aneks 2. Przegląd systematyczny badań użyteczności) [REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

2.5.4 Parametry kosztowe

W modelu uwzględniono następujące koszty:

[Redacted list of costs]

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztów leczenia lenalidomidem w porównaniu z BSC – [Redacted].

[Redacted table content]

Koszty przedstawiono z perspektywy NFZ oraz z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.

Wszystkie koszty są podane w PLN i są aktualne na lipiec 2014 r. - przypisano je na podstawie: Zarządzeń NFZ oraz wykazu leków refundowanych na lipiec-sierpień 2014 r. ²² i Indeksu Leków Medycyny Praktycznej (MP).⁶⁰

Przedstawione w niniejszym raporcie wartości są wartościami zaokrąglonymi.

Ze względu na możliwe istotne zmiany kursu walutowego wszystkie prezentowane wartości przedstawiono w PLN.

W przypadku kosztów przypisanych na podstawie Zarządzeń NFZ, gdzie podana jest wartość punktowa danej procedury, przyjęto następujące wyceny punktowe zgodnie z Informatorem o umowach Narodowego Funduszu Zdrowia na rok 2014:⁵⁷

[Redacted list of costs]

2.5.4.1 Koszty jednostkowe leków – interwencji i komparatora

2.5.4.1.1 Koszt jednostkowy lenalidomidu

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

W poniższej tabeli przedstawiono aktualnie finansowane ze środków publicznych preparaty lenalidomidu [REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted] w oparciu o ceny preparatów wg Obwieszczenia MZ na lipiec-sierpień 2014²² [Redacted]

[Redacted] oraz udział poszczególnych preparatów danego leku w sprzedaży wg danych NFZ⁵⁹ – patrz Tab. 28 i Tab. 29.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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 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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

† Koncentrat krwinek czerwonych.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted 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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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 text block]

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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

§ 1 USD=3,0627 PLN.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Roczne koszty leczenia [redacted] przyjęte w modelu zebrano w poniższej tabeli.

[redacted]

[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[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 text block]

[Redacted text block]

2.5.5 Podsumowanie parametrów i założeń przyjętych w modelu

Poniżej przedstawiono tabelaryczne podsumowanie założeń i parametrów użytych w analizie.

Tab. 42. Założenia [redacted]

[redacted]	[redacted]	2.5.2.1
[redacted]	[redacted]	2.5.2.2
[redacted]	[redacted]	2.5.1
[redacted]	[redacted]	2.5.2.1
[redacted]	[redacted]	2.5.2.1
[redacted]	[redacted]	2.5.2.3.3
[redacted]	[redacted]	2.5.2.3.6
[redacted]	[redacted]	2.5.2.3.4
[redacted]	[redacted]	2.5.2.3.5
[redacted]	[redacted]	2.5.2.3.4
[redacted]	[redacted]	2.5.2.4
[redacted]	[redacted]	2.5.2.4

[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	2.5.2.3.5
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	2.5.2.5.1 i 2.5.2.5.2
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	2.5.2.5.1
[REDACTED]	[REDACTED]	2.5.2.5.2

Tab. 43. Parametry i rozkłady użyte w analizie podstawowej,

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

[Redacted Table 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]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

[REDACTED]

2.6 Dyskontowanie

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA) opracowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych, dla analizy podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% wyników zdrowotnych.²³

Wartości stopy dyskontowej są przedmiotem analizy wrażliwości zgodnie z wytycznymi AOTM (5% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów).

2.7 Walidacja modelu

Przeprowadzono wieloczynnikowe analizy regresji w ramach walidacji wewnętrznej modelu poprzez obliczenie statystycznej istotności różnych zmiennych objaśniających i wielkości ich wpływu na [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Przed przeprowadzeniem ostatecznej analizy, przeprowadzono walidację analiz w celu weryfikacji technicznej poprawności modelu. Model został przetestowany z użyciem różnych ustawień parametrów wejściowych, żeby sprawdzić, czy wyniki wydają się uzasadnione. Walidacja obejmowała sprawdzenie wyników dla ekstremalnych wartości parametrów wejściowych. Wyniki weryfikowano pod względem logicznej spójności.

Poszukiwano innych opublikowanych modeli oceniających opłacalność leczenia lenalidomidem (patrz rozdz. 2.7.1) oraz badań pierwotnych i wtórnych dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia u chorych na MDS (patrz rozdz. 2.7.2).

2.7.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu, poszukiwano innych opublikowanych modeli oceniających opłacalność leczenia. Przeszukiwano bazy: MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (*Embase.com*), *the Cochrane Library* i *the Center for Reviews and Dissemination* (CRD) oraz *Cost-effectiveness Analysis Registry* (CEAR) z datą odcięcia 11 czerwca 2014 r.

Kryteria włączenia i wykluczenia:

Wyszukiwania nie ograniczono do konkretnej jednostki chorobowej i populacji. Ze względu na szeroko ujęty problem decyzyjny, strategię dla bazy MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (*Embase.com*) i *Cochrane* przedstawiono w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania bez wykorzystania dodatkowych filtrów. Wykluczono opracowania wtórne, bez cech przeglądu systematycznego. Ograniczono się do badań opublikowanych w języku polskim, angielskim, francuskim i niemiecki.

W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: Tab. 69, Tab. 70, Tab. 71, Tab. 72, Tab. 73 (patrz Aneks 1. Przegląd dowodów ekonomicznych), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (*Embase.com*), *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) oraz *Cost-effectiveness Analysis Registry*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.⁶⁸ W przypadku przeszukiwania baz CRD i *Cost-effectiveness Analysis Registry* zastosowano słowa kluczowe dotyczące lenalidomidu (*lenalidomide*, *imid3 cpd*, *cc 5013*, *cc5013*, *cc-5013*, *Revlimid*, *Revimid*) oraz słowo kluczowe *cost** w przypadku bazy CRD.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka publikacji.

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 11 czerwca 2014 r. zidentyfikowano 3 prace (w tym 1 abstrakt konferencyjny), które oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Jedna z odnalezionych prac nie stanowiła analizy ekonomicznej i została wykluczona z opracowania. Dodatkowo odnaleziono 2 raporty HTA dotyczące oceny lenalidomidu w UK i Szkocji, które również opisano poniżej. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania do analizy zakwalifikowano łącznie 4 prace dotyczące oceny kosztów efektywności stosowania lenalidomidu w MDS z delecją 5q (1 opublikowana analiza ekonomiczna, 2 raporty HTA i abstrakt konferencyjny), które opisano poniżej. Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono w aneksie (patrz Aneks 1. Przegląd dowodów ekonomicznych). Listę publikacji włączonych i wykluczonych z opracowania przedstawiono odpowiednio w Tab. 74 i Tab. 75.

Goss 2006 (USA)

Publikacja Goss 2006 (USA) dotyczy decyzyjnego modelu analitycznego w oparciu o dane z badania MDS 003 (N=148) dla lenalidomidu w porównaniu z BSC w leczeniu pacjentów z MDS zależnym od przetoczeń o niskim lub pośrednim-1 ryzyku. Stosowane opisy stanów zdrowia opracowano w oparciu o dane literaturowe i raporty ze zogniskowanych wywiadów grupowych pacjentów z MDS. Autorzy publikacji następnie ocenili jakość życia (ang. *quality of life*, QoL) poprzez przeprowadzenie wywiadów na temat użyteczności zdrowia z małą grupy chorych na MDS (n=8). W wywiadach tych wykorzystano metodę handlowania czasem (ang. *time-trade-off*, TTO) do oceny stanów zdrowotnych w skali od 0 (śmierć) do 1 (doskonałego zdrowia). Do utworzonych stanów zdrowia należały: zależny od przetoczeń, zmniejszone zapotrzebowanie na transfuzje i niezależny od przetoczeń oraz zgon.

W modelu uwzględniono zużycie zasobów w postaci: leków, przetoczeń i badań laboratoryjnych wraz z wizytami lekarskimi i innych zasobów medycznych. W oparciu o dane z badania MDS-003 w modelu przyjęto 2 jednostki krwinek czerwonych i 0,18 jednostek płytek krwi na jedno przetoczenie. Ponadto z badania tego przyjęto oszacowania dotyczące wykorzystania terapii chelatacji żelaza w zależności od statusu przetoczeń (odsetki leczonych). Zużycie EPO i G-CSF w ramach BSC przyjęto w oparciu o *the Nordic study*, i zmodyfikowano w celu odzwierciedlenia standardowej praktyki w USA (tygodniowa dawka 40 000 IU EPO i 300 ug G-CSF).³² W modelu założono, że wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie EPO, nawet jeśli nie stawiali się niezależni od przetoczeń.

Model nie był dostosowany do różnic w wynikach zdrowotnych związanych z zespołem del-5q, ponieważ zaledwie 11 pacjentów miało ten zespół w '*Nordic MDS Group*' (źródło danych BSC z badania klinicznego II fazy z randomizacją - THAL-001).

W analizie podstawowej 67% pacjentów leczonych lenalidomidem było niezależnych od przetoczeń w porównaniu z 8,9% w grupie BSC. Przełożyło się to odpowiednio na 0,61 i 0,08 lat w stanie niezależnym od przetoczeń. Uzysk w QALY wyniósł z kolei odpowiednio 0,78 i 0,53. Całkowity roczne koszty leczenia wyniosły 63 385 USD dla lenalidomid i 54 940 USD dla BSC. Roczne koszty przetoczeń wyniosły odpowiednio 7 574 USD i 18 101 USD. Leczenie lenalidomidem w porównaniu z BSC związane było z dodatkowym kosztem w wysokości 16 066 USD za zyskany rok w stanie niezależnym od przetoczeń i 35 050 USD za QALY.

W ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości testowano założenia dotyczące zapotrzebowania na przetoczenia przed leczeniem, użyteczności stanu niezależnego od przetoczeń, odsetek TI w przypadku leczenia EPO i lenalidomidem. Wyniki były najbardziej wrażliwe w odniesieniu do zapotrzebowania na przetoczenia przed leczeniem (13-17 transfuzji rocznie) i odsetek pacjentów leczonych lenalidomidem, którzy byli niezależni od przetoczeń (63%-71%) - zakres inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności od 30 000 USD do 40 000 USD. Prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej lenalidomidu w porównaniu do BSC przekraczało 50% przy progu opłacalności w wysokości 35 000 USD, a przy progu 50 000 USD wyniosło 100%.

Jednakże jest mało prawdopodobne, aby analizowany jednoroczny horyzont czasowy był wystarczający do określenia rzeczywistej opłacalności leczenia lenalidomidem.

Bozkaya 2011 (USA) – populacja chorych z MDS z delecją 5q

Bozkaya 2011 (abstrakt konferencyjny) dotyczy oceny potencjalnych oszczędności związanych ze stanem niezależności od przetoczeń uzyskiwanego w wyniku stosowania lenalidomidu w USA. W tym celu skonstruowano model symulacji o 1-rocznym horyzoncie czasowym, porównujący lenalidomid z przetoczeniami u chorych z MDS z delecją 5q i anemią zależną od przetoczeń. Dane w odniesieniu do początkowych przetoczeń, zapotrzebowania na terapię chelatującą żelazo, statusu odpowiedzi, ryzyka infekcji, zgonu, progresji do AML i powikłań związanych z nadmierną akumulacją żelaza przypisano w oparciu o badanie kliniczne i dane literaturowe. Chorzy niezależni od przetoczeń mieli niższe ryzyko infekcji, zgonu, progresji do AML. Częstość podawania lenalidomidu i modyfikacje dawkowania leku przyjęto w oparciu o badanie kliniczne MDS-003. Część założeń w modelu przyjęto w oparciu o wytyczne kliniczne. Zużycie zasobów i dane kosztowe (stan na 2010 r., USD) uzyskano z amerykańskich baz danych i dostępnych danych literaturowych. W scenariuszu zakładającym, że chorzy w wyniku stosowania lenalidomidu stają się niezależni od przetoczeń, koszty dla chorego leczonego lenalidomidem wyniosły 119 186 USD, podczas gdy koszty chorego zależnego od przetoczeń wyniosły 77 729 USD. Chorzy leczeni lenalidomidem doświadczyli mniejszej liczby infekcji, powikłań związanych z nadmiarem żelaza, progresji do AML i mieli mniejsze zużycie terapii chelatującej żelazo w porównaniu do chorych leczonych przetoczeniami. Autorzy abstraktu wnioskuje, leczenie lenalidomidem chorych z MDS z delecją 5q i anemią zależną od przetoczeń skutkuje oszczędnościami w następstwie zmniejszenia kosztów powikłań

związanych z zależnością od przetoczeń. Oszczędności te w dużej mierze rekompensują koszty leczenia lenalidomidem.

SMC (Szkocja) – populacja chorych z MDS z delecją 5q

W ramach oceny lenalidomidu przez *the Scottish Medicines Consortium* (SMC) przedstawiono streszczenie analizy ekonomicznej dla porównania lenalidomidu z BSC złożonej przez Wnioskodawcę wraz z kompletem dokumentacji w Szkocji, opartej na modelu Markowa opisywanym w niniejszej analizie. BSC zdefiniowano tak jak w głównym badaniu klinicznym dla lenalidomidu i składała się ona głównie z przetoczeń krwi oraz chelatacji żelaza, jeżeli było wymagane. Założenia (stany zdrowotne, horyzont czasowy, 67 lat jako początkowy wiek chorych) [REDACTED]. Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (*National Health Service, NHS*). Model ten jednakże odpowiada chorym z delecją 5q, tzn. nie jest ograniczony do chorych z izolowaną delecją 5q analizowaną w niniejszej analizie. [REDACTED]

Dodatkowe koszty w wysokości 51 082 GBP związane z leczeniem lenalidomidem pozwalają na uzyskanie dodatkowego 0,88 roku życia w pełnym zdrowiu (1,15 LYG – uzyskane lata życia, ang. *life years gained*) w porównaniu z BSC. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności oszacowano na **57 930 GBP/QALY**.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała bardzo niewielką zależność wyników analizy od takich parametrów jak: czas trwania odpowiedzi, progresja do AML (ponieważ większość chorych w modelu umiera wcześniej) lub umieralność niezwiązana z AML. Skrócenie horyzontu czasowego do 10 lat wiązało się z nieznacznym wzrostem ICUR. Największy wpływ na wyniki miały wartości użyteczności dla stanu niezależnego od przetoczeń.

Wskazywanym ograniczeniem wykonanej analizy jest brak przedstawienia wyników dla docelowej populacji, tj. chorych z izolowaną delecją 5q. Należy jednak podkreślić, że wyniki zostały przedstawione w ramach analizy uzupełniającej (brak szczegółowych danych) i były zbliżone do wyników dla populacji całkowitej – **ICUR wyniósł 55 677 GBP/QALY**.

SMC uznało za spełnione kryterium znaczącej poprawy jakości życia chorych oraz że względnie wysoki koszt za QALY jest akceptowalny przy oczekiwanych korzyściach z leczenia i w kontekście statusu sierociego leku.

W oparciu o złożoną dokumentację SMC wydało pozytywną decyzję w odniesieniu do stosowania lenalidomidu w leczeniu chorych z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe w Szkocji.

NICE (UK) – populacja chorych z MDS z delecją 5q

Lenalidomid w leczeniu chorych z MDS z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci delecji 5q został oceniony również przez *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE). Ocenę ekonomiczną lenalidomidu oparto na modelu Markowa opisywanym w niniejszej analizie. Założenia (stany zdrowotne, horyzont czasowy, 67 lat jako początkowy wiek chorych) [REDACTED] ocena ekonomiczna nie jest ograniczona do chorych z izolowaną delecją 5q. [REDACTED] Przyjęto 3,5% stopę dyskontową na koszty i wyniki zdrowotne (QALY).

Wyniki analizy przeprowadzonej w dożywotnym horyzoncie czasowym wskazują, że w chorzy spędzą dodatkowe 1,7 roku w stanie niezależnym od przetoczeń, zyskując 0,89 QALY – ICUR **oszacowano na 56 965 GBP/QALY w porównaniu z BSC**. Przeprowadzone analizy wrażliwości dla kluczowych parametrów modelu pokazują, iż wyniki różnią się nieznacznie między analizowanymi scenariuszami (52 560 GBP/QALY – 62 591 GBP/QALY). Największy wpływ na wyniki miała wartość użyteczności przyjęta dla stanu TI. Wśród innych parametrów mających duży wpływ na zmianę ICUR były: wartość użyteczności przyjęta dla stanu TD, odsetek chorych z przerwaniem leczenia. Dopasowanie krzywej dla progresji do AML i umieralności całkowitej wpływało znacznie na różnicę w kosztach i w zyskanych QALY, ale nie na ICUR. Użyteczności i koszty związane z AML, powikłaniami i działaniami niepożądanymi miały pomijalny wpływ na wyniki analizy. Odsetek chorych leczonych ESA w ramieniu BSC nie miał wpływu na wyniki. Przedstawiony model został pozytywnie zweryfikowany przez *Evidence Review Group* (ERG), pomimo kilku drobnych błędów i braku korekty pół cyklu, których uwzględnienie spowodowało wzrost ICUR do 62 674 GBP za QALY.⁶⁹

Dnia 19.05.2014 r. został opublikowany dokument do konsultacji dotyczący stosowania lenalidomidu w populacji chorych z zespołami mielodysplastycznymi i delecją 5q. Zgodnie z dokumentem lenalidomid nie jest rekomendowany przez NICE 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, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwie. Należy jednak zaznaczyć, że opublikowany dokument nie jest ostateczną wersją wytycznych NICE, a rekomendacja może ulec zmianie po konsultacjach.⁷⁰

2.7.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia u chorych z MDS

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w odniesieniu do analiz ekonomicznych,³⁰ jeżeli analiza obejmuje oszacowania użyteczności stanów zdrowia, to musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby.

W związku z powyższym wykonano przegląd systematyczny wartości użyteczności dla stanów zdrowia u chorych z MDS, jednakże ze względu na to, iż przegląd taki został wykonany również przez pierwotnych autorów modelu w ramach dokumentacji złożonej przez Wnioskodawcę do NICE, zaktualizowano go jedynie o doniesienia opublikowane od 2012 r. (data odcięcia w przeglądzie pierwotnym to początek lutego 2012 r., jednakże dla pewności niepominięcia publikacji przeszukiwanie abstraktów w ramach niniejszej analizy przeprowadzono od stycznia 2012 r.). Wyniki przeprowadzonych przeglądu przedstawiono poniżej. Opis metodyki przeglądów wraz z kryteriami włączenia i wykluczenia przedstawiono w załączniku – patrz Aneks 2. Przegląd systematyczny badań użyteczności.

Należy zauważyć, że przegląd systematyczny obejmujący również badania dotyczące użyteczności stanów zdrowia i jakości życia w docelowej populacji wykonano w ramach analizy klinicznej ([REDACTED] Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych z izolowaną delecją 5q. Analiza kliniczna Warszawa, lipiec 2014.).

Przegląd pierwotny

Łącznie zidentyfikowano 672 potencjalnie istotne referencje dotyczące jakości życia zależnej od zdrowia (HRQL). Po usunięciu duplikatów i zastosowaniu kryteriów włączenia pozostało 20 badań, które podsumowano w poniższej tabeli. Po szczegółowej ocenie tych badań zostały zidentyfikowane łącznie 4 badania, które opisują odpowiednie stany zdrowotne, są potencjalnie zgodne z analizowanym problemem i właściwe dla analizy kosztów-użyteczności – patrz rozdz. 2.5.3.

W 16 zidentyfikowanych mniej istotnych badaniach, w których raportowano część danych dotyczących HRQL u pacjentów z MDS, stosowano wiele różnych narzędzi. Badania Balleari 2006⁸¹, Spiriti 2005⁸³, Stasi 2005⁸⁴, Casadevall 2004⁸⁵, Clavio 2004⁸⁶, Sekeres 2004⁸⁷ i Revicki 2013⁷¹ używały FACT-An i dotyczyły pacjentów z MDS od niskiego ryzyka do zaawansowanego MDS i AML. Inne badania zawierały dane dotyczące HRQL zebrane przy użyciu EORTC QLQ-C30 i/lub QoL-E (Kornblith 2002, Hellstrom-Lindberg 2003, Oliva 2009a, 2009b and 2009c, Oliva 2011, Nilsson-Ehle 2011).^{90,88,77,78,79,74,73} Ponownie, w tych badaniach rekrutowano pacjentów z szerokim zakresem ciężkości choroby. Żadne z tych badań nie dostarcza danych, które są zgodne z analizowaną populacją lub nadają się do stosowania w analizie kosztów-użyteczności. Przekrojowe badanie Jansen 2003 u pacjentów z Holandii z MDS zależnym od przetoczeń zawiera ocenę wg

SF-36, jak również *the Multidimensional Fatigue Inventory* (MIF) i EQ-5D VAS.⁸⁹ W badaniu tym oszacowano średnią ocenę wg EQ-5D VAS dla chorych na MDS na 61.2. Brak jest oszacowań z tego badania dla chorych niezależnych od przetoczeń, ponieważ do badania włączono jedynie pacjentów zależnych od przetoczeń.⁸⁹

Cztery badania, które dostarczały potencjalnie istotnych informacji w odniesieniu do modelowania kosztów-użyteczności (Goss 2006⁸², Szende 2009⁸⁰, Bucksterin 2009⁷⁵ i Buckstein 2011⁷²) opisano szczegółowo w rozdz. 2.5.3.

Aktualizacja przeglądu

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 12 czerwca 2014 r. zidentyfikowano 18 prac, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. W ramach przeglądu pełnych tekstów zidentyfikowano 2 kolejne publikacje. Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych oraz kryteria włączenia i wykluczenia z analizy przedstawiono w aneksie (patrz Aneks 2. Przegląd systematyczny badań użyteczności).

W ramach aktualizacji przeglądu do analizy włączono 9 badań spełniających kryteria włączenia. Jednakże ze względu na zastosowane kwestionariusze w ramach oceny jakości życia nie wykorzystano ich do przypisania wartości użyteczności w niniejszym modelu. Jedynie w przeglądzie Luccioni 2013 przedstawiono użyteczności w odpowiedniej dla analizy ekonomicznej formie – pochodzą one z badania Szende 2009, włączonego do analizy w wyniku przeglądu pierwotnego (opis badania patrz rozdz. 2.5.3).

Tab. 44, Zidentyfikowane badania dotyczące HRQL,

Badanie	Lokalizacja	N	Populacja	Sposób oceny QoL
przeгляд pierwotny				
Revicki 2012 ⁷¹	Europa	167	pacjenci z MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku MDS z del(5q)	kwestionariusz FACT-An QOL
Buckstein 2011 ⁷² (abstrakt)	Kanada	186	chorzy z MDS	kwestionariusze EORTC QLQ-C30, FACT-An/Fatigue, EQ-5D
Nilsson-Ehle 2011 ⁷³	Szwecja, Dania	36	osoby starsze z anemią z MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku	ocena QOL, odsetka odpowiedzi i sprawności fizycznej
Oliva 2011 ⁷⁴ (abstrakt)	Włochy	45	pacjenci z MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku MDS z del(5q)	ocena QOL, skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu
Buckstein 2009 ⁷⁵ (abstrakt)	Kanada	73	chorzy z MDS	kwestionariusze EORTC QLQ-C30, FACT-An/Fatigue, EQ-5D

Badanie	Lokalizacja	N	Populacja	Sposób oceny QoL
Kelaidi 2009 ⁷⁶ (abstrakt)	Francja	99	pacjenci z MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku MDS z anemią	ocena QoL – nie określono, jakiego instrumentu użyto
Oliva 2009a ⁷⁷ (abstrakt)	Włochy	148	chorzy z nowozdiagnozowanym MDS	kwestionariusze QoL-E i LASA QoL
Oliva 2009b ⁷⁸ (abstrakt)	Włochy	49	pacjenci z MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku MDS z del(5q)	ocena QoL, skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w leczeniu chorych z MDS z del(5q)
Oliva 2009c ⁷⁹ (abstrakt)	Włochy	49	pacjenci z MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku MDS z del(5q)	ocena QoL, skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w leczeniu chorych z MDS z del(5q)
Szende 2009 ⁸⁰	UK, USA, Niemcy, Francja	47	chorzy z MDS	ocena QoL przy użyciu metod TTO i VAS,
Balleari 2006 ⁸¹	Włochy	30	pacjenci z MDS o niskim ryzyku	kwestionariusz FACT-An QoL
Goss 2006 ⁸²	USA	n/a	pacjenci zależni od przetoczeń z MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku MDS z del(5q)	decyzyjny model analityczny porównujący Koszty i wyniki zdrowotne lenalidomidu z BSC
Spiriti 2005 ⁸³	Włochy	133	chorzy z MDS o niskim ryzyku; Hb ≤ 10g/dl; stabilny stan kliniczny; oczekiwana długość życia ≥6 m-cy	ocena odpowiedzi (status przetoczeń) i QoL (FACT-An) chorych leczonych epoetyną alfa
Stasi 2005 ⁸⁴	Włochy	53	wcześniej nieleczeni pacjenci z MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku; 46 chorych zależnych od przetoczeń	ocena QoL: LASA, <i>global fatigue scale</i> i FACT-An
Casadevall 2004 ⁸⁵	Francja	60	chorzy z MDS i anemią	ocena QoL (FACT-An) i kosztów ESA+G-CSF vs BSC
Clavio 2004 ⁸⁶	Włochy	11	chorzy z MDS o niskim ryzyku	ocena QoL (FACT-An) i funkcjonowania mózgu u chorych leczonych wysokimi dawkami rHuEPO
Sekeres 2004 ⁸⁷	USA	43	osoby starsze z zaawansowanym MDS i AML	ocena QoL: SF-12, FACT-An i <i>Geriatric Depression Scale</i>
Hellstrom-Lindberg 2003 ⁸⁸	Skandynawia	53	chorzy z MDS i anemią, z niskim lub średnim ryzykiem	model predykcyjny odpowiedzi na EPO i ocena QoL

Badanie	Lokalizacja	N	Populacja	Sposób oceny QoL
Jansen 2003 ⁸⁹	Holandia	50	pacjenci z MDS zależni od przetoczeń	kwestionariusze SF-36, MFI i EQ-5D VAS
Kornblith 2002 ⁹⁰	USA	191	pacjenci z MDS	ocena QOL (EORTC QLQ-C30) i zapotrzebowania na przetoczenia RBC dla azacytydyny vs BSC
aktualizacja				
Efficace 2013 (abstrakt)	Włochy	159	chorzy z MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, zależnym od przetoczeń	EORTC QLQ-C30
Kelaidi 2013	Francja	99	chorzy z MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku	SF-36, FACT-An
Lucioni 2013	na*	na**	chorzy z MDS (chorzy w stanie TI i TD)	kwestionariusze/metody użyte w odnalezionych badaniach: EORTC QLQ-C30, EQ-5D, VAS, TTO, QoL-Ev,2
Oliva 2012a	Włochy	148	chorzy z nowozdiagnozowanym MDS	QOL-E v,2, LASA i EQ-5D VAS
Oliva 2012b	Włochy	69	pacjenci z MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku	EORTC QLQ-C30 i QOL-E v,3
Oliva 2013a	Włochy	45	pacjenci z MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku MDS z del(5q)	QOL-E v,2
Oliva 2013b	Włochy	52 i 147	pacjenci z MDS	QOL-E v,2
Porter 2012	23 państw	168	pacjenci z MDS#	SF-36v2
Villegas 2011	Hiszpania	44	pacjenci z anemią i MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku	FACT-F

EORTC QLQ-C30 - *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life. Questionnaire-C30*; QOL-E v.2 - specyficzny kwestionariusz oceny jakości życia u chorych z MDS; EPO - erytropoetyna; FACT-An - *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia*; FACT-F - *Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue*; G-CSF - czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów; LASA - *Linear Analogue Scale Assessment*; MFI - *Multidimensional Fatigue Inventory*; na - nie dotyczy (ang. *not applicable*); rHuEPO - rekombinowana ludzka erytropoetyna (ang. *Recombinant Human Erythropoietin*); SF-36 - *Medical Outcomes Short-Form 36-Item Health Survey*; v. - wersja (ang. *version*); VAS - wizualna skala analogowa (ang. *visual analogue scale*); * przegląd w bazach MEDLINE i EMBASE badań dotyczących kosztów i QoL nieograniczony do konkretnych krajów; ** włączono 17 publikacji (w tym 7 abstraktów), które opisano oddzielnie (tj. niemetaanlizowano danych); # w badaniu analizowano również 274 pacjentów z beta-talazemią, ale wyniki przedstawiono oddzielnie dla tych chorych.

2.8 Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadza się w celu zbadania założeń strukturalnych w modelu, z powodu niepewności odnośnie właściwego wyboru źródeł danych przyjętych parametrów. Wszystkie dane wejściowe wykorzystane w analizie są szacowane z pewną niedokładnością. Niepewność związana z tymi parametrami powinna być analizowana w ramach analizy wrażliwości, najlepiej przy użyciu probabilistycznej analizy wrażliwości.

Zgodnie z wytycznymi AOTM i Rozporządzeniem MZ ws minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędną ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej.^{23,30}

Stabilność wyników scenariusza podstawowego w ramach niniejszej analizy testowano na dwa sposoby: poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników, i probabilistyczną analizę, którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu.

Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA)

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań parametrów przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości [REDACTED], zgodnie z opisem w Tab. 43 (patrz rozdz. 2.5.5).

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono w postaci (patrz rozdz. 3.4.1 i 3.4.2):

- wykresów rozrzutu (ang. *scatterplot*) przedstawiających zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii od różnicy w ich efektach (QALY)
- oraz krzywych akceptowalności (ang. *cost-effectiveness acceptability curve*, CEAC; na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dana interwencja jest kosztowo-efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY – oś pozioma).

Deterministyczna analiza wrażliwości (ang. *deterministic sensitivity analysis*, DSA)

Analizy wrażliwości przeprowadzono w celu określenia wrażliwości wyników uzyskanych w modelu w odniesieniu do niepewności głównych danych wejściowych modelu. W poniższej tabeli przedstawiono rozpatrywane scenariusze jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości zgodnie z poniższym opisem. W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w poniższej tabeli, pozostałe parametry były takie jak w przypadku scenariusza podstawowego (patrz rozdz. 2.5.5). Wyniki dla poszczególnych wariantów, zebrane w postaci odpowiednich

wykresów i tabel, zamieszczone zostały

Stopa dyskontowa (SA 1A, SA 1B, SA 1C)

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych w analizie wrażliwości przyjęto alternatywne stopy dyskontowe.

[Redacted content]

[REDACTED]

Zmiana wszystkich kosztów poza kosztem lenalidomidu (kosztu leku i podania) (SA 9, SA 10)

Analiza wpływu innych kosztów poza kosztem lenalidomidu na wyniki analizy badano poprzez odchylenie kosztów [REDACTED]

Wybiórcza zmiana kosztów [REDACTED] (SA 11, SA 12)

Osobnej analizie poddano parametr kosztowy związany z największą niepewnością – [REDACTED]

Tab. 45. Parametry badane w ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości,

Parametr (oznaczenie – nr SA)	Analiza podstawowa	Źródło danych	Analizy wrażliwości	Źródło danych
stopa dyskontowa (1A, 1B, 1C)	stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych	zgodnie z wytycznymi AOTM (rozdz. 2.5.5)	stopa dyskontowa 0% na koszty i efekty; stopa dyskontowa 5% na koszty i efekty; stopa dyskontowa 5% na koszty i 0% na efekty	zgodnie z wytycznymi AOTM
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr (oznaczenie - nr SA)	Analiza podstawowa	Źródło danych	Analizy wrażliwości	Źródło danych
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
zmiana wszystkich kosztów poza kosztem lenalidomidu ([REDACTED]) (9, 10)	patrz rozdz. 2.5.4	badanie ankietowe, Obwieszczenie MZ na lipiec-sierpień 2014, Zarządzenia NFZ, Indeks Leków Medycyny Praktycznej	[REDACTED] [REDACTED] (koszty przyjęte w BC patrz rozdz. 2.5.4, wartość kosztów w DSA patrz tabela poniżej)	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
wybiórcza zmiana kosztów [REDACTED] (11, 12)	[REDACTED]	Zarządzenie NFZ - patrz rozdz. 0	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

3 Wyniki analizy

W kolejnych rozdziałach przedstawiono wyniki porównania lenalidomidu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W rozdz. 3.1 przedstawiono wyniki analizy z perspektywy NFZ [REDACTED]

[REDACTED]

W rozdz. 3.2 przedstawiono wyniki analizy z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, czyli perspektywę NFZ i pacjenta łącznie [REDACTED]

[REDACTED]

W rozdz. 3.4 przedstawiono wyniki deterministycznej analizy wrażliwości przy zmianie różnych parametrów kluczowych analizy [REDACTED]

[REDACTED] Wyniki przedstawiono z perspektywy NFZ oraz z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.

W rozdz. 3.4 przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ [REDACTED]

[REDACTED] Wyniki przedstawiono z perspektywy NFZ oraz z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.

Zgodnie z Rozporządzeniem MZ ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych,³⁰ analiza ekonomiczna powinna zawierać „oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której ICUR (lub ICER) jest równy wysokości progu opłacalności dla leków. Główne wyniki analizy progowej przedstawiono w rozdz. 3.5.1 i 3.5.2, [REDACTED] W rozdz. 3.5.3 przedstawiono wyniki analizy progowej w przypadku scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości - [REDACTED]

Wyniki przedstawiono z perspektywy NFZ oraz z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.

3.1 Perspektywa NFZ

W poniższych tabelach i na poniższych wykresach zestawiono wyniki dla porównania lenalidomidu z BSC w populacji chorych na MDS z izolowaną delecją 5q z perspektywy NFZ

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla lenalidomidu w porównaniu z BSC przedstawiono w poniższej tabeli.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

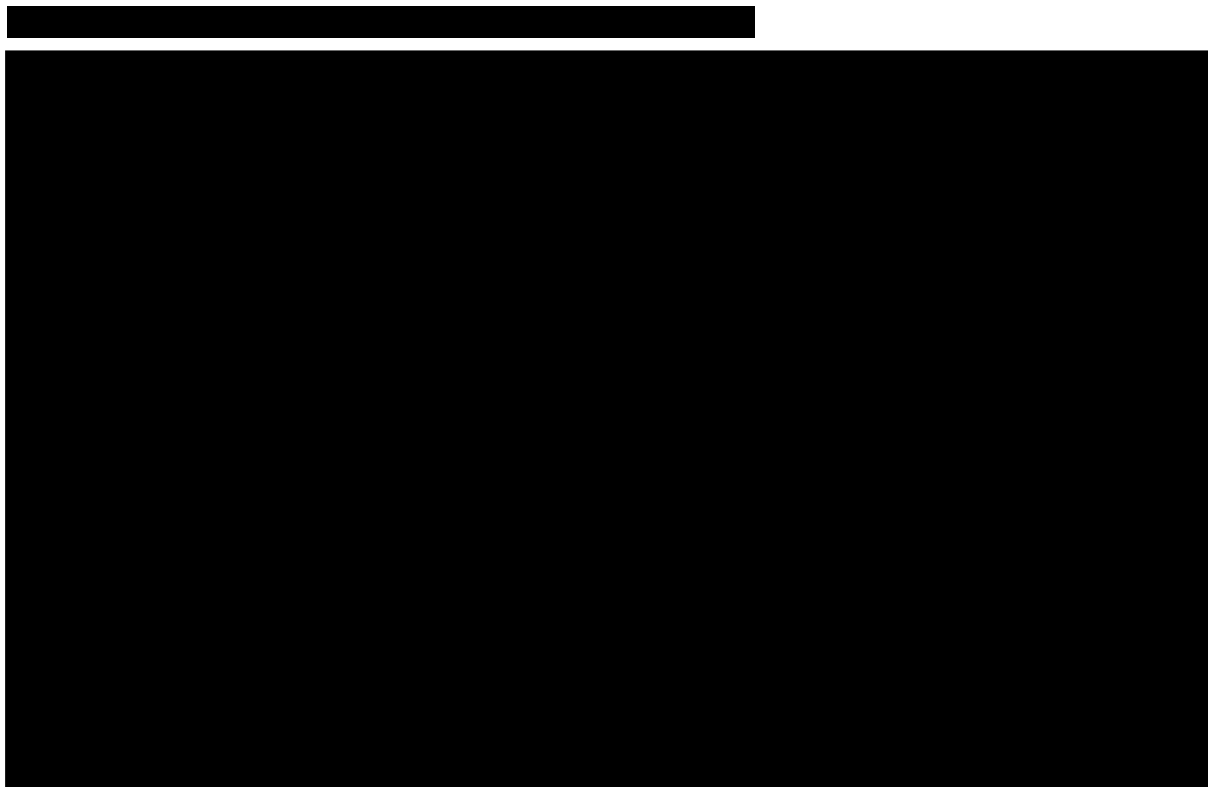
W poniższych tabelach i na poniższych wykresach zestawiono wyniki dla porównania lenalidomidu z BSC w populacji chorych na MDS z izolowaną delecją 5q z perspektywy NFZ

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]



Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla lenalidomidu w porównaniu z BSC przedstawiono w poniższej tabeli.

A table structure is visible, consisting of multiple rows and columns. The cells are almost entirely filled with black redaction. Only a few small, dark rectangular fragments remain visible within the grid, likely representing the original data points or headers, but they are not legible. The table appears to be a summary of the cost-effectiveness analysis results.

3.2 Perspektywa łączna

[REDACTED]

W poniższych tabelach i na poniższych wykresach zestawiono wyniki dla porównania lenalidomidu z BSC w populacji chorych na MDS z izolowaną delecją 5q z perspektywy NFZ wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, czyli perspektywę NFZ i pacjenta łącznie, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

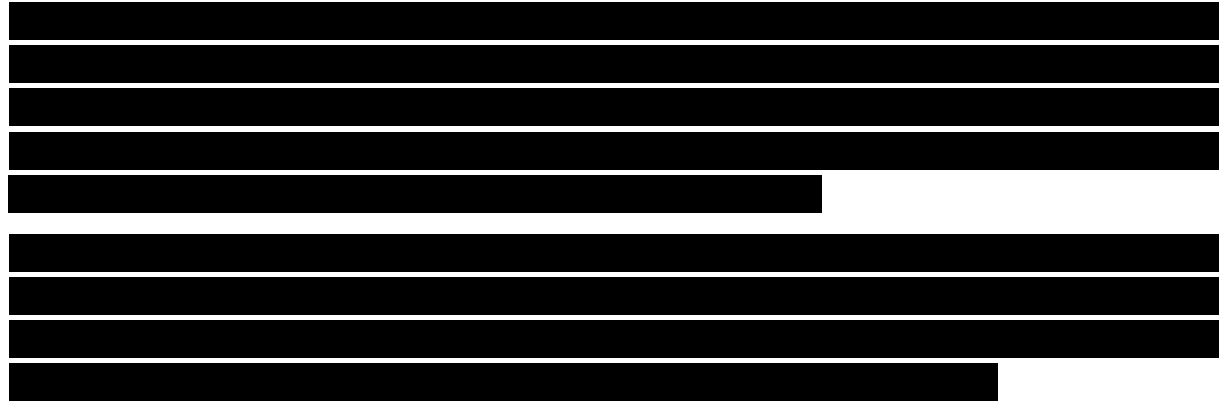
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

[REDACTED]



Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla lenalidomidu w porównaniu z BSC przedstawiono w poniższej tabeli.

W poniższych tabelach i na poniższych wykresach zestawiono wyniki dla porównania lenalidomidu z BSC w populacji chorych na MDS z izolowaną delecją 5q z perspektywy NFZ wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, czyli perspektywę NFZ i pacjenta łącznie,

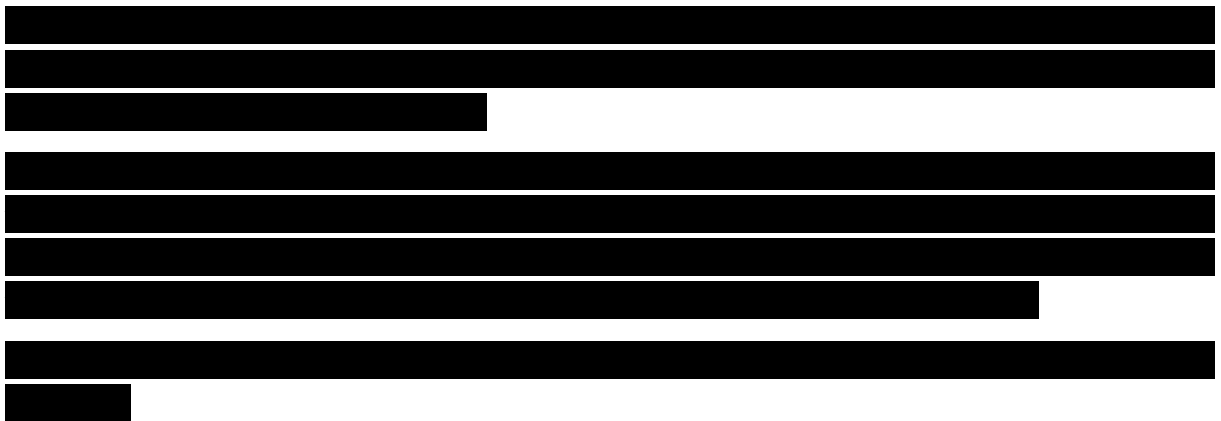


[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]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

[Redacted]



Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla lenalidomidu w porównaniu z BSC przedstawiono w poniższej tabeli.



The table content is completely redacted with black bars.



The text is redacted with a black bar.



The table content is redacted with a large black block.



The text is redacted with a black bar.

3.3 Deterministyczne analizy wrażliwości

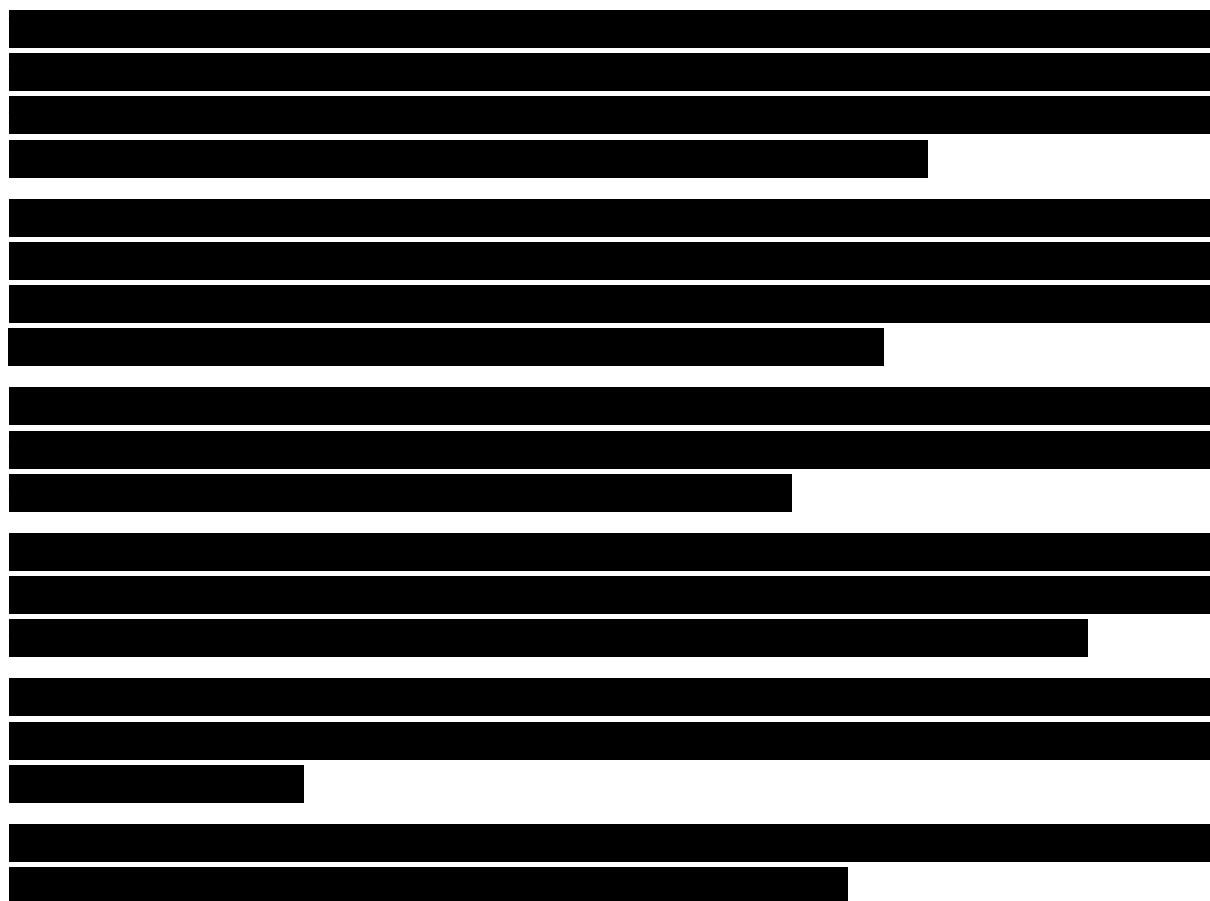
Dla oszacowania niepewności parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości - jednokierunkowe analizy wrażliwości zgodnie z opisem w rozdz. 2.8. [REDACTED]

[REDACTED] Wyniki przedstawiono w postaci różnicy w kosztach całkowitych i QALY oraz w postaci inkrementalnych współczynników kosztów użyteczności – ICUR. Koszty przedstawiono z perspektywy NFZ oraz z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.

[REDACTED]

Poniżej opisano wyniki deterministycznej analizy wrażliwości [REDACTED] z perspektywy NFZ oraz z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta. Wyniki zebrano również w tabelach poniżej i na poniższych wykresach.

Perspektywa NFZ



Perspektywa łączna NFZ i pacjenta



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

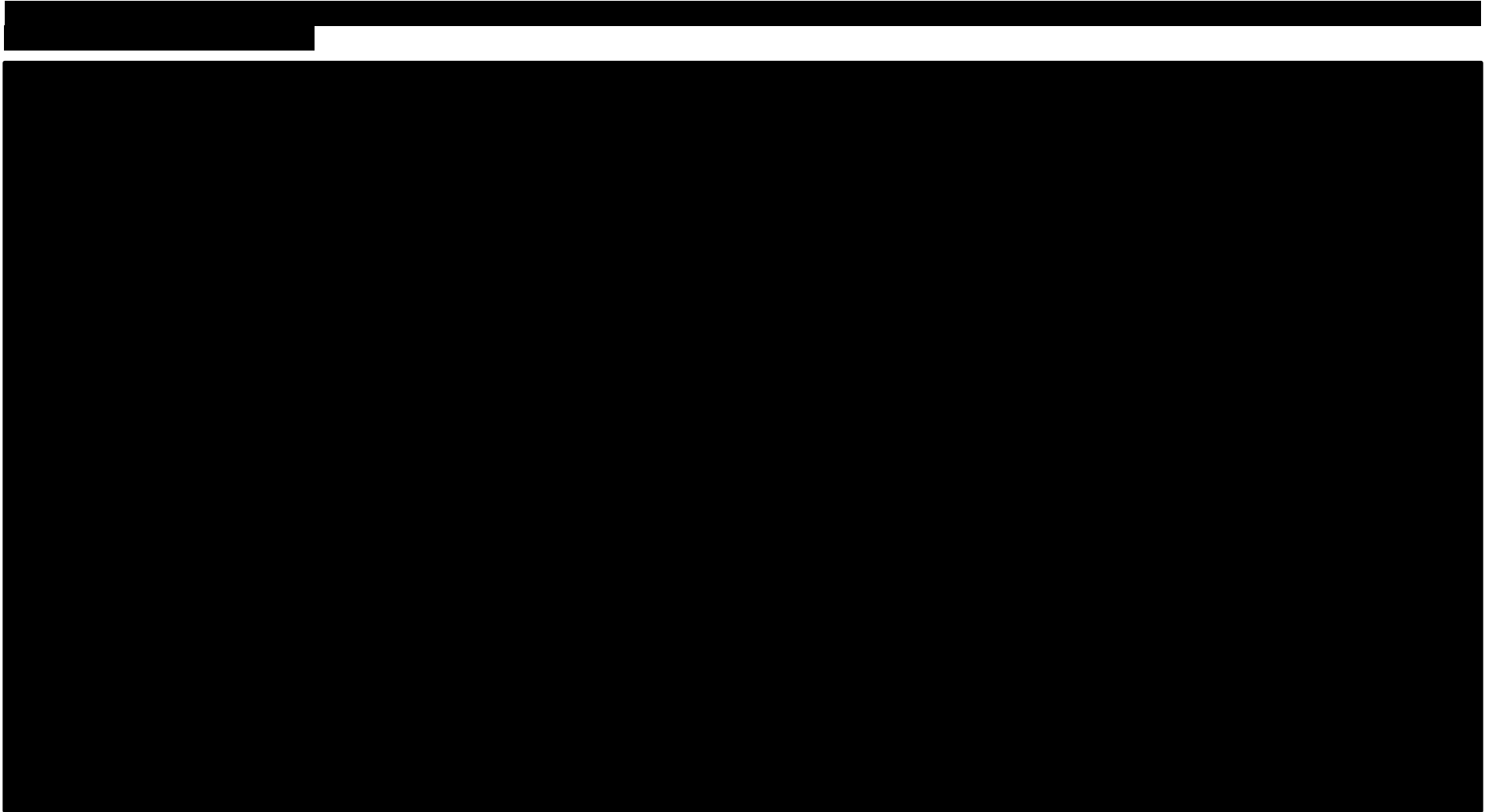
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header 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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]



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

[REDACTED]



[Redacted]

Poniżej opisano wyniki deterministycznej analizy wrażliwości [Redacted] z perspektywy NFZ oraz z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta. Wyniki zebrano również w tabelach poniżej i na poniższych wykresach.

Perspektywa NFZ

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Perspektywa łączna NFZ i pacjenta

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]





3.4 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (opis analizy patrz rozdz. 2.8) z perspektywy NFZ oraz z perspektywy łącznej NFZ i [REDACTED]

Parametry modelu uwzględnione w analizie wraz z ich rozkładami zebrano w Tab. 43 w rozdz. 2.5.5.

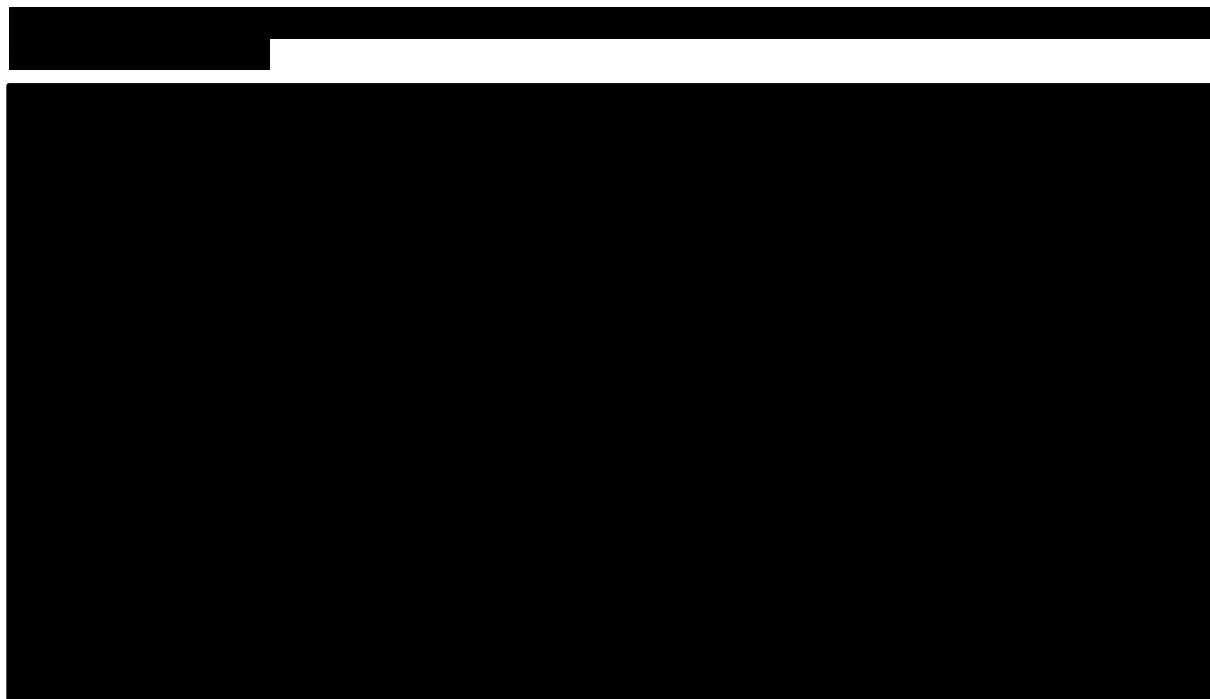
[REDACTED]

Na poniższych wykresach rozrzutu (wykres typu *scatterplot*) przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii od różnicy w ich efektach (QALY) w populacji chorych na MDS z izolowaną delecją 5q. [REDACTED]

[REDACTED]

Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo opłacalności lenalidomidu dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) [REDACTED]

Wyniki w postaci wykresów rozrzutu i krzywych akceptowalności z perspektywy NFZ oraz z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta przedstawiono poniżej.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted]

Na poniższych wykresach rozrzutu (wykres typu *scatterplot*) przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii od różnicy w ich efektach (QALY) w populacji chorych na MDS z izolowaną delecją 5q. [Redacted]

[Redacted]

Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo opłacalności lenalidomidu dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) [Redacted]

[Redacted]

Wyniki w postaci wykresów rozrzutu i krzywych akceptowalności z perspektywy NFZ oraz z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta przedstawiono poniżej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.5 Analiza progowa

Analiza progowa (analiza graniczna, ang. *threshold analysis*) wymaga skalkulowania krytycznych wartości zmiennych, przy których zmienia się wniosek końcowy.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r, w sprawie minimalnych wymagań³⁰, w niniejszym rozdziale oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, [REDACTED], przy której koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art, 12 pkt 13 ustawy, tj. **111 381 PLN/QALY**.⁹²

W rozdz. 3.5.1 i 3.5.2 przedstawiono wyniki scenariusza podstawowego dla porównania lenalidomidu z BSC, [REDACTED]

Wyniki analizy progowej dla rozpatrywanych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 2.8 - [REDACTED]

Wyniki przedstawiono z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, czyli perspektywę NFZ i pacjenta łącznie.

Dla lenalidomidu stosowanego u chorych na MDS z izolowaną delecją 5q (tj. w docelowej populacji chorych) w porównaniu z BSC, osiągnięcie progu opłacalności dla dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu na poziomie 3xPKB jest związane [REDACTED]

[REDACTED] (patrz tabele poniżej).

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

Dla lenalidomidu stosowanego u chorych na MDS z izolowaną delecją 5q (tj. w docelowej populacji chorych) w porównaniu z BSC, osiągnięcie progu opłacalności dla dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu na poziomie 3xPKB jest związane [REDACTED]

[REDACTED] (patrz tabele poniżej).

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

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

3.5.3 Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Analizę progową przeprowadzono również dla scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości zgodnie z opisem w rozdz. 2.8. Wyniki przedstawiono z perspektywy NFZ oraz z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta. [REDACTED]

[REDACTED]

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy progowej dla scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości [REDACTED] z perspektywy NFZ (Tab. 64) oraz z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta ([REDACTED]).

Dla lenalidomidu stosowanego u chorych na MDS z izolowaną delecją 5q (tj. w docelowej populacji chorych) w porównaniu z BSC, osiągnięcie progu opłacalności dla dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu na poziomie 3xPKB jest związane [REDACTED] w przypadku perspektywy NFZ [REDACTED] w przypadku perspektywy łącznej NFZ i pacjenta w ramach analizowanych scenariuszach deterministycznej analizy wrażliwości (patrz tabele poniżej).



The table is entirely redacted, with all content obscured by black bars. It appears to be a multi-column table with approximately 10 columns and 15 rows of data. The redaction covers the entire content area of the page below the header.

[REDACTED]

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy progowej dla scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości [REDACTED] z perspektywy NFZ ([REDACTED]) oraz z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta ([REDACTED]).

Dla lenalidomidu stosowanego u chorych na MDS z izolowaną delecją 5q (tj. w docelowej populacji chorych) w porównaniu z BSC, osiągnięcie progu opłacalności dla dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu na poziomie 3xPKB jest związane [REDACTED] [REDACTED] w przypadku perspektywy NFZ [REDACTED] w przypadku perspektywy łącznej NFZ i pacjenta w ramach analizowanych scenariuszach deterministycznej analizy wrażliwości (patrz tabele poniżej).

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

4 Ograniczenia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5 Dyskusja

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

6 Wyniki końcowe

[Redacted text block containing the main body of the document, which has been completely obscured by black bars.]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

7 Podsumowanie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

Aneks 1. Przegląd dowodów ekonomicznych

Poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lenalidomidu w bazach MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (*Embase.com*), *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz *Cost-effectiveness Analysis Registry* (Tab. 69, Tab. 70, Tab. 71, Tab. 72, Tab. 73).

Diagram wg QUORUM⁹³/PRISMA⁹⁴ przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono na Ryc. 26.

Listę publikacji włączonych i wykluczonych z opracowania przedstawiono odpowiednio w Tab. 74 i Tab. 75.

Tab. 69. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lenalidomidu w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*); dane na dzień 11.06.2014 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [MH]	178 461
#2	Cost allocation [MH]	1 936
#3	Cost-benefit analysis [MH]	58 876
#4	Cost control [MH]	28 565
#5	Cost savings [MH]	8 642
#6	Cost of illness [MH]	17 299
#7	Cost sharing [MH]	3 559
#8	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7</u>	<u>178 461</u>
#9	lenalidomide[nm]	1 268
#10	lenalidomide[tw]	2 174
#11	IMiD3 cpd[tw]	0
#12	CC 5013[tw]	53
#13	CC5013[tw]	9
#14	CC-5013[tw]	53
#15	Revlimid[tw]	92
#16	Revimid[tw]	9
#17	<u>#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16</u>	<u>2 191</u>
#18	#8 AND #17	25

Tab. 70. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lenalidomidu w systemie bazy EMBASE (Embase.com); dane na dzień 11.06.2014 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	63 863
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	97 672
#3	'Cost of illness'/exp	13 828
#4	'Cost control'/exp	48 280
#5	'Cost minimization analysis'/exp	2 470
#6	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5</u>	<u>204 793</u>
#7	'lenalidomide'/exp OR lenalidomide	8 574
#8	'imid3 cpd'	0
#9	'cc 5013'/exp OR 'cc 5013'	8 341
#10	'cc5013'/exp OR 'cc5013'	8 343
#11	'cc-5013'/exp OR 'cc-5013'	8 341
#12	'revlimid'/exp OR revlimid	8 348
#13	'revimid'/exp OR revimid	8 339
#14	<u>#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13</u>	<u>8 585</u>
#15	#6 AND #14	160

Tab. 71. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lenalidomidu w systemie bazy the Cochrane Library; dane na dzień 11.06.2014 r, (Issue 6 of 12, June 2014).

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor 'Costs and cost analysis' explode all trees	22 323
#2	MeSH descriptor 'Cost allocation' explode all trees	16
#3	MeSH descriptor 'Cost-benefit analysis' explode all trees	15 895
#4	MeSH descriptor 'Cost control' explode all trees	1 180
#5	MeSH descriptor 'Cost savings' explode all trees	913
#6	MeSH descriptor 'Cost of illness' explode all trees	1 138
#7	MeSH descriptor 'Cost sharing' explode all trees	39
#8	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7</u>	<u>22 323</u>
#9	lenalidomide	178
#10	imid3 cpd	0
#11	cc 5013	13
#12	cc5013	2
#13	cc-5013	12
#14	revlimid	20

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#15	revimid	0
#16	#9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15	184
#17	#8 AND #16	6

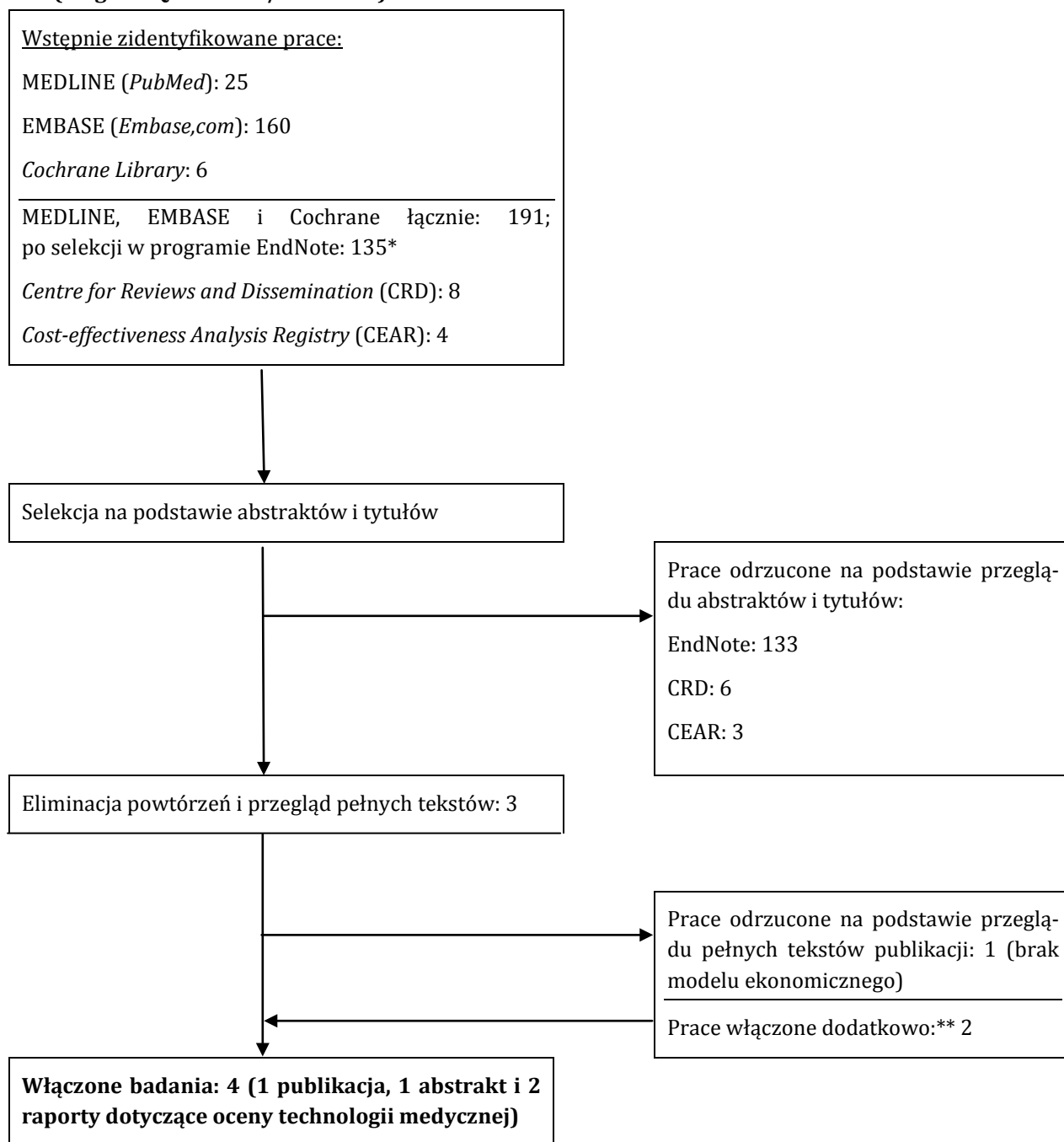
Tab. 72. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lenalidomidu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 11.06.2014 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	lenalidomide	33
#2	imid3 cpd	0
#3	cc 5013	2
#4	cc5013	0
#5	cc-5013	2
#6	Revlimid	8
#7	Revimid	0
#8	<u>lenalidomide OR imid3 cpd OR cc 5013 OR cc5013 OR cc-5013 OR Revlimid OR Revimid</u>	<u>33</u>
#9	cost*	22 247
#10	(lenalidomide OR imid3 cpd OR cc 5013 OR cc5013 OR cc-5013 OR Revlimid OR Revimid) AND cost*	8

Tab. 73. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lenalidomidu w systemie bazy *Cost-effectiveness Analysis Registry*; dane na dzień 11.06.2014 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	lenalidomide	4
#2	imid3 cpd	0
#3	cc 5013	0
#4	cc5013	0
#5	cc-5013	0
#6	Revlimid	0
#7	Revimid	0

Ryc. 26. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla lenalidomidu (diagram QUOROM⁹³/PRISMA⁹⁴).



* tj, wykluczenie trafień bez autorów, bez abstraktów, w języku innym niż polski, angielski, niemiecki i francuski oraz powtarzających się; ** odnalezione poza przeglądem w wymienionych bazach danych, dotyczą oceny lenalidomidu w UK i w Szkocji.

Tab. 74. Badania włączone do przeglądu systematycznego.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
opracowania wtórne		
1	Goss 2006	Goss TF, Szende A, et al, Cost Effectiveness of Lenalidomide in the Treatment of Transfusion- Dependent Myelodysplastic Syndromes in the United States, <i>Cancer Control</i> 2006;13(SUPPL.):17-25,
2	Bozkaya 2011 (abstrakt)	Bozkaya D, Mahmoud D et al, Cost Savings Associated with Transfusion Independence in Patients with Myelodysplastic Syndrome with a 5qdeletion, <i>Value in Health</i> 2011;14(3):A160,
3	NICE (UK)	National Institute for Health and Clinical Excellence, Lenalidomide for the treatment of myelodysplastic syndromes associated with deletion 5q cytogenetic abnormality, <i>Single Technology Appraisal</i> , January 2013,*
4	SMC (Szkocja)	Scottish Medicines Consortium, Lenalidomide 2,5mg, 5mg, and , 10mg, hard capsules (Revlimid®), SMC No, (942/14), February 2014,

* Raport ten został oceniony przez *Evidence Review Group* (ERG, Riemsma R, Al M, Blommestein H, Deshpande S, Ryder S, Worthy G, Noake C, Armstrong N, Severens JL, Kleijnen J, Lenalidomide for the treatment of myelodysplastic syndromes associated with deletion 5q cytogenetic abnormality: a Single Technology Appraisal, York: Kleijnen Systematic Reviews Ltd, 2013 oraz uzupełnienie raportu: Riemsma R, Al M, Blommestein H, Deshpande S, Ryder S, Worthy G, Noake C, Armstrong N, Severens JL, Kleijnen J, Lenalidomide for the treatment of myelodysplastic syndromes associated with deletion 5q cytogenetic abnormality: a Single Technology Appraisal, Addendum to Evidence Review Group's Report following Celgene's new evidence submission with approved patient access scheme of 8th November 2013, York: Kleijnen Systematic Reviews Ltd, 2013), a na jego podstawie została wydana wstępna rekomendacja NICE (National Institute for Health and Care Excellence, Final appraisal determination Lenalidomide for treating myelodysplastic syndromes associated with a deletion 5q cytogenetic abnormality).

Tab. 75. Spis badań wykluczonych.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
opracowania wtórne		
1	NHSC, Lenalidomide (Revlimid) for low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with deletion 5q chromosomal abnormality - horizon scanning review Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC), 2005	artykuł poglądowy, nie dotyczy analizy ekonomicznej (brak modelu ekonomicznego)

Aneks 2. Przegląd systematyczny badań użyteczności

Pierwotny przegląd autorów modelu

Populacja: dorośli chorzy na MDS z niskim lub umiarkowanym ryzykiem, Konieczność del(5q) znajdowało się pierwotnie w kryteriach włączenia, jednakże, ponieważ strategia taka związana była z bardzo niewielką liczbą potencjalnych trafień, wyszukiwanie zostało rozszerzone na wszystkie chorych na MDS.

Interwencje terapeutyczne: przegląd miał na celu odnalezienie badań dotyczących kosztowej-efektywności lenalidomidu jak również terapii alternatywnych używanych obecnie jako najlepsze leczenie wspomagające (BSC): antybiotyki, przetoczenia krwi, czynniki wzrostu (środki stymulujące erytropoezę [ESA] i czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów [G-CSF]) oraz terapie chelatujące żelazo.

Ograniczenia: nie wprowadzono ograniczeń w odniesieniu do daty lub języków publikacji.

Przeszukiwano elektroniczne bazy danych: Medline, Embase, *Cochrane Library*, *Cochrane database of systematic reviews*, *Cochrane register of clinical trials*, NHS HEED, *HTA database*, DARE, CINAHL, Econlit, *Science Citation Index (Web of Science)*, *Conference Proceedings Index (Web of Science)*.

Zapytania wykorzystane w strategii (patrz tabela poniżej): dotyczyły interwencji (BSC i lenalidomid) i populacji (chorzy na MDS); uwzględniono metodologiczne filtry wyszukiwania, takie jak stworzone przez *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*, aby ograniczyć publikacje do właściwego typu dowodów naukowych (badania ekonomiczne i użyteczności).

Data wykonania przeglądu: 6 luty 2012.

Ponieważ przeszukiwanie miało na celu odnalezienie dowodów na temat HRQL a nie dowodów klinicznych, brak jest ograniczeń odnośnie typu badań w strategii.

Włączono wszystkie badania dotyczące dorosłych chorych na MDS.

Włączono badania odnoszące się do leczenia BSC i lenalidomidem u dorosłych pacjentów z MDS, zależnych od przetoczeń.

Informacje na temat QoL – w formie wartości użyteczności lub oceny QoL jakimkolwiek kwestionariuszem.

Ekstrakcji danych dokonało niezależnie od siebie dwoje badaczy. W przypadku braku porozumienia między dwoma analitykami, trzeci analityk miał ekstrahować dane i wyniki osiągnięte na drodze konsensusu, ale nie zaszła taka konieczność.

Tab. 76. Strategia wyszukiwania badań dotyczących HRQL u chorych z MDS przeprowadzonego 06.02.2012.

Strategia wyszukiwania

- 1 exp Myelodysplastic Syndromes/
- 2 myelodysplas\$,mp,
- 3 MDS,ti,ab,
- 4 1 or 2 or 3**
- 5 best supportive care,mp,
- 6 clinical practice,mp,
- 7 lenalidomide,mp,
- 8 revlimid,mp,
- 9 active therap\$,ti,ab,
- 10 Placebos/
- 11 placebo\$,mp,
- 12 Anti-Bacterial Agents/
- 13 antibiotic\$,ti,ab,
- 14 Blood Transfusion/
- 15 transfusion\$,ti,ab,
- 16 "Intercellular Signaling Peptides and Proteins"/
- 17 Receptors, Erythropoietin/ or Erythropoietin/ or Erythropoietin, Recombinant/
- 18 erythropoietin\$,ti,ab,
- 19 EPO,ti,ab,
- 20 darbepoetin alfa,mp,
- 21 Epoetin Alfa/
- 22 epoetin alfa,mp,
- 23 epoetin beta,mp,
- 24 epoetin theta,mp,
- 25 epoetin zeta,mp,
- 26 Polyethylene Glycols/
- 27 methoxy polyethylene glycol-epoetin beta,mp,
- 28 Granulocyte Colony-Stimulating Factor/
- 29 Granulocyte Colony-Stimulating Factor\$,mp,
- 30 G-CSF,mp,
- 31 Filgrastim/
- 32 filgrastim,ti,ab,
- 33 lenograstim,mp,
- 34 pegfilgrastim,mp,
- 35 Iron Chelating Agents/
- 36 Iron/ and Chelation Therapy/
- 37 iron chelat\$,mp,
- 38 Thioctic Acid/

Strategia wyszukiwania

39 Alpha lipoic acid,mp,
40 ALA,ti,ab,
41 Deferasirox,mp,
42 Deferoxamine/
43 Deferoxamine,ti,ab,
44 Dimercaprol/
45 Dimercaprol,ti,ab,
46 BAL,ti,ab,
47 Succimer/
48 Dimercaptosuccinic acid,mp,
49 DMSA,ti,ab,
50 Unithiol/
51 2,3-dimercapto-1-propanesulfonic acid,mp,
52 DMPS,ti,ab,
53 Edetic Acid/
54 Ethylenediamine tetraacetic acid,mp,
55 Penicillamine/
56 Penicillamine,ti,ab,
57 or/5-56
58 "costs and cost analysis"/
59 exp "Patient Acceptance of Health Care"/
60 cost\$,ti,
61 (cost\$ adj2 (effective\$ or util\$ or benefit\$ or minimi\$)),ab,
62 (economic\$ or pharmaco economic\$ or pharmoco-economic\$),tw,
63 Quality-Adjusted Life Years/
64 quality adjusted life,tw,
65 (qaly\$ or qald\$ or qale\$ or qtime\$),tw,
66 disability adjusted life,tw,
67 daly\$,tw,
68 Health Status Indicators/
69 (sf36 or sf 36 or short form 36 or shortform 36 or sf thirtysix or sf thirty six or shortform thirtysix or shortform thirty six or short from thirtysix or short form thirty six),tw,
70 (sf6 or sf 6 or short form 6 or shortform 6 or sf six or sfsix or shortform six or short form six),tw,
71 (sf12 or sf 12 or short from 12 or shortform 12 or sf twelve or sftwelve or shortform twelve or short form twelve),tw,
72 (sf16 or sf 16 or short form 16 or shortform 16 or sf sixteen or sfsixteen or shortform sixteen or short form sixteen),tw,
73 (sf20 or sf 20 or short form 20 or shortform 20 or sf twenty or sftwenty or shortform twnety or short from twenty),tw,
74 (euroqol or euro qol or eq5d or eq 5d),tw,

Strategia wyszukiwania

75 (hql or hqol or h qol or hrqol or hr qol),tw,

76 (hye or hyes),tw,

77 value of life/

78 quality adjusted life year/

79 quality adjusted life,tw,

80 (qaly\$ or qald\$ or qale\$ or qtime\$),tw,

81 disability adjusted life,tw,

82 daly\$,tw,

83 health status indicators/

84 health\$ year\$ equivalent\$,tw,

85 health utilit\$,tw,

86 (hui or hui1 or hui2 or hui3),tw,

87 disutili\$,tw,

88 rosser,tw,

89 quality of wellbeing,tw,

90 quality of well-being,tw,

91 qwb,tw,

92 willingness to pay,tw,

93 standard gamble\$,tw,

94 time trade off,tw,

95 time tradeoff,tw,

96 tto,tw,

97 or/58-96

98 4 and 57

99 97 and 98

Aktualizacja przeglądu

Przeszukiwano bazy: MEDLINE, *the Cochrane Library* i *the Center for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 11 czerwca 2014 r. i bazę EMBASE z datą odcięcia 12 czerwca 2014 r.

Wyszukiwanie ograniczono do populacji chorych z MDS. Ze względu na szeroko ujęty problem decyzyjny, strategię dla bazy MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (*Embase.com*) i *Cochrane* przedstawiono w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania bez wykorzystania dodatkowych filtrów. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka publikacji.

W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie przedstawione poniżej w: Tab. 77, Tab. 78, Tab. 79, Tab. 80, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (*Embase.com*), *the Cochrane Library* i

Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. W przypadku przeszukiwania bazy CRD zastosowano słowo kluczowe *utilit** i zapytania dotyczące choroby.

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy

Kryteria włączenia i wykluczenia:

Ograniczono się do badań opublikowanych pełnotekstowo w języku polskim, angielskim, francuskim i niemieckim.

Wykluczono badania (w tym analizy ekonomiczne) dotyczące głównie chorych z MDS o pośrednim-2 lub wysokim ryzyku bez oddzielnych wyników dla chorych o mniejszym ryzyku (chyba że stanowili oni niewielki odsetek chorych – Casadevall 2004, Oliva 2012) lub nie dotyczący analizowanego problemu ze względu na specyficzne terapie - przeszczepienie komórek macierzystych lub stosowanie leków przeciwgrzybiczych w leczeniu infekcji w wyniku powikłań choroby. W przypadku opracowań wtórnych nie analizowano analiz ekonomicznych dotyczących chorych nie tylko z MDS, W przypadku abstraktów konferencyjnych wykluczono te, w których nie podano wyników liczbowych oceny QoL.

Diagram wg QUORUM⁹³/PRISMA⁹⁴ przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono na Ryc. 27.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w Tab. 82.

Tab. 77. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia u chorych z MDS w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*); dane na dzień 11.06.2014 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	quality of life [mh]	115 389
#2	quality of life [ti]	40 785
#3	hql [tiab] or hrql [tiab] or hrqol [tiab]	10 163
#4	quality-adjusted life years [mh]	6 706
#5	quality of life index [tiab]	1 157
#6	quality adjusted life year* [tiab]	6 089
#7	qaly* [tw] or qald* [tw] or qale* [tw]	5 316
#8	qwb [tw]	169
#9	quality of well being [tw]	290
#10	quality of wellbeing [tw]	0
#11	hui [tw] or hui 2 [tw] or hui2 [tw] or hui 3 [tw] or hui3 [tw]	953
#12	time trade off [tw] or time tradeoff [tw] or tto [tw]	1 199
#13	utilit* [tiab]	121 795

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#14	value [tiab] or values [tiab] or cost [tiab] or costs [tiab] or health [tiab] or analys* [tiab] or index [tiab]	5 204 748
#15	#13 AND #14	58 161
#16	health state* [tw]	3 787
#17	Value of Life [mh]	5 372
#18	hye [tiab] or healthy year* equivalent* [tiab]	42
#19	standard gamble* [tiab]	670
#20	euroqol [tw] or euroquol [tw] or EQ 5D [tw] or eq5d [tw]	4 258
#21	visual analog* scale* [tw]	31 190
#22	SF-36 [tw] OR SF36 [tw] OR SF 36 [tw]	13 776
#23	short form [tw] AND health survey [tw]	5 067
#24	#22 OR #23	16 075
<u>#25</u>	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #24</u>	<u>219 537</u>
#26	Myelodysplastic Syndromes[mh]	15 894
#27	Myelodysplastic Syndrome*[tw]	14 577
#28	Dysmyelopoietic Syndrome*[tw]	55
#29	Hematopoietic Myelodysplasia*[tw]	1
#30	Hematopoietic Myelodysplasia*[tw]	635
<u>#31</u>	<u>#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30</u>	<u>19 477</u>
<u>#32</u>	<u>#25 AND #31</u>	<u>224</u>
#33	wtórne ograniczenie do artykułów opublikowanych od stycznia 2012 r. (opis w tekście)	57

Tab. 78. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia u chorych z MDS w systemie bazy EMBASE (*Embase.com*); dane na dzień 12.06.2014 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'quality of life'/exp	266 069
#2	'quality of life':ti	54 943
#3	hql:ab,ti OR hrql:ab,ti OR hrqol:ab,ti	14 196
#4	'quality of life index':ab,ti	1 471
#5	'quality adjusted life year':ab,ti OR 'quality adjusted life years':ab,ti	8 288
#6	qaly*:ab,ti OR qald*:ab,ti OR qale*:ab,ti	8 726
#7	qwb:ab,ti	193

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#8	'quality of well being':ab,ti	311
#9	'quality of wellbeing':ab,ti	12
#10	hui:ab,ti OR 'hui 2':ab,ti OR hui2:ab,ti OR 'hui 3':ab,ti OR hui3:ab,ti	2 133
#11	'time trade off':ab,ti OR 'time tradeoff':ab,ti OR 'tto':ab,ti	1 546
#12	(utilit* NEAR/2 (value OR values OR cost OR costs OR health)):ab,ti	7 716
#13	'health state':ab,ti OR 'heart states':ab,ti	3 668
#14	hye:ab,ti OR 'healthy year equivalent':ab,ti OR 'healthy years equivalent':ab,ti OR 'healthy year equivalents':ab,ti OR 'healthy years equivalents':ab,ti	98
#15	'standard gamble':ab,ti OR 'standard gambles':ab,ti	778
#16	euroqol:ab,ti OR euroquol:ab,ti OR 'eq 5d':ab,ti OR eq5d:ab,ti	6 914
#17	'visual analog scale':ab,ti OR 'visual analogue scale':ab,ti OR 'visual analog scales':ab,ti OR 'visual analogue scales':ab,ti	38 153
#18	'visual analog scale'/exp	42 344
#19	SF-36:ab,ti OR SF36:ab,ti OR 'SF 36':ab,ti	19 966
#20	'short form':ab,ti AND 'health survey':ab,ti	5 989
#21	#19 OR #20	22 554
#22	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #21</u>	<u>323 624</u>
#23	'myelodysplastic syndromes'/exp OR 'myelodysplastic syndromes'	28 795
#24	'dysmyelopoietic syndrome'	57
#25	'dysmyelopoietic syndromes'	32
#26	'hematopoietic myelodysplasia'	0
#27	'hematopoietic myelodysplasias'	0
#28	'hematopoietic myelodysplasia'	0
#29	'hematopoietic myelodysplasias'	0
#30	<u>#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29</u>	<u>28 849</u>
#31	<u>#22 AND #30</u>	<u>797</u>
#32	wtórne ograniczenie do artykułów opublikowanych od stycznia 2012 r. (opis w tekście)	196

Tab. 79. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia u chorych z MDS w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 11.06.2014 r. (Issue 6 of 12, June 2014).

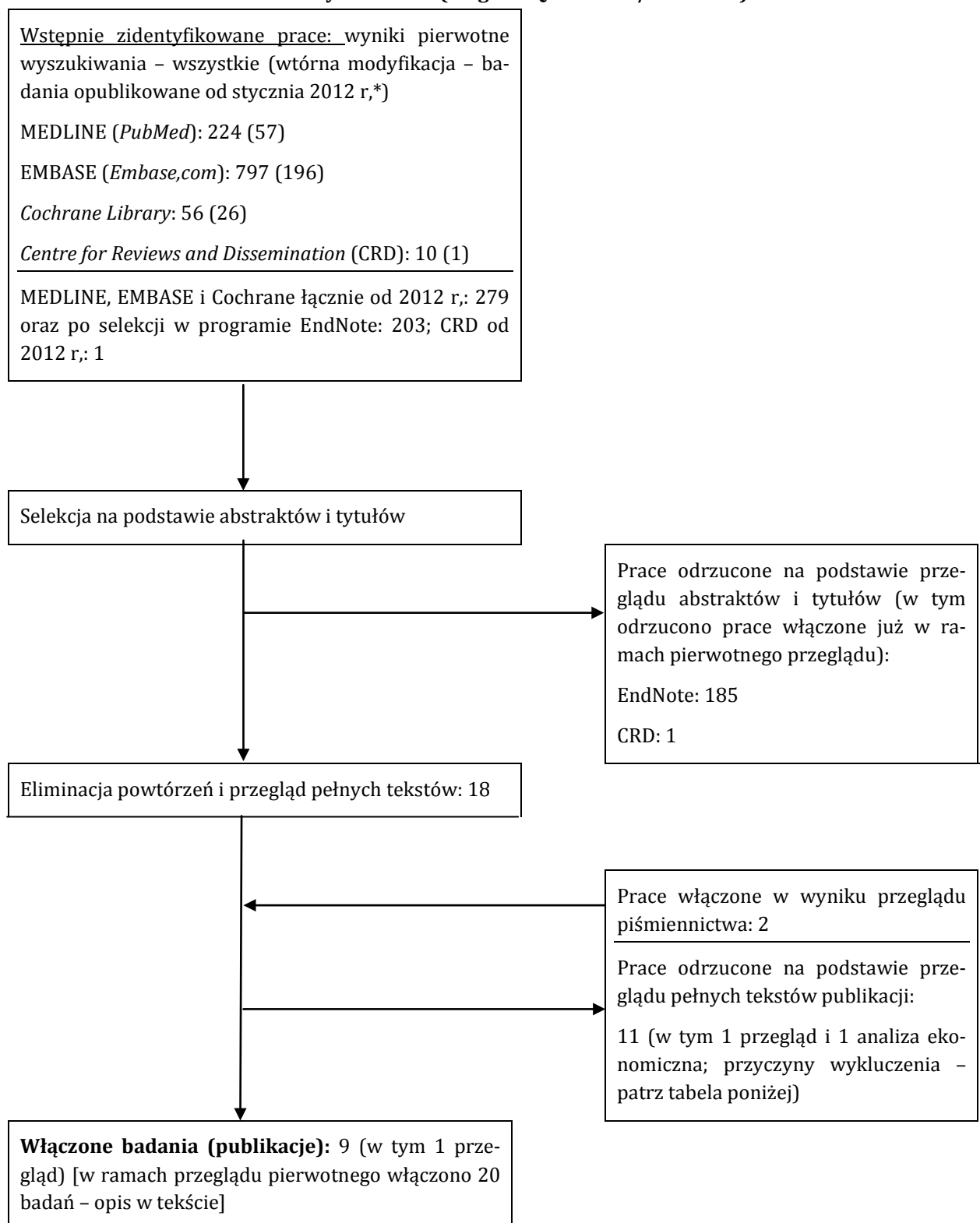
Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor Quality of life, this term only	14 780
#2	quality of life:ti	8 104
#3	(hql or hrql or hrqol):ti,ab	1 529
#4	MeSH descriptor Quality-Adjusted Life Years, this term only	3 609
#5	quality of life index:ti,ab	4 632
#6	quality adjusted life year*:ti,ab	2 366
#7	(qaly* or qald* or qale*):ti,ab	728
#8	(hui or "hui 2" or hui2 or "hui 3" or hui3):ti,ab	84
#9	(time trade off OR time tradeoff OR tto):ti,ab	186
#10	utilit* NEAR/2 value*:ti,ab	101
#11	utilit* NEAR/2 cost*:ti,ab	3 224
#12	utilit* NEAR/2 health:ti,ab	230
#13	health state*:ti,ab	7 222
#14	MeSH descriptor Value of Life, this term only	144
#15	(hye OR healthy year* equivalent*):ti,ab	288
#16	standard gamble*:ti,ab	90
#17	(euroqol or euroquol or eq5d or eq 5d):ti,ab	1 040
#18	visual analog* scale*:ti,ab	15 289
#19	(SF-36 OR SF36 OR SF 36):ti,ab	2 896
#20	(short form AND health survey):ti,ab	1 122
#21	#19 OR #20	3 410
#22	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #21</u>	<u>48 823</u>
#23	MeSH descriptor: [Myelodysplastic Syndromes] explode all trees	274
#24	myelodysplastic	647
#25	dysmyelopoietic	8
#26	hematopoetic	27
#27	hematopoietic syndrome	194
#28	hematopoietic syndromes	194
#29	<u>#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28</u>	<u>797</u>
#30	<u>#22 AND #36 AND #45</u>	<u>56</u>

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
	wtórne ograniczenie do artykułów opublikowanych od stycznia 2012 r, (opis w tekście)	26
	in Cochrane Reviews	21
	in Clinical Trials	3
	in Economic Evaluations	2

Tab. 80. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia u chorych z MDS w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 11.06.2013 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH DESCRIPTOR Myelodysplastic syndromes EXPLODE ALL TREES	37
#2	myelodysplastic	61
#3	dysmyelopoietic	0
#4	hematopoetic	1
#5	hematopoietic syndrome	0
#6	hematopoietic syndromes	0
#7	<u>(MeSH DESCRIPTOR Myelodysplastic syndromes EXPLODE ALL TREES) OR myelodysplastic OR dysmyelopoietic OR hematopoetic OR hematopoietic syndrome OR hematopoietic syndromes</u>	<u>72</u>
#8	utilit*	5 189
#9	((MeSH DESCRIPTOR Myelodysplastic syndromes EXPLODE ALL TREES) OR myelodysplastic OR dysmyelopoietic OR hematopoetic OR hematopoietic syndrome OR hematopoietic syndromes) AND utilit*	10
#10	wtórne ograniczenie do artykułów opublikowanych od stycznia 2012 r. (opis w tekście)	1

Ryc. 27. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia u chorych na MDS (diagram QUOROM⁹³/PRISMA⁹⁴).



* Ponieważ w ramach dokumentacji złożonej przez Wnioskodawcę do NICE wykonany został przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia z datą ocięcia na początku lutego 2012 r. (opis w tekście); bazę CRD przeszukano bez ograniczeń; ** tj. wykluczenie trafień bez autorów, bez abstraktów, w języku

innym niż polski, angielski, niemiecki i francuski oraz powtarzających się; # odnalezione w ramach przeglądu piśmiennictwa.

Tab. 81. Badania włączone do przeglądu systematycznego.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
przeгляд pierwotny		
1	Revicki 2013	Revicki DA1, Brandenburg NA, Muus P, Yu R, Knight R, Fenaux P. Health-related quality of life outcomes of lenalidomide in transfusion-dependent patients with Low- or Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with a chromosome 5q deletion: results from a randomized clinical trial. <i>Leuk Res.</i> 2013 Mar;37(3):259-65.
2	Buckstein 2011	Buckstein R, Alibhai SM, Lam A, Mamedov A, Zhang L, Lee C et al. The health-related quality of life of MDS patients is impaired and most predicted by transfusion dependence, hemoglobin and age. <i>Leuk Res</i> 2011;35.
3	Nilsson-Ehle 2011	Nilsson-Ehle H, Birgegard G, Samuelsson J, et al. Quality of life, physical function and MRI T2* in elderly low-risk MDS patients treated to a haemoglobin level of ≥ 120 g/L with darbepoetin alfa +/- filgrastim or erythrocyte transfusions. <i>European journal of haematology.</i> 2011; 87(3):244-52.
4	Oliva 2011	Oliva E, Latagliata R, Spiriti MAA, et al. 98 Clinically meaningful responses in low risk MDS patients with del5q treated with lenalidomide: Quality of life and cardiac changes. <i>Leukemia research.</i> 2011; 35:S37.
5	Buckstein 2009	Buckstein R, Alibhai S, Lam A, Zhang L, Mamedov A, Cheung MC, Callum J, Piliotis E, Tsiao J, Lin Y, Wells RA. Transfusion Dependence and Low Hemoglobin Have the Greatest Impact On Quality of Life (QOL) in MDS Patients - a Tertiary Care Cross Sectional and Longitudinal Study. %1st ASH Annual Meeting and Exposition: abstract 2500. https://ash.confex.com/ash/2009/webprogram/Paper22870.html [stan na 10.06.2014].
6	Kelaidi 2009	Kelaidi C, Beyne-Rauzy O, Braun T, et al. High Response Rate and Improved Exercise Capacity and Quality of Life with a New Regimen of Darbepoetin Alfa (DAR) +/-G-CSF in Lower-Risk MDS : a Phase II Study. American Society of Hematology (ASH) 51st Annual Meeting. New Orleans, LA, US. 5-8 December 2009. Abstract 3812.
7	Oliva 2009a	Oliva EN, Santini V, Antonella P, et al. Quality of Life in Myelodysplastic Syndromes and Physicians' Perception. American Society of Hematology (ASH) 51st Annual Meeting. New Orleans, US. 5-8 December 2009. Abstract 3822.
8	Oliva 2009b	Oliva EN, Latagliata R, Morabito F, et al. Lenalidomide for the Treatment of Low- and Int-1-risk MDS With del(5q): Efficacy and Quality of Life Study. American Society of Hematology (ASH) 51st Annual Meeting. New Orleans, LA, US. 5-8 December 2009. Poster 2763.
9	Oliva 2009c	Oliva E, Aloe Spiriti M, Poloni A, et al. Adaptation and changes in quality of life in patients with myelodysplastic syndrome. 10th International Symposium On Myelodysplastic Syndromes. Patras, Greece. 6-9 May 2009. Abstract.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
10	Szende 2009	Szende A, Schaefer C, Goss TF, Heptinstall K, Knight R, Lubbert M et al. Valuation of transfusion-free living in MDS: results of health utility interviews with patients. <i>Health Qual Life Outcomes</i> 2009;7:81.
11	Balleari 2006	Balleari E, Rossi E, Clavio M, et al. Erythropoietin plus granulocyte colony-stimulating factor is better than erythropoietin alone to treat anemia in low-risk myel-odysplastic syndromes: results from a randomized single-centre study. <i>Annals of hematology</i> . 2006; 85(3):174-80.
12	Goss 2006	Goss TF, Szende A, et al. Cost Effectiveness of Lenalidomide in the Treatment of Transfusion- Dependent Myelodysplastic Syndromes in the United States. <i>Cancer Control</i> 2006;13(SUPPL.):17-25.
13	Spiriti 2005	Spiriti MA, Latagliata R, Niscola P, et al. Impact of a new dosing regimen of epoetin alfa on quality of life and anemia in patients with low-risk myelodysplastic syndrome. <i>Annals of hematology</i> . 2005; 84(3):167-76.
14	Stasi 2005	Stasi R, Abruzzese E, Lanzetta G, et al. Darbepoetin alfa for the treatment of anemic patients with low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes. <i>Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO</i> . 2005; 16(12):1921-7.
15	Casadevall 2004	Casadevall N, Durieux P, Dubois S, et al. Health, economic, and quality-of-life effects of erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of myelodysplastic syndromes: a randomized, controlled trial. <i>Blood</i> . 2004; 104(2):321-7.
16	Clavio 2004	Clavio M, Nobili F, Balleari E, et al. Quality of life and brain function following high-dose recombinant human erythropoietin in low-risk myelodysplastic syndromes: a preliminary report. <i>European journal of haematology</i> . 2004; 72(2):113-20.
17	Sekeres 2004	Sekeres MA, Stone RM, Zahrieh D, et al. Decision-making and quality of life in older adults with acute myeloid leukemia or advanced myelodysplastic syndrome. <i>Leukemia</i> . 2004; 18(4):809-16.
18	Hellstrom-Lindberg 2003	Hellstrom-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. <i>Br J Haematol</i> . 2003; 120(6):1037-46.
19	Jansen 2003	Jansen AJ, Essink-Bot ML, Beckers EA, et al. Quality of life measurement in patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes. <i>Br J Haematol</i> . 2003; 121(2):270-4.
20	Kornblith 2002	Kornblith AB, Herndon JE, 2nd, Silverman LR, et al. Impact of azacytidine on the quality of life of patients with myelodysplastic syndrome treated in a randomized phase III trial: a Cancer and Leukemia Group B study. <i>J Clin Oncol</i> . 2002; 20(10):2441-52.
aktualizacja przeglądu		
21	Efficace 2013	Efficace F, Santini V, et al. Health-Related Quality of Life in Transfusion-Dependent Patients with Myelodysplastic Syndromes Treated with Deferasirox. A Multicenter Prospective Study. <i>Blood</i> 2013;122(21).

Nr	Oznaczenie	Publikacja
22	Kelaidi 2013	Kelaidi C, Beyne-Rauzy O, et al. High Response Rate and Improved Exercise Capacity and Quality of Life with a New Regimen of Darbepoetin Alfa with or without Filgrastim in Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes: A Phase II Study by the Gfm. <i>Ann Hematol</i> 2013;92(5):621-31.
23	Lucioni 2013 (przegląd)	Lucioni C, Finelli C, et al. Costs and Quality of Life in Patients with Myelodysplastic Syndromes. <i>Am J Blood Res</i> 2013;3(3):246-59.
24	Oliva 2012a	Oliva EN, Finelli C, et al. Quality of Life and Physicians' Perception in Myelodysplastic Syndromes. <i>Am J Blood Res</i> 2012;2(2):136-47.
25	Oliva 2012b	Oliva EN, Santini V, et al. Efficacy and Safety of Eltrombopag for the Treatment of Thrombocytopenia of Low and Intermediate-1 Ipsos Risk Myelodysplastic Syndromes: Interim Analysis of a Prospective, Randomized, Single-Blind, Placebo-Controlled Trial (Eqol-Mds). <i>Blood</i> 2012;120(21).
26	Oliva 2013a	Oliva EN, Latagliata R, et al. Lenalidomide in International Prognostic Scoring System Low and Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes with Del(5q): An Italian Phase II Trial of Health-Related Quality of Life, Safety and Efficacy. <i>Leuk Lymphoma</i> 2013;54(11):2458-65.
27	Oliva 2013b	Oliva EN, Nobile, F et al. Development and Validation of QoL-E(Copyright) Instrument for the Assessment of Health-Related Quality of Life in Myelodysplastic Syndromes. <i>Central European Journal of Medicine</i> 2013;8(6):835-44.
28	Porter 2012	Porter J, Bowden DK, et al. Health-Related Quality of Life, Treatment Satisfaction, Adherence and Persistence in Beta-Thalassemia and Myelodysplastic Syndrome Patients with Iron Overload Receiving Deferasirox: Results from the Epic Clinical Trial. <i>Anemia</i> 2012:297641.
29	Villegas 2011*	Villegas A, Arrizabalaga B, Fernández-Lago C, Castro M, Mayans JR, González-Porrás JR, Duarte RF, Remacha AF, Luño E, Gasquet JA. Darbepoetin alfa for anemia in patients with low or intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes and positive predictive factors of response. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2011 May;27(5):951-60.

* publikacja odnaleziona w wyniku przeglądu piśmiennictwa,

Tab. 82. Spis badań wykluczonych,

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
aktualizacja przeglądu		
1, 2, 3	Steensma DP1, Komrokji RS, Stone RM, List AF, Garcia-Manero G, Huber JM, Dennison B, Sekeres MA. Disparity in perceptions of disease characteristics, treatment effectiveness, and factors influencing treatment adherence between physicians and patients with myelodysplastic syndromes. <i>Cancer.</i> 2014 Jun 1;120(11):1670-6.* Steensma, D. P., R. S. Komrokji, et al. (2012). Disparity in Perceptions of Disease, Treatment Effectiveness and Treatment Adherence between Physicians and Patients with Myelodysplastic Syndromes (Mds). <i>Blood</i> 120(21). [abstrakt konferencyjny] Steensma, D. P., R. M. Stone, et al. (2013). Differences in Percep-	w badaniu nie oceniono QoL za pomocą kwestionariusza, a jedynie zbadano opinie, czy określona terapia może poprawić jakość życia

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	tions of Disease and Treatment Effectiveness and Adherence between Physicians and Patients with Myelodysplastic Syndromes (Mds). Blood 122(21). [abstrakt konferencyjny]	
4, 5, 6, 7, 8	Castelli R, Deliliers GL, et al. Biosimilar Epoetin in Elderly Patients with Low-Risk Myelodysplastic Syndromes Improves Anemia, Quality of Life, and Brain Function. Ann Hematol.. 2014. Estcourt LJ, Pinchon D, et al. Does Bleeding Affect Patient-Reported Outcome Measures in Patients with Myelodysplasia or Hematologic Malignancies: A Systematic Review. Transfusion 2014;54(4):1166-79. Niscola P, Tendas A, et al. Transfusions at Home in Patients with Myelodysplastic Syndromes. Leuk Res 2012;36(6):684-8. Pashos CL, Grinblatt DL, et al. Variation in Health-Related Quality of Life Associated with Changes in Transfusion Status of Patients with Myelodysplastic Syndromes across Six Months of Treatment with Azacitidine. Value in Health 2012;15(4):A109. Thomas ML. The Impact of Myelodysplastic Syndromes on Quality of Life: Lessons Learned from 70 Voices. J Support Oncol 2012;10(1):37-44.	brak wyników liczbowych
9	Deschler B, Ihorst G, et al. Parameters Detected by Geriatric and Quality of Life Assessment in 195 Older Patients with Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia Are Highly Predictive for Outcome. Haematologica 2013; 98(2): 208-16.	przeważająca część chorych miała MDS o pośrednim-2 lub wysokim ryzyku
10	Gidwani R, Khan ZM, et al. A Cost-Effectiveness Analysis of Using Azacitidine Vs. Decitabine in Treating Patients with Myelodysplastic Syndromes. J Med Econ 2012;15(1):145-54.	analiza ekonomiczna dotycząca głównie chorych z MDS o pośrednim-2 lub wysokim ryzyku**
11	Chang, G., M. E. Meadows, et al. Cognitive and Other Predictors of Change in Quality of Life One-Year after Treatment for Chronic Myelogenous Leukemia or Myelodysplastic Syndrome. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2014.	brak oddzielnych wyników dla chorych z MDS

* publikacja odnaleziona w wyniku przeglądu piśmiennictwa; ** co więcej użyteczności dla MDS oparto na włączonej analizie ekonomicznej dla lenalidomidu – Goss 2006.

Aneks 3. Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ³⁰

Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1 Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
a) analizę podstawową,	3.1, 3.2, 3.5.1, 3.5.2	tak
b) analizę wrażliwości,	3.3, 3.4, 3.5.3	tak
c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	2.7.1	tak
2 Czy analiza podstawowa, zawiera:		
zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	3.1, 3.2, 3.3	tak
oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	3.1, 3.2, 3.3	tak
oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	3.1, 3.2, 3.3	tak
oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	3.1, 3.2, 3.3	tak
oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b,	-	nie dotyczy
oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości prognozy,	3.5	tak
zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	2.5.5	tak
wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	2.5.5	tak
dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	-	dołączony

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	-	nie dotyczy
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	-	nie dotyczy
5	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania,		
	Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia,	-	nie dotyczy
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	-	nie dotyczy
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt,14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt, 14b?	-	nie dotyczy

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	2.5.5, 3	dodatkowo w analizie wrażliwości badano alternatywne wartości dyskontowania
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	2.7.2	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	2.5.5, 2.8	tak
	uzasadnienie zakresów zmienności,	2.5.5, 2.8	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	3.3, 3.4	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	3.1, 3.3, 3.4, 3.5	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	3.2, 3.3, 3.4, 3.5	tak
11	Czy oszacowania z pkt, 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	2.3	tak - horyzont dożywotni
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu?	Aneks 1. Przegląd dowodów ekonomicznych, Aneks 2. Przegląd systematyczny badań użyteczności	tak
Ogólne adnotacje			
13	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 jednoznacznie identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	tak

Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	w tekście	tak

<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
---	-------------------	---

Spis tabel

[REDACTED]	17
[REDACTED]	19
[REDACTED]	28
[REDACTED]	30
[REDACTED]	30
[REDACTED]	31
[REDACTED]	31
[REDACTED]	32
[REDACTED]	34
[REDACTED]	35
[REDACTED]	36
[REDACTED]	36
[REDACTED]	37
[REDACTED]	37
[REDACTED]	38
[REDACTED]	41
[REDACTED]	43
[REDACTED]	43
[REDACTED]	44
[REDACTED]	44
[REDACTED]	48
[REDACTED]	50
[REDACTED]	51
[REDACTED]	52
[REDACTED]	53
[REDACTED]	54
[REDACTED]	54
[REDACTED]	55

[REDACTED]	56
[REDACTED]	58
[REDACTED]	59
[REDACTED]	59
[REDACTED]	60
[REDACTED]	60
[REDACTED]	61
[REDACTED]	61
[REDACTED]	63
[REDACTED]	65
[REDACTED]	66
[REDACTED]	66
[REDACTED]	67
Tab. 42. Założenia [REDACTED]	68
Tab. 43. Parametry i rozkłady użyte w analizie podstawowej,	69
Tab. 44. Zidentyfikowane badania dotyczące HRQL,	85
Tab. 45. Parametry badane w ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości,	91
Tab. 46. Zmiana wszystkich kosztów poza kosztem lenalidomidu w ramach deterministycznej analizy wrażliwości	93
[REDACTED]	95
[REDACTED]	96
[REDACTED]	97
[REDACTED]	98
[REDACTED]	99
[REDACTED]	100
[REDACTED]	101
[REDACTED]	102
[REDACTED]	103
[REDACTED]	105
[REDACTED]	107
[REDACTED]	110
[REDACTED]	112

[Redacted]	119
[Redacted]	119
[Redacted]	120
[Redacted]	120
[Redacted]	121
[Redacted]	122
[Redacted]	124
[Redacted]	125
[Redacted]	139

Tab. 69. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lenalidomidu w systemie bazy MEDLINE (<i>PubMed</i>); dane na dzień 11.06.2014 r.....	140
Tab. 70. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lenalidomidu w systemie bazy EMBASE (<i>Embase.com</i>); dane na dzień 11.06.2014 r.....	141
Tab. 71. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lenalidomidu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 11.06.2014 r, (<i>Issue 6 of 12, June 2014</i>).....	141
Tab. 72. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lenalidomidu w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 11.06.2014 r.....	142
Tab. 73. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lenalidomidu w systemie bazy <i>Cost-effectiveness Analysis Registry</i> ; dane na dzień 11.06.2014 r.....	142
Tab. 74. Badania włączone do przeglądu systematycznego.....	144
Tab. 75. Spis badań wykluczonych.	144
Tab. 76. Strategia wyszukiwania badań dotyczących HRQL u chorych z MDS przeprowadzonego 06.02.2012.....	146
Tab. 77. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia u chorych z MDS w systemie bazy MEDLINE (<i>PubMed</i>); dane na dzień 11.06.2014 r.	149
Tab. 78. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia u chorych z MDS w systemie bazy EMBASE (<i>Embase.com</i>); dane na dzień 12.06.2014 r.....	150
Tab. 79. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia u chorych z MDS w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 11.06.2014 r. (<i>Issue 6 of 12, June 2014</i>).....	152

Tab. 80. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia u chorych z MDS w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 11.06.2013 r.....	153
Tab. 81. Badania włączone do przeglądu systematycznego.....	155
Tab. 82. Spis badań wykluczonych,	157

Spis rycin

[Redacted]	27
[Redacted]	34
[Redacted]	39
[Redacted]	39
[Redacted]	40
[Redacted]	41
[Redacted]	42
[Redacted]	44
[Redacted]	96
[Redacted]	97
[Redacted]	99
[Redacted]	101
[Redacted]	103
[Redacted]	106
[Redacted]	108
[Redacted]	111
[Redacted]	113
[Redacted]	114
[Redacted]	115
[Redacted]	115
[Redacted]	116
[Redacted]	117

[Redacted]	117
[Redacted]	118
[Redacted]	118

Ryc. 26. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla lenalidomidu (diagram QUOROM/PRISMA).....	143
--	-----

Ryc. 27. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia u chorych na MDS (diagram QUOROM/PRISMA)	154
---	-----

Piśmiennictwo

¹ Public summary of opinion on orphan designation 3-(4'-aminoisindoline-1'-one)-1-piperidine-2,6-dione for the treatment of myelodysplastic syndromes. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500005401.pdf [dostęp 15.04.2014 r.].

² Edlin R, Connock M, Round J, Tubeuf S, Fry-Smith A, Greenheld W, Hyde C. Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome, chronic myelomonocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia. A Single Technology Appraisal. West Midlands Health Technology Assessment Collaboration.2009.

³ Dwilewicz-Rrojczek J. Zespoły mielodysplastyczne [w:] Szczeklik A (red). Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. 2013.

⁴ Takatoku M, Uchiyama T, Okamoto S, et al. Retrospective nationwide survey of Japanese patients with transfusion-dependent MDS and aplastic anemia highlights the negative impact of iron overload on morbidity/mortality. *European journal of haematology*. 2007; 78(6):487-94.

⁵ Azacytydyna (Vidaza®) w leczeniu pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, Raport Nr: AOTM-OT-0390, marzec 2011; http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-23-2011-azacytydyna/OT_0390_Vidaza_MDS.pdf [dostęp 08.05.2014 r.].

⁶ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 99/2011 z dnia 21 listopada 2011 r. w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne” http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-99-2011-zespoły_mielodysplastyczne/Stanowisko_RK_AOTM_99_2011_Revlimid_MDS-MPD.pdf [dostęp 08.05.2014 r.]

⁷ Dwilewicz-Trojczek J, Madry K, Wiater E, Mital A, Sikorska A, Obara A, Nita E, Szmigielska A, Biedron M, Mendrek W, Kolkowska A, Zalewska M. P002 Epidemiological characteristics of MDS in Poland in 2008. *Leukemia Research* 33:S59 (2009).

⁸ Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 roku. <http://nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4911> [dostęp 01.08.2014 r.].

⁹ Social Value Judgements: principles for the development of NICE guidance.2008 <http://www.nice.org.uk/proxy/?sourceUrl=http%3A%2F%2Fwww.nice.org.uk%2Faboutnice%2Fhowwework%2Fsocialvaluejudgements%2Fsocialvaluejudgements.jsp> [dostęp 01.08.2014 r.].

¹⁰ Opinia Rady Przejrzystości nr 19/2013 z dnia 04 lutego 2013 r. w sprawie zakresu programu lekowego „Leczenie choroby Gaucher’a (ICD-10 E 75)” http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/132/ORP/U_4_57_130204_opnia_19_prog_zdrowotny_ch_Gauche.pdf [dostęp 01.08.2014 r.].

- ¹¹ Gattermann N. Overview of guidelines on iron chelation therapy in patients with myelodysplastic syndromes and transfusional iron overload. *Int J Hematol.* 2008; 88(1):24-9.
- ¹² Park S, Grabar S, Kelaidi C, et al. Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience. *Blood.* 2008; 111(2):574-82.
- ¹³ Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego w Nowotworach Złośliwych 2013 rok. Tom II. Krzakowski M, Warzocha K (red). Gdańsk 2013. Dwilewicz-Trojaczek J. Zespoły mielodysplastyczne.
- ¹⁴ Oliva EN, Dimitrov BD, Benedetto F, et al. Hemoglobin level threshold for cardiac remodeling and quality of life in myelodysplastic syndrome. *Leukemia research.* 2005; 29(10):1217-9.
- ¹⁵ Balducci L. Transfusion independence in patients with myelodysplastic syndromes: impact on outcomes and quality of life. *Cancer-Am Cancer Soc.* 2006; 106(10):2087-94.
- ¹⁶ Cazzola M, Anderson JE, Ganser A, et al. A patient-oriented approach to treatment of myelodysplastic syndromes. *Haematologica.* 1998; 83(10):910-35.
- ¹⁷ Gupta R, Abdalla SH and Bain BJ. Thrombocytosis with sideroblastic erythropoiesis: a mixed myeloproliferative myelodysplastic syndrome. *Leuk Lymphoma.* 1999; 34(5-6):615-9.
- ¹⁸ Della Porta MG, Malcovati L, Strupp C, et al. Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica.* 2011; 96(3):441-9.
- ¹⁹ Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, Beyne-Rauzy O, Mufti G, Mittelman M, Muus P, Te Boekhorst P, Sanz G, Del Cañizo C, Guerci-Bresler A, Nilsson L, Platzbecker U, Lübbert M, Quesnel B, Cazzola M, Ganser A, Bowen D, Schlegelberger B, Aul C, Knight R, Francis J, Fu T, Hellström-Lindberg E; MDS-004 Lenalidomide del5q Study Group. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood.* 2011 Oct 6;118(14):3765-76.
- ²⁰ Giagounidis A, Mufti G, Mittelman M, Sanz G, Platzbecker U, Muus P, Selleslag D, Beyne-Rauzy O, Te Boekhorst P, Del Cañizo C, Guerci-Bresler A, Nilsson L, Lübbert M, Quesnel B, Ganser A, Bowen D, Schlegelberger B, Göhring G, Fu T, Benettaib B, Hellström-Lindberg E, Fenaux P. Outcomes in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with isolated deletion 5q treated with lenalidomide: a subset analysis from the MDS-004 study. *Eur J Haematol.* 2014 May 10.
- ²¹ European Medicines Agency. Revlimid: Variation Assessment Report. 2013. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000717/WC500146340.pdf. Accessed: August 2013.
- ²² Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia> [dostęp 27.06.2014 r.].

²³ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009.

http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf
[dostęp 15.04.2014 r.].

²⁴ EMA. Charakterystyka Produktu Leczniczego Revlimid®.

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000717/WC500056018.pdf [stan na 25.04.2014 r.].

²⁵ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 18/2012 z dnia 16 marca 2012 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych/zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne”.

http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-18-2012-Revlimid/Stanowisko_RP_AOTM_18_2012_Revlimid_zesp_mielodysplastyczne.pdf [dostęp 14.05.2014 r.].

²⁶ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rekomendacja nr 11/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 16 kwietnia 2012 r. w sprawie usunięcia świadczenia „podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne”, z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-18-2012-Revlimid/RP_11_2012_Revlimid.pdf [dostęp 08.05.2014 r.].

²⁷ PBAC. Lenalidomide, capsules, 5 mg and 10 mg, Revlimid® - March 2013. Public Summary Document. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-03/lenalidomide-psd-03-2013.pdf> [dostęp 09.05.2014 r.].

²⁸ PBAC Outcomes and Public Summary Documents. Lenalidomide, capsules, 5 mg and 10 mg, Revlimid® - March 2011.

[http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/465C19AD62D2B881CA257BF0001C96B9/\\$File/lenalidomide%20REVLIMID%20Celgene%206-4%202011-03%20PSD%20FINAL.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/465C19AD62D2B881CA257BF0001C96B9/$File/lenalidomide%20REVLIMID%20Celgene%206-4%202011-03%20PSD%20FINAL.pdf) [dostęp 15.05.2014 r.]

²⁹ List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, Feldman E, Powell B, Greenberg P, Thomas D, Stone R, Reeder C, Wride K, Patin J, Schmidt M, Zeldis J, Knight R; Myelodysplastic Syndrome-003 Study Investigators. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med.* 2006 Oct 5;355(14):1456-65.

³⁰ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf [stan na 20.06.2014 r.].

³¹ Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego w Nowotworach Złośliwych 2013 rok. Tom II. Krzakowski M, Warzocha K (red). Gdańsk 2013. Dwilewicz-Trojaczek J. Zespoły mielodysplastyczne.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

³⁸ National Institute for Health and Clinical Excellence. Lenalidomide for the treatment of myelodysplastic syndromes associated myelodysplastic syndromes associated with deletion 5q cytogenetic abnormality. Single Technology Appraisal. 2013:p.112.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

⁵⁷ Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o umowach. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483> [stan na 20.06.2014].

[REDACTED]

⁵⁹ Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych. <http://www.nfz.gov.pl/> [stan na 30.06.2014].

⁶⁰ Indeks leków MP. <http://indeks.mp.pl/leki/subst.html?id=4552> [stan na 20.06.2014 r.].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

⁶⁷ NFZ. Informator o umowach. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483> [stan na 20.06. 2014].

[REDACTED]

⁶⁹ Riemsma R, Al M, Blommestein H, Deshpande S, Ryder S, Worthy G, Noake C, Armstrong N, Severens JL, Kleijnen J. Lenalidomide for the treatment of myelodysplastic syndromes associated with deletion 5q cytogenetic abnormality: a Single Technology Appraisal. York: Kleijnen Systematic Reviews Ltd, 2013.

⁷⁰ NICE. Myelodysplastic syndrome (deletion 5q) - lenalidomide: appraisal consultation document 2. <http://guidance.nice.org.uk/TAG/291/Consultation/DraftGuidance> [dostęp 22.05.2014 r.]

⁷¹ Revicki DA, Brandenburg NA, Muus P, Yu R, Knight R, Fenaux P. Health-related quality of life outcomes of lenalidomide in transfusion-dependent patients with Low- or Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with a chromosome 5q deletion: results from a randomized clinical trial. *Leuk Res.* 2013 Mar;37(3):259-65.

⁷² Buckstein R, Alibhai SM, Lam A, Mamedov A, Zhang L, Lee C et al. The health-related quality of life of MDS patients is impaired and most predicted by transfusion dependence, hemoglobin and age. *Leuk Res* 2011;35.

⁷³ Nilsson-Ehle H, Birgegard G, Samuelsson J, et al. Quality of life, physical function and MRI T2* in elderly low-risk MDS patients treated to a haemoglobin level of ≥ 120 g/L with darbepoetin alfa +/- filgrastim or erythrocyte transfusions. *European journal of haematology.* 2011; 87(3):244-52.

⁷⁴ Oliva E, Latagliata R, Spiriti MAA, et al. 98 Clinically meaningful responses in low risk MDS patients with del5q treated with lenalidomide: Quality of life and cardiac changes. *Leukemia research.* 2011;35:S37.

⁷⁵ Buckstein R, Alibhai S, Lam A, Zhang L, Cheung M, Callum J, Wells R. Hemoglobin has the greatest impact on Quality Of Life (QOL) in MDS patients -a tertiary care cross sectional and longitudinal study. *Leukemia Research* 2009;33(1):S111-2.

⁷⁶ Kelaidi C, Beyne-Rauzy O, Braun T, et al. High Response Rate and Improved Exercise Capacity and Quality of Life with a New Regimen of Darbepoetin Alfa (DAR) +/-G-CSF in Lower-Risk MDS : a Phase II Study. American Society of Hematology (ASH) 51st Annual Meeting. New Orleans, LA, US. 5-8 December 2009. Abstract 3812.

⁷⁷ Oliva EN, Santini V, Antonella P, et al. Quality of Life in Myelodysplastic Syndromes and Physicians' Perception. American Society of Hematology (ASH) 51st Annual Meeting. New Orleans, US. 5-8 December 2009. Abstract 3822.

⁷⁸ Oliva EN, Latagliata R, Morabito F, et al. Lenalidomide for the Treatment of Low- and Int-1-risk MDS With del(5q): Efficacy and Quality of Life Study. American Society of Hematology (ASH) 51st Annual Meeting. New Orleans, LA, US. 5-8 December 2009. Poster 2763.

⁷⁹ Oliva E, Aloe Spiriti M, Poloni A, et al. Adaptation and changes in quality of life in patients with myelodysplastic syndrome. 10th International Symposium On Myelodysplastic Syndromes. Patras, Greece. 6-9 May 2009. Abstract.

- ⁸⁰ Szende A, Schaefer C, Goss TF, Heptinstall K, Knight R, Lubbert M et al. Valuation of transfusion-free living in MDS: results of health utility interviews with patients. *Health Qual Life Outcomes* 2009;7:81.
- ⁸¹ Balleari E, Rossi E, Clavio M, et al. Erythropoietin plus granulocyte colony-stimulating factor is better than erythropoietin alone to treat anemia in low-risk myelodysplastic syndromes: results from a randomized single-centre study. *Annals of hematology*. 2006; 85(3):174-80
- ⁸² Goss TF, Szende A, Schaefer C, Totten PJ, Knight R, Jadersten M et al. Cost effectiveness of lenalidomide in the treatment of transfusion-dependent myelodysplastic syndromes in the United States. *Cancer Control* 2006;13 Suppl:17-25.
- ⁸³ Spiriti MA, Latagliata R, Niscola P, et al. Impact of a new dosing regimen of epoetin alfa on quality of life and anemia in patients with low-risk myelodysplastic syndrome. *Annals of hematology*. 2005; 84(3):167-76.
- ⁸⁴ Stasi R, Abruzzese E, Lanzetta G, et al. Darbepoetin alfa for the treatment of anemic patients with low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2005; 16(12):1921-7.
- ⁸⁵ Casadevall N, Durieux P, Dubois S, et al. Health, economic, and quality-of-life effects of erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of myelodysplastic syndromes: a randomized, controlled trial. *Blood*. 2004; 104(2):321-7.
- ⁸⁶ Clavio M, Nobili F, Balleari E, et al. Quality of life and brain function following high-dose recombinant human erythropoietin in low-risk myelodysplastic syndromes: a preliminary report. *European journal of haematology*. 2004; 72(2):113-20
- ⁸⁷ Sekeres MA, Stone RM, Zahrieh D, et al. Decision-making and quality of life in older adults with acute myeloid leukemia or advanced myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2004; 18(4):809-16.
- ⁸⁸ Hellstrom-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *Br J Haematol*. 2003; 120(6):1037-46.
- ⁸⁹ Jansen AJ, Essink-Bot ML, Beckers EA, et al. Quality of life measurement in patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 2003; 121(2):270-4.
- ⁹⁰ Kornblith AB, Herndon JE, 2nd, Silverman LR, et al. Impact of azacytidine on the quality of life of patients with myelodysplastic syndrome treated in a randomized phase III trial: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol*. 2002; 20(10):2441-52.
- ⁹¹ Szczeklik A (red). *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*. 2013.
- ⁹² Informacja w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość; <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=677> [stan na 20.06.2014 r.].
- ⁹³ Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet* 1999; 354:1896-900.

⁹⁴ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Medicine 2009; 6(7): e1000097.