

Analiza Ekonomiczna

Reblozyl[®] (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji
z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. [REDACTED]
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Bristol-Myers Squibb Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 23 września 2024 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	9
ANALIZA EKONOMICZNA	14
1 Cel analizy.....	15
2 Problem decyzyjny	15
2.1 Populacja	16
2.2 Oceniana interwencja.....	17
2.3 Komparatory.....	17
2.4 Efekty zdrowotne.....	20
2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Reblozyl i wnioskowane warunki objęcia refundacją	21
3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	23
3.1 Metodyka.....	23
3.1.1 Cel	23
3.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych	23
3.1.3 Źródła danych wtórnych.....	23
3.1.4 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych	24
3.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	24
3.3 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA.....	25
4 Metodyka analizy ekonomicznej	29
4.1 Strategia analityczna.....	29
4.2 Perspektywa analizy.....	32
4.3 Horyzont czasowy	32
4.4 Długość cyklu modelu	32
4.5 Dyskontowanie	32
4.6 Struktura modelu ekonomicznego.....	33
4.7 Parametry kliniczne modelu	35
4.7.1 Charakterystyka populacji docelowej.....	36
4.7.2 Odpowiedź na leczenie	36
4.7.3 Czas do rozpoczęcia drugiej i kolejnej linii leczenia.....	37
4.7.4 Zaostrenie choroby do HrMDS lub AML	39

4.7.5	Przeżycie całkowite (OS).....	40
4.7.6	Zdarzenia niepożądane (AE).....	45
4.8	Użyteczności stanów zdrowia (CUA).....	46
4.8.1	Przegląd systematyczny użyteczności	46
4.8.2	Jakość życia pacjentów w badaniu <i>COMMANDS</i>	54
4.8.3	Użyteczności przyjęte w analizie podstawowej.....	54
4.8.4	Obniżenie użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs)	56
5	Analiza kosztów	56
5.1	Koszty jednostkowe substancji czynnych.....	58
5.2	Zużycie leków i koszt cyklu leczenia.....	60
5.3	Koszty podania leczenia	61
5.4	Koszty przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (KKCz)	62
5.5	Koszty leczenia chelatami żelaza (ICT)	65
5.6	Koszty leczenia AML i HrMDS	66
5.7	Koszty diagnostyki i monitorowania	68
5.8	Dalsze linie leczenia	73
5.9	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	74
5.10	Koszty opieki końca życia.....	75
6	Walidacja modelu.....	76
6.1	Walidacja wewnętrzna modelu	76
6.2	Walidacja konwergencji.....	77
6.2.1	Walidacja zewnętrzna	77
7	Zestawienie parametrów modelu	78
7.1	Analiza podstawowa	78
7.2	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	81
7.2.1	Jednokierunkowa analiza wrażliwości	81
7.2.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	83
7.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	85
8	Wyniki analizy podstawowej	86
8.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych.....	87
8.1.1	Analiza inkrementalna – z uwzględnieniem RSS.....	89
8.1.1	Analiza inkrementalna – bez uwzględnienia RSS.....	90
8.2	Wyniki analizy progowej.....	90

9	Wyniki analizy wrażliwości	91
9.1	Deterministyczna analiza wrażliwości (LUS vs EPA)	92
9.1	Deterministyczna analiza wrażliwości (LUS vs DAR).....	106
9.2	Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA).....	121
9.2.1	Luspatercept vs epoetyna alfa	121
9.2.2	Luspatercept vs darbepoetyna alfa	124
9.2.1	Zbiorcze porównanie analizy probabilistycznej	127
10	Ograniczenia analizy	130
11	Dyskusja	132
12	Wnioski końcowe	134
13	Załączniki.....	136
13.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	136
13.2	Tablice trwania życia	137
13.3	Dane z postępowań przetargowych wykorzystanych w oszacowaniach kosztów	139
13.4	Modelowanie parametrów klinicznych w podgrupie MDS RS+	141
13.4.1	Czas do rozpoczęcia drugiej i kolejnej linii leczenia.....	141
13.4.1	Przeżycie całkowite (OS)	144
13.5	Kwestionariusz walidacji wewnętrznej modelu	148
	Spis Tabel	149
	Spis Wykresów	152
	Piśmiennictwo	154

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AIC	Kryterium informacyjne Akaike (z ang. <i>Akaike Information Criterion</i>)
AKL	Analiza kliniczna
alloHCT	Allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych (ang. <i>Allogeneic hematopoietic cell transplantation</i>)
AML	Ostra białaczka szpikowa (ang. <i>Acute Myeloblastic Leukemia</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AW	Analiza wrażliwości
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
bd.	Brak danych
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (z ang. <i>Bayesian Information Criterion</i>)
BSC	najlepsza opieka wspomagająca (ang. <i>best supportive care</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CCA	Analiza kosztów-konsekwencji (ang. <i>cost-consequence analysis</i>)
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CMML	Przewlekła białaczka mielomonocytoza (ang. <i>chronic myelomonocytic leukemia</i>)
CPI	wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (z ang. <i>Consumer Price Index</i>)
DAR	darbepoetyna alfa
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPA	epoetyna alfa
EPO	erytropoetyna
ESA	leki stymulujące erythropoezę (ang. <i>erythropoiesis stimulating agents</i>)
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
Hb	hemoglobina
HI-E	odpowiedź czerwono krwinkowa (HI-E, ang. <i>haematological improvment erythorid response</i>)
HMA	<i>Hypomethylating agents</i>
HrMDS	Zespoły mielodysplastyczne o ryzyku wysokim (ang. <i>higher-risk myelodysplastic syndrome</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HSCT	Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>hematopoietic stem cells transplantation</i>)

HTA	Ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
HTB	Wysokie obciążenie z powodu przetoczeń (ang. <i>high transfusion burden</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (z ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICT	Terapia chelatami żelaza (ang. <i>iron chelation therapy</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IPSS	<i>International Prognostic Scoring System</i>
IPSS-R	<i>revised IPSS</i>
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
ITB	Średnie obciążenie z powodu przetoczeń (ang. <i>interim transfusion burden</i>)
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
IWG	<i>International Working Group</i>
JGP	Jednorodne grupy pacjentów
KKCz	koncentrat krwinek czerwonych
KKP	koncentrat krwi pełnej
KM	Krzywa Kaplana-Meiera
LTB	Niskie obciążenie z powodu przetoczeń (ang. <i>low transfusion burden</i>)
LUS	luspatercept
LY	Lata życia (z ang. <i>Life Years</i>)
MDS	zespoły mielodysplastyczne (ang. <i>myelodysplastic syndromes</i>)
MDS RS-	Chorzy z niedokrwistością z powodu zespołów mielodysplastycznych, z brakiem obecności pierścieniowatych syderoblastów
MDS RS+	Chorzy z niedokrwistością z powodu zespołów mielodysplastycznych, z potwierdzoną obecnością pierścieniowatych syderoblastów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
p	Współczynnik istotności statystycznej
p.p.	Punkt procentowy
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PPP	Perspektywa płatnika publicznego
PPP+P	Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta (świadczeniobiorcy)
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (z ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i>)

PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RBC-TD	zależność od przetoczeń KKCz (ang. <i>red blood cel transfusion dependence</i>)
RBC-TI	niezależność od przetoczeń KKCz (ang. <i>red blood cel transfusion independence</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RS-	pacjenci z brakiem obecności pierścieniowatych syderoblastów
RS+	pacjenci z obecnością pierścieniowatych syderoblastów
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z and. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
TB	Obciążenie z powodu przetoczeń (ang. <i>Transfusion burden</i>)
TD	Zależność od przetoczeń (ang. <i>Transfusion dependent</i>)
TI	Niezależność od przetoczeń (ang. <i>Transfusion independent</i>)
TTD	Czas do zakończenia leczenia (z ang. <i>Time To Discontinuation</i>)
VBA	<i>Visual Basic Application</i>
VLTB	Bardzo niskie obciążenie z powodu przetoczeń (ang. <i>very low transfusion burden</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania luspaterceptu (produkt leczniczy Reblozyl) stosowanego u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od przetoczeń z powodu zespołów mielodysplastycznych (ang. *myelodysplastic syndromes*, MDS) o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim, w związku z rozszerzeniem wskazań w programie lekowym i objęciem refundacją chorych nieleczonych lekami stymulującymi erytropoezę (ESA) oraz chorych, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na ESA, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, bez pierścieniowatych syderoblastów.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Bristol-Myers Squibb Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Reblozyl (luspatercept), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg (kod GTIN: 07640133688244),
- Reblozyl (luspatercept), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 75 mg (kod GTIN: 07640133688251),

w ramach proponowanego programu lekowego B.142. „Leczenie dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z towarzyszącą niedokrwistością zależną od transfuzji (ICD-10: D46.0, D46.1)”.

Metodyka

W analizie wykorzystano globalny model farmakoekonomiczny, skonstruowany w programie Microsoft Excel®, udostępniony przez Wnioskodawcę z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich. W modelu zdefiniowano stany zdrowotne opisujące przebieg niedokrwistości z powodu zespołów mielodysplastycznych [odpowiedź na pierwszą linię leczenia, brak odpowiedzi na pierwszą linię leczenia, druga linia leczenia pacjentów z odpowiedzią na leczenie w ramach pierwszej linii leczenia, druga linia leczenia pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie w ramach pierwszej linii leczenia, progresja choroby do zespołów mielodysplastycznych o wysokim ryzyku (HrMDS), progresja choroby do ostrej białaczki szpikowej (AML), zgon].

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego (*APD Reblozyl 2024*), wykorzystując schemat PICO (populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe).

Populację docelową (P) analizy stanowili dorośli chorzy z niedokrwistością zależną od przetoczeń z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim.

Rozważana populacja jest zgodna z wnioskowanym programem lekowym, jak również populacją rejestracyjnego badania klinicznego RCT III fazy *COMMANDS*, porównującego luspatercept oraz epoetynę alfa.

Ocenianą interwencją (I) stanowi zastosowanie luspaterceptu (LUS) w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim, według schematu opisanego we wnioskowanym programie lekowym.

Jako komparatory (C) dla wnioskowanej interwencji przyjęto terapie epoetyną alfa (EPA) i darbepoetyną alfa (DAR).

W modelu uwzględniono następujące punkty końcowe (O): odpowiedź na leczenie, czas do rozpoczęcia drugiej linii leczenia, czas przeżycia całkowitego i jakość życia (mierzoną za pomocą użyteczności stanów zdrowia).

Analizę wykonano techniką kosztów-użyteczności (CUA) przy wykorzystaniu modelu elektro-nicznego o strukturze modelu Markowa. Miarę efektu zdrowotnego stanowiły lata życia skorygowane o jakość (QALY). Dodatkowym efektem zdrowotnym, przyjętym w ramach analizy kosztów-efektywności, stanowiły zyskane lata życia (LY).

Kluczowe dane dotyczące skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa schematów LUS i EPA pochodziły z badania klinicznego III fazy z randomizacją *COMMANDS*, w którym dokonano bezpośredniego porównania (w formule *head-to-head*) wnioskowanej interwencji i uwzględnionego w analizie komparatora, co pozwala na wiarygodne zestawienie ze sobą tych strategii leczenia. W związku z brakiem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z darbepoetyną alfa (zob. *AKL Reblozyl 2024*) w analizie przyjęto założenie o jednakowej skuteczności schematów EPA i DAR.

Modelowanie przeżycia całkowitego i czasu do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia przeprowadzono poprzez modelowanie parametrycznych modeli: Weibulla, log-logistyczny, wykładniczy, Gompertza, uogólniony gamma, gamma i log-normalny do indywidualnych danych z poziomu pacjenta z badania *COMMANDS*, na podstawie których obliczono prawdopodobieństwo przejścia między stanami. Modelowanie pozostałych parametrów związanych z przetoczeniami KKCz

czy dalszymi liniami leczenia oparto o dane z badania *MEDALIST*.

W modelu przyjęto horyzont dożywności (obejmujący 26 lat od rozpoczęcia leczenia). Analizę podstawową wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Ze względu na minimalne koszty ponoszone przez pacjenta odstąpiono od przeprowadzenia dodatkowego porównania z perspektywy wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika.

Kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia, comiesięczne raporty Departamentu Gospodarki Lekami o średnim koszcie rozliczenia wybranych substancji czynnych oraz odnalezionych danych przetargowych. W analizie uwzględniono koszty nabycia i podania leków, diagnostyki i monitorowania, leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem porównywanych interwencji, a także koszty kolejnych linii leczenia, koszty po progresji choroby, koszty przetoczeń KKCz oraz paliatywnej opieki końca życia.

Ceny jednostkowe opakowań produktu Reblozyl ustalono na podstawie informacji uzyskanych od Wnioskodawcy dotyczących wnioskowanych warunków refundacji. [REDACTED]

Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono analizy wrażliwości: deterministyczną (kierunkową oraz scenariuszową) i probabilistyczną.

Celem walidacji wyników niniejszej analizy wykonano przegląd systematyczny badań

ekonomicznych dotyczących stosowania luspaterceptu we wnioskowanym wskazaniu, a także przegląd zagranicznych raportów agencji HTA.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych (wersja 3.0; AOTMIT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 24/10/2023).

Wyniki analizy ekonomicznej

Wariant z uwzględnieniem RSS

Analiza podstawowa

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla wnioskowanej technologii w analizie podstawowej z uwzględnieniem RSS wynosi:

- ██████████ w porównaniu z epoetyną alfa,
- ██████████ w porównaniu z darbepoetyną alfa.

Uzyskane wartości ICUR znajdują się ██████████ progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (190 380 zł/QALY).

Zastosowanie luspaterceptu zamiast opcjonalnych interwencji skutkuje uzyskaniem istotnych

korzyści klinicznych w postaci dodatkowych **0,90 QALY** zarówno w porównaniu z EPA jak i DAR.

Analiza wrażliwości

Deterministyczna analiza wrażliwości

W porównaniu LUS vs EPA największą zmianę wyniku inkrementalnego uzyskano przy zmianie stóp dyskontowania efektów (od -27,8% do 23,3%) i odsetka pacjentów z progresją do AML w trakcie dalszego leczenia w ramieniu LUS (od -7,7% do 43,2%). Umiarkowaną wrażliwość wykazano przy zmianie parametrów związanych z odpowiedzią chorych na leczenie oraz przy zmianie prawdopodobieństwa progresji choroby do AML lub HrMDS.

W porównaniu LUS vs DAR największą zmianę wskaźnika ICUR względem analizy podstawowej uzyskano przy zmianie odsetka pacjentów z progresją do AML w trakcie dalszego leczenia w ramieniu LUS (między -7,9% a 44,7%) oraz przy zmianie stopy dyskontowania efektów. Podobnie jak w porównaniu z epoetyną alfa wyniki inkrementalne wykazywały umiarkowaną zmienność przy zmianie parametrów związanych z efektywnością leczenia oraz prawdopodobieństwem progresji choroby.

We wszystkich wariantach deterministycznej analizy wrażliwości wartość wskaźnika ICUR znajdowała się ██████████ progu opłacalności.

Scenariuszowa analiza wrażliwości

W scenariuszowej analizie wrażliwości, zarówno w porównaniu LUS vs EPA jak i LUS vs DAR, największą zmianę wyniku uzyskano przy skróceniu horyzontu czasowego do 10 lat, natomiast największe obniżenie wyniku inkrementalnego względem analizy podstawowej uzyskano przy zmianie populacji docelowej na pacjentów

z potwierdzoną obecnością pierścieniowatych syderoblastów.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Średni koszt całkowity terapii LUS w wariancie z RSS wynosi [REDACTED]. Koszty uzyskane w ramionach EPA i DAR wynoszą kolejno [REDACTED] i [REDACTED]. Inkrementalne QALY w porównaniu LUS vs EPA wynosi 0,82, natomiast w porównaniu LUS vs DAR – 0,83.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztów dla luspaterceptu przy ustawowym progu opłacalności dla technologii medycznych (190 380 zł/QALY) wynosi [REDACTED] w porównaniu z przyjętymi komparatorami.

Wariant bez uwzględnienia RSS

Analiza podstawowa

W wariancie bez uwzględnienia RSS, koszty w ramieniu LUS wzrosły do 1,4 mln zł (z 799 tys. zł w wariancie z RSS). Przekłada się to na odpowiednio wyższe koszty inkrementalne względem wszystkich komparatorów. Wartości wskaźników ICUR w porównaniu z terapią epoetyną alfa i darbepoetyną alfa znajdują się powyżej progu opłacalności (odpowiednio 945,0 tys. zł/QALY i 1,0 mln zł/QALY).

Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 24/10/2023), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego.

Analiza wrażliwości

Deterministyczna analiza wrażliwości

W porównaniu LUS vs EPA największą zmianę wyniku inkrementalnego uzyskano przy zmianie odsetka pacjentów z progresją do AML w trakcie dalszego leczenia w ramieniu LUS (od -8,8% do 49,4%) oraz przy zmianie stopy dyskontowania efektów (od -27,8% do 23,3%). Umiarkowaną wrażliwość wykazano przy zmianie parametrów związanych z odpowiedzią chorych na leczenie oraz przy zmianie prawdopodobieństwa progresji choroby do AML lub HrMDS.

W porównaniu LUS vs DAR największą zmianę wskaźnika ICUR względem analizy podstawowej uzyskano przy zmianie odsetka pacjentów z progresją do AML w trakcie dalszego leczenia w ramieniu LUS (między -8,8% a 49,6%). Podobnie jak w porównaniu z epoetyną alfa wyniki inkrementalne wykazywały umiarkowaną zmienność przy zmianie parametrów związanych z efektywnością leczenia oraz prawdopodobieństwem progresji choroby.

We wszystkich wariantach deterministycznej analizy wrażliwości wartość wskaźnika ICUR znajdowała się powyżej progu opłacalności.

Scenariuszowa analiza wrażliwości

W scenariuszowej analizie wrażliwości, zarówno w porównaniu LUS vs EPA jak i LUS vs DAR, największą zmianę wyniku uzyskano przy skróceniu horyzontu czasowego do 10 lat, natomiast największe obniżenie wyniku inkrementalnego względem analizy podstawowej uzyskano przy zmianie populacji docelowej na pacjentów z potwierdzoną obecnością pierścieniowatych syderoblastów.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Średni koszt całkowity terapii LUS w wariancie bez RSS wynosi 1,4 mln zł. Koszty uzyskane w ramionach EPA i DAR wynoszą kolejno 532 tys. zł. i 481 tys. zł. Inkrementalne QALY w porównaniu LUS vs EPA wynosi 0,82, natomiast w porównaniu LUS vs DAR – 0,83.

Analogicznie jak w wariancie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, prawdopodobieństwo efektywności kosztów dla luspaterceptu przy ustawowym progu opłacalności dla technologii medycznych (190 380 zł/QALY) wynosi 0% w porównaniu z przyjętymi komparatorami.

Wnioski końcowe

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej pokazują, że zastosowanie luspaterceptu u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim wiąże się z uzyskaniem dodatkowych efektów zdrowotnych w postaci QALY (inkrementalny wynik 0,90 QALY dla porównania z obydwooma komparatorami) w porównaniu z terapią czynnikami stymulującymi erytropoezę. Wartości wskaźnika ICUR w analizie podstawowej przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka wynosi [REDAKTOWANO] w porównaniu z epoetyną alfa oraz [REDAKTOWANO] w porównaniu z darbepoetyną alfa. Zarówno w analizie podstawowej jak i analizie wrażliwości wartość ICUR dla porównania z obydwooma komparatorami znajdowała się powyżej obowiązującego progu opłacalności kosztowej wynoszącego 190 380 zł/QALY.

Luspatercept jest fuzyjnym białkiem składającym się z domeny zewnątrzkomórkowej ludzkiego receptora aktywiny (ActRIIA) związanej

z fragmentem Fc ludzkiej immunoglobuliny G1. Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują na dodatkowe efekty zdrowotne wynikające z zastosowania luspaterceptu w leczeniu pacjentów z niedokrwistością zależną od przetoczeń KKCz z powodu zespołów mielodysplastycznych.

Objęcie refundacją produktu leczniczego Reblozyl pozwoli na rozszerzenie spektrum terapii dostępnych w ramach leczenia pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim. Ponadto w przypadku wydania pozytywnej opinii o rozszerzeniu wskazań dla produktu leczniczego Reblozyl będzie on stanowił jedyną terapię refundowaną w ramach programu lekowego B.142 umożliwiającą leczenie pacjentów nieleczonych lekami stymulującymi erytropoezę (ESA) oraz o chorych, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, bez pierścieniowatych syderoblastów.

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona w celu oceny efektywności kosztów luspaterceptu (produkt leczniczy Reblozyl) stosowanego u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od przetoczeń z powodu zespołów mielodysplastycznych (ang. *myelodysplastic syndromes*, MDS) o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim, w związku z rozszerzeniem wskazań w programie lekowym i objęciem refundacją chorych nieleczonych lekami stymulującymi erytropoezę (ESA) oraz chorych, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na ESA, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, bez pierścieniowatych syderoblastów.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Bristol-Myers Squibb Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Reblozyl w następującej prezentacji:

- Reblozyl (luspatercept), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg (kod GTIN: 07640133688244),
- Reblozyl (luspatercept), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 75 mg (kod GTIN: 07640133688251),

w ramach proponowanego programu lekowego B.142. „Leczenie dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z towarzyszącą niedokrwistością zależną od transfuzji (ICD-10: D46.0, D46.1)”. Zapisy projektu programu lekowego przedstawiono w *APD Reblozyl 2024*.

2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Reblozyl 2024*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

- Populacja docelowa (P),
- Wnioskowana interwencja (I),
- Komparatory (C),
- Efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej (*AKL Reblozyl 2024*) kontekst kliniczny jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie leku Reblozyl ze środków publicznych.

2.1 Populacja

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (*ChPL Reblozyl 2024*) lek Reblozyl (luspatercept) wskazany jest w leczeniu niedokrwistości zależnej od przetoczeń z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim. Przedmiotem niniejszych analiz jest objęcie refundacją leku Reblozyl w populacji ujętej we wskazaniu rejestracyjnym. Do programu kwalifikowani będą pacjenci w wieku 18 lat i powyżej:

- 1) w przebiegu nowotworów mielodysplastycznych (MDS) o bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzyku wg IPSS-R;
- 2) z niedokrwistością zależną od przetoczeń;
- 3) jeśli do programu kwalifikowane są kobiety mogące zajść w ciążę muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez okres co najmniej 3 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku.

W chwili obecnej luspatercept jest finansowany w populacji pacjentów w wieku 18 lat i powyżej, z anemią zależną od przetoczeń (≥ 2 jednostki KKCz w okresie 8 tygodni w ciągu 16 tygodni przed kwalifikacją do programu) w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzyku wg IPSS-R, z syderoblastami pierścieniowatymi (MDS-RS definiowane jest przy $\geq 15\%$ syderoblastów pierścieniowatych lub $\geq 5\%$ syderoblastów pierścieniowatych w przypadku obecności mutacji *SF3B1*), u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia - zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi.

Objęcie refundacją leku Reblozyl na wnioskowanych warunkach pozwoli na objęcie finansowaniem leku w pełnej populacji rejestracyjnej, czyli chorych w wieku 18 lat i powyżej z niedokrwistością zależną od przetoczeń występującą w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzyku wg IPSS-R, poprzez rozszerzenie finansowania:

- o chorych nieleczonych lekami stymulującymi erytropoezę (ESA) oraz
- o chorych, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę (ESA), lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, bez pierścieniowatych syderoblastów (populacja RS-; tj. $< 15\%$ syderoblastów pierścieniowatych lub $< 5\%$ syderoblastów pierścieniowatych w przypadku obecności mutacji *SF3B1*).

Szczegółowe proponowane kryteria kwalifikacji do leczenia luspaterceptem w ramach wnioskowanego programu lekowego przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego (*APD Reblozyl 2024*).

2.2 Oceniana interwencja

Luspatercept jest fuzyjnym białkiem składającym się z domeny zewnątrzkomórkowej ludzkiego receptora aktywiny (ActRIIA) związanej z fragmentem Fc ludzkiej immunoglobuliny G1. Podstawowym mechanizmem działania leku jest hamowanie czynników z rodziny TGF β (z ang. *transforming growth factor β*). Luspatercept hamuje m. in. aktywinę B i GFD11 (z ang. *growth differentiation factor 11*).

Lek Reblozyl ma nadany status leku sierocego w leczeniu MDS na terenie Unii Europejskiej od 22 sierpnia 2014 r. (*COMP 2014*).

Szczegółowy opis ocenianej interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Reblozyl 2024*).

2.3 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 24/10/2023*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (*AOTMIT 2016*) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Wnioskowane kryteria kwalifikacji dotyczą objęcia refundacją produktu leczniczego Reblozyl w pełnej populacji rejestracyjnej, czyli chorych w wieku 18 lat i powyżej z niedokrwistością zależną od przetoczeń występującą w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzyku wg IPSS-R, poprzez rozszerzenie finansowania o chorych nieleczonych lekami stymulującymi erytropozę (ESA) oraz o chorych, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, bez pierścieniowatych syderoblastów (populacja RS-; tj. <15% syderoblastów pierścieniowatych lub <5% syderoblastów pierścieniowatych w przypadku obecności mutacji

SF3B1), co jest zgodne z najnowszymi zaleceniami towarzystw medycznych (NCCN 2.2024). W związku z powyższym dobór komparatorów przedstawiono oddzielnie dla tych podgrup.

Podgrupa pacjentów nieleczonych ESA

Obok luspaterceptu jako inne opcje terapeutyczne możliwe do zastosowania na tym etapie leczenia wskazuje się przede wszystkim ESA – epoetynę alfa lub darbepoetynę alfa (PTOK 2020: Hb <10 g/dl, EPO <500 U/l; PALG 2022: EPO ≤500 U/l; NCCN 2.2024: EPO ≤500 mU/ml, del(5q) ± 1 inną nieprawidłowość cytogenetyczną oraz EPO ≤500 mU/ml, brak del(5q) ± innych nieprawidłowości cytogenetycznych, MDS RS <15% lub RS <5% z mutacją SF3B1; ESMO 2020 [dot. wyłącznie epoetyny alfa]: EPO <500 U/l oraz EPO ≥500 U/l, brak del(5q); BSH 2021), z możliwością ich zastosowania z/bez podawania G-CSF (PTOK 2020, PALG 2022 – w przypadku neutropenii z nawracającymi/ciężkimi zakażeniami; BSH 2021). Zarówno epoetyna alfa, jak i darbepoetyna alfa są refundowane w warunkach polskich, w ramach katalogu chemioterapii, w leczeniu chorych na MDS w przypadku niskiego lub pośredniego-1 ryzyka wg IPSS i wyłącznie, kiedy nie stwierdza się del(5q). Należy jednak podkreślić, że jedynie epoetyna alfa dopuszczona jest do stosowania w leczeniu niedokrwistości objawowej (stężenie hemoglobiny ≤10 g/dl) u dorosłych z pierwotnymi MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, u których zawartość erytropoetyny w surowicy jest niska (<200 mU/ml) (ChPL Binocrit 2023). 21 lutego 2018 r. firma Amgen Europe B.V. oficjalnie powiadomiła Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) o zamiarze wycofania wniosku o dodanie wskazania do stosowania w leczeniu niedokrwistości u dorosłych pacjentów z zespołem mielodysplastycznym do dotychczasowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu Leczniczego Aransep (CHMP Aranesp 2018). W chwili obecnej darbepoetyna alfa nie jest dopuszczony do stosowania w leczeniu chorych na MDS (ChPL Aranesp 2022). Jednak, **biorąc pod uwagę rekomendacje kliniczne oraz możliwość refundacji ESA dla polskich chorych na MDS, leczenie ESA stanowi właściwy komparator dla leku Reblozyl w ocenianej populacji.**

Podgrupa pacjentów z brakiem pierścieniowatych syderoblastów (populacja RS-), po niepowodzeniu wcześniejszej terapii ESA lub niekwalifikujących się do takiego leczenia

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne leczenia MDS oraz dostępne i refundowane opcje terapeutyczne w Polsce, brak jest skutecznego leczenia przyczynowego refundowanego w Polsce dla wnioskowanej podgrupy.

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Zgodnie z polskimi wytycznymi u chorych na MDS niższego ryzyka, u których nie ma odpowiedzi na leczenie, jako inne metody niż luspatercept należy rozważyć zastosowanie HMA (azacytydyny, decytabiny) lub lenalidomidu. W przypadku chorych, u których nie uzyska się odpowiedzi na tę terapię, należy rozważyć udział w badaniu klinicznym, a w przypadku głębokiej cytopenii odpornej na leczenie — przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) (PTOK 2020). Zgodnie z wytycznymi zagranicznymi metody leczenia niedokrwistości drugiej linii po niepowodzeniu ESA u pacjentów bez del5q obejmują lenalidomid ± ESA (ESMO 2020, NCCN 2.2024) i HMA (ESMO 2020, NCCN 2.2024), ale nie są one zatwierdzone w Europie do tego wskazania. Zastosowana może być również ATG, jednak leczenie to może być rozważane tylko w wąskiej grupie pacjentów, gdyż korzystne wyniki uzyskiwano tylko u pacjentów stosunkowo młodych (<65 lat), z MDS o niższym ryzyku z niedawną transfuzją RBC, z prawidłowym kariotypem, bez nadmiaru blastów i genotypu HLADR15 oraz u pacjentów z trombocytopenią, małym klonem PNH lub hipokomórkowością szpiku (ESMO 2020).

W warunkach polskich w rozważanej populacji chorych tj. z brakiem pierścieniowatych syderoblastów (populacja RS- tj. <15% syderoblastów pierścieniowatych lub <5% syderoblastów pierścieniowatych w przypadku obecności mutacji *SF3B1*), po niepowodzeniu wcześniejszej terapii ESA lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia finansowaniem objęty jest wyłącznie lenalidomid. Należy jednak zauważyć, że finansowanie to dotyczy jedynie części tej podgrupy pacjentów, tj. z MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe. Należy także zaznaczyć, że zastosowanie darbe-poetyny i epoetyny alfa nie jest dopuszczone w tej populacji. Podobnie pacjenci z izolowaną delecją 5q również byli wyłączeni z badań klinicznych dla luspaterceptu.

W przypadku wprowadzenia finansowania luspaterceptu w analizowanym wskazaniu, byłby on jedynym refundowanym skutecznym leczeniem przyczynowym dostępnym dla dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z nieobecnością pierścieniowatych syderoblastów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie ESA lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia. Z uwagi na brak refundowanych substancji w analizowanym wskazaniu, uznano, że odpowiednim komparatorem dla luspaterceptu jest najlepsze leczenie wspomagające (z ang. *best supportive care*, BSC), obejmujące transfuzje krwinek czerwonych, czynniki chelatujące żelazo, stosowanie terapii antybiotykowej, przeciwwirusowej i przeciwgrzybiczej oraz wspomaganie żywieniowe, w zależności od potrzeb (+/- placebo). Zgodnie z wytycznymi European Medicines Agency (EMA) dotyczącymi oceny terapii przeciwnowotworowych z 2015 roku (załącznik dotyczący specyficznie oceny terapii w zespołach mielodysplastycznych), placebo dodane „on top” do najlepszego

leczenia wspomagającego (zgodnie z aktualnie dostępnymi opcjami terapeutycznymi) stanowi akceptowalny komparator w przypadku, gdy nie jest dostępny żaden inny specyficzny aktywny lek w leczeniu danych objawów (EMA 2015).

Szczegółowy opis doboru komparatorów zawarto w analizie problemu decyzyjnego (APD Reblozyl 2024).

2.4 Efekty zdrowotne

Analizę ekonomiczną, w tym modelowanie przebiegu przeżycia oraz efektywność kliniczną porównywanych technologii oparto o wyniki badania *COMMANDS*, w ramach którego porównywano leczenie luspaterceptem i epoetyną alfa. Pierwszorzędowym punktem końcowym była niezależność od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych przez co najmniej 12 tygodni ze współistniejącym wzrostem średniego stężenia hemoglobiny o $\geq 1,5$ g/dl w tygodniach 1-24. Testy laboratoryjne były oceniane centralnie, a status odpowiedzi dla każdego pacjenta określany przez sponsora. Kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi analizowanymi w tygodniach 1-24 były: niezależność od przetoczeń przez ≥ 12 tygodni, niezależność od przetoczeń przez 24 tygodnie oraz odpowiedź czerwonokrwinkowa (HI-E, ang. *haematological improvement erythroid response*) utrzymująca się ≥ 8 tygodni wg kryteriów IWG (*International Working Group*) z 2006 roku. Dodatkowymi drugorzędowymi punktami końcowymi były: niezależność od przetoczeń ≥ 8 tygodni, czas do uzyskania niezależności od przetoczeń ≥ 12 tygodni, obciążenie przetoczeniami w tygodniach 1-24, czas do pierwszego przetoczenia, niezależność od przetoczeń ≥ 24 tygodni w tygodniach 1-48, czas trwania niezależności od przetoczeń ≥ 12 tygodni, czas do uzyskania odpowiedzi HI-E trwającej ≥ 8 tygodni, średnia zmiana stężenia hemoglobiny po 24 tygodniach, transformacja w AML oraz bezpieczeństwo terapii.

Szczegółowy opis badania *COMMANDS* zamieszczono w analizie klinicznej niniejszego raportu (zob. AKL Reblozyl 2024).

Głównym efektem zdrowotnym mierzonym w modelu ekonomicznym była liczba lat skorygowanych o jakość (QALY, z ang. *quality-adjusted life years*) uzyskanych przez pojedynczego pacjenta w obu ramionach (wnioskowanej interwencji oraz komparatora). Dodatkowo wyznaczono również uzyskiwane lata życia (LY, z ang. *life years*).

2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Reblozyl i wnioskowane warunki objęcia refundacją

Produkt leczniczy Reblozyl® jest obecnie refundowany ze środków płatnika publicznego w ramach programu lekowego „B.142. Leczenie dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z towarzyszącą niedokrwistością zależną od transfuzji (ICD-10: D46.1)” we wskazaniu leczenia dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i pośrednim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia (MZ 18/09/2024).

Produkt leczniczy Reblozyl® umieszczony jest w grupie limitowej „1043.3, czynniki stymulujące erytropoezę - luspatercept”. Obecne warunki finansowania luspaterceptu w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego podsumowuje poniższa tabela.

Tabela 1. Obecne warunki finansowania produktu leczniczego Reblozyl (MZ 18/09/2024).

Produkt leczniczy	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Reblozyl, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg	6 577,10 zł	7 103,27 zł	7 529,47 zł	7 529,47 zł	bezpłatny	0 zł
Reblozyl, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 75 mg	19 731,30 zł	21 309,80 zł	22 588,39 zł	22 588,39 zł	bezpłatny	0 zł

Zgodnie z wnioskiem stanowiącym przedmiot niniejszej analizy, wnioskowane jest rozszerzenie wskazań, w których luspatercept jest objęty refundacją, o wskazanie do leczenia chorych nieleczonych lekami stymulującymi erytropoezę (ESA) oraz chorych, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na ESA, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, bez pierścieniowatych syderoblastów w ramach programu lekowego.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Reblozyl obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), który polega na [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Po uwzględnieniu propozycji Wnioskodawcy dotyczącej RSS, efektywny koszt refundacji dla płatnika wynosi:

- [REDAKTOWANE] za produkt Reblozyl, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg (nr GTIN: 07640133688244) [REDAKTOWANE] oraz

- [REDAKTOWANE] za produkt Reblozyl, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 75 mg (nr GTIN: 07640133688251) – [REDAKTOWANE]

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Reblozyl podsumowuje Tabela 2.

Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Reblozyl (luspaterecept).

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe	
Substancja czynna	luspaterecept	luspaterecept
Dawka	25 mg	75 mg
Postać farmaceutyczna	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	
Zawartość opakowania jednostkowego	1 fiol. a 25 mg	1 fiol. a 75 mg
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego	
Cena zbytu netto ¹⁾	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Urzędowa cena zbytu ²⁾	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Cena hurtowa ³⁾	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Grupa limitowa ⁴⁾	1043.3, czynniki stymulujące erytropoezę- luspaterecept	
Podstawa limitu	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
DDD ⁵⁾	3,33 mg/dzień	3,33 mg/dzień
Liczba DDD w opakowaniu	7,51	22,52
Cena hurtowa / DDD	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Poziom odpłatności	Bezpłatny	bezpłatny
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	0,00 zł	0,00 zł
Koszt dziennej terapii ⁶⁾	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

¹⁾ urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT naliczony od ceny zbytu netto;

²⁾ wnioskowana urzędowa cena zbytu;

³⁾ urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową (6% od urzędowej ceny zbytu);

⁴⁾ istniejąca grupa limitowa;

⁵⁾ DDD określone na podstawie danych WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology

⁶⁾ wg ceny zbytu netto;

3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

3.1 Metodyka

3.1.1 Cel

Systematyczny przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji technik analitycznych stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oraz porównanie wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

3.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie i analiza streszczeń i tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

3.1.3 Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 23 września 2024 roku, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej Pubmed i Cochrane Library. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 3. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Reblozyl w leczeniu MDS – Pubmed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	1 240 977
#2	Reblozyl OR luspatercept	229
#3	#1 AND #2	5

Data przeszukania: 23 września 2024 r.

Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Reblozyl w leczeniu MDS – Cochrane Library.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	113 071

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#2	Reblozyl OR luspatercept	171
#3	#1 AND #2	4

Data przeszukania: 23 września 2024 r.

W wyniku wyszukiwania w bazie medycznej zidentyfikowano łącznie 9 publikacje, które zostały poddane analizie.

3.1.4 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań:

- Populacja: dorośli z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych;
- Interwencja: luspatercept;
- Komparator: dowolny;
- Metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych. Do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

Kryteria wyłączenia badań:

- Populacja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- Interwencja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- Metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.

3.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

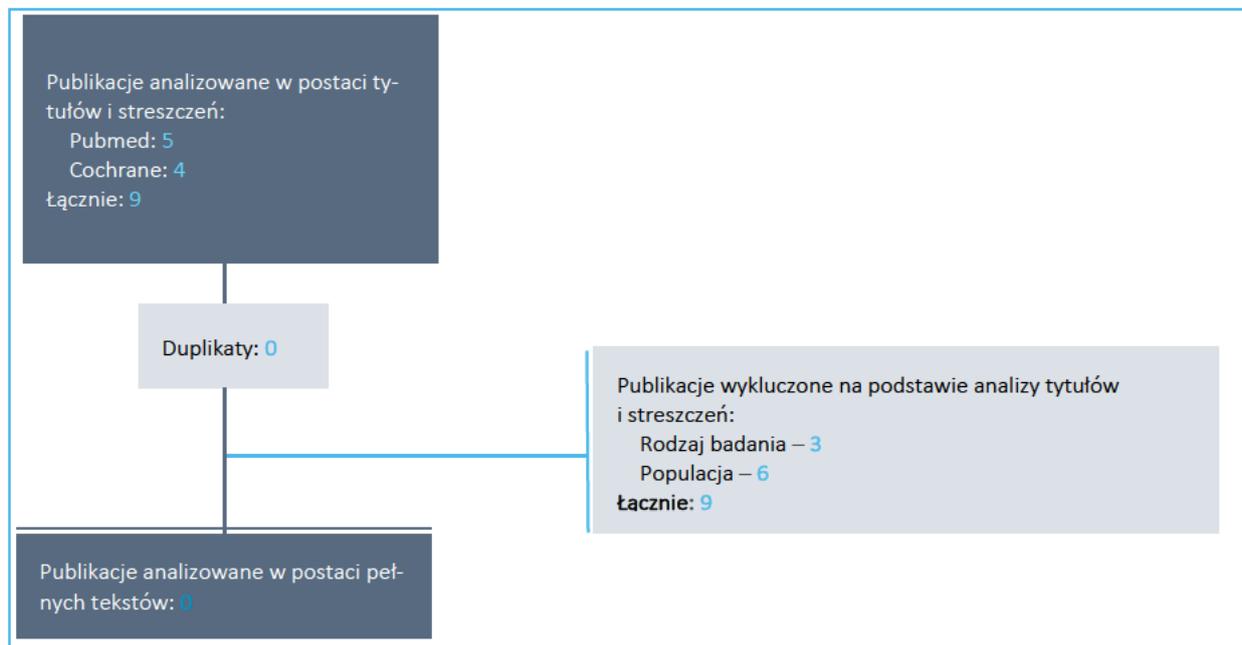
W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 9 publikacji. Odnalezione doniesienie naukowe było wstępnie analizowane na poziomie tytułu i abstraktu, a następnie na podstawie pełnego tekstu.

Na zamieszczonym poniżej diagramie przedstawiono kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Reblozyl.



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania i selekcji na podstawie predefiniowanych kryteriów, do przeglądu analiz ekonomicznych włączono **zero** opracowań ekonomicznych.

3.3 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA

Uzupełniająco systematyczny przegląd badań ekonomicznych w bazach medycznych wykonano szybki przegląd zasobów Internetu (*google.com*) i internetowych serwisów agencji HTA.

W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Reblozyl leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Reblozyl 2024*):

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Haute Autorite de Sante (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;

- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*.
- *Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA)*

W ramach przeglądu rekomendacji zagranicznych agencji HTA odnaleziono trzy dokumenty zawierające wyniki analizy ekonomicznej dla luspaterceptu w leczeniu niedokrwistości z powody zespołów mielodysplastycznych: ocenę agencji *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH 2021)*, *Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA 2024)* oraz *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG 2024)*. Zestawienie odnalezionych rekomendacji przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 5. Charakterystyka włączonych analiz ekonomicznych.

Publikacja	Metodyka	Porównanie	Wyniki
CADTH 2021	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kraj: Kanada ▪ Populacja: dorośli pacjenci z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i pośrednim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia ▪ Sposób modelowania: model Markowa ▪ Typ analizy: CUA ▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w \$ ▪ Horyzont: dożywotni (10 lat) ▪ Długość cyklu modelu: bd. ▪ Dyskontowanie: 5,0% ▪ Użyteczności: badanie <i>MEDALIST</i> ▪ Źródło danych klinicznych: badanie RCT III fazy <i>MEDALIST</i>, dane literaturowe ▪ Próg opłacalności: 50 000 \$/QALY 	LUS+BSC vs BSC	<p>Analiza wnioskodawcy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inkrementalny koszt: 162 196 \$ • Inkrementalne QALY: 0,79 • ICER: 206 439 \$/QALY <p>Analiza agencji</p> <ul style="list-style-type: none"> • ICER: 623 219 \$/QALY
GBA 2024	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kraj: Niemcy ▪ Populacja: <ul style="list-style-type: none"> ○ A) Dorośli pacjenci z niedokrwistością zależną od transfuzji spowodowanej zespołami mielodysplastycznymi (MDS) o bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzyku, które nie otrzymały wcześniej terapii opartej na erytropoetynie (ESA) i kwalifikują się do leczenia ○ B) Dorośli pacjenci z niedokrwistością zależną od transfuzji spowodowanej zespołami mielodysplastycznymi (MDS) bez pierścieniowatych syderoblastów, o bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzyku, u których nie wystąpiła 	<p>Populacja A LUS+BSC vs EPA+BSC</p> <p>Populacja B LUS+BSC vs BSC</p>	<p>Populacja A <u>luspatercept</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Koszt terapii: 67 917,52 – 124 556,77 € • Koszty dalszego leczenia: 66 636,08 – 131 862,77 € <p><u>epoetyna alfa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Koszty terapii: 10 418,83 – 26 435,43 € • Koszty dalszego leczenia: 9 965,51 – 29 488,86 € <p><u>przetoczenie KKCz</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Koszty przetoczeń: zależne od pacjenta <p><u>terapia chelatami żelaza</u></p>

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Publikacja	Metodyka	Porównanie	Wyniki
	<p>zadawalająca odpowiedź na leczenie erytropoetyną (ESA) lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Typ analizy: CCA ▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w € ▪ Horyzont: 1 rok ▪ Długość cyklu modelu: bd. ▪ Dyskontowanie: bd. 		<ul style="list-style-type: none"> • koszty leczenia 5 razy w tyg.: 79 026,25 – 112 024,61 € • koszty leczenia 7 razy w tyg.: 105 282,43 – 136 423,13 € <p>Populacja B</p> <p><u>luspatercept</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Koszt terapii: 67 917,52 – 124 556,77 € • Koszty dalszego leczenia: 66 636,08 – 131 862,77 € <p><u>przetoczenie KKCz</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Koszty przetoczeń: zależne od pacjenta <p><u>terapia chelatami żelaza</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • koszty leczenia 5 razy w tyg.: 79 026,25 – 112 024,61 € • koszty leczenia 7 razy w tyg.: 105 282,43 – 136 423,13 €
<i>IQWiG 2024</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kraj: Niemcy ▪ Populacja: <ul style="list-style-type: none"> ○ A) Dorośli pacjenci z niedokrwistością zależną od transfuzji spowodowanej zespołami mielodysplastycznymi (MDS) o bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzyku, które nie otrzymały wcześniej terapii opartej na erytropoetynie (ESA) i kwalifikują się do leczenia ○ B) Dorośli pacjenci z niedokrwistością zależną od transfuzji spowodowanej zespołami mielodysplastycznymi (MDS) bez pierścieniowych syderoblastów, o bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzyku, u których nie wystąpiła zadawalająca odpowiedź na leczenie erytropoetyną (ESA) lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia. ▪ Typ analizy: CCA ▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w € ▪ Horyzont: 1 rok ▪ Długość cyklu modelu: bd. ▪ Dyskontowanie: bd. 	<p>LUS vs EPA</p> <p>LUS vs BSC</p> <p>LUS vs EPA+BSC</p>	<p>Roczny koszt terapii</p> <ul style="list-style-type: none"> • luspatercept: 66 636,08 – 131 862,77 € • erytropoetyna alfa: 9 965,51 – 29 488,86 € • przetoczenie KKCz: zależne od pacjenta • terapia ICT (deferoksamina): 79 026,25 – 136 423,13 € • EPA + KKCz + ICT: 88 991,76 – 165 911,99 €

Ocena agencji CADTH dotyczyła porównania terapii luspaterceptem w połączeniu z BSC w porównaniu z najlepszą opieką wspomagającą pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i pośrednim z obecnością pierścieniowatych

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia. Analizę przeprowadzono techniką kosztów użyteczności wykorzystując model Markowa. Wyniki analizy wykazały, że leczenie LUS+BSC jest droższe od leczenia samym BSC o 162 tys. \$ przy uzyskaniu dodatkowego efektu zdrowotnego w wysokości 0,79 QALY. Skutkowało to uzyskaniem wartości ICER w wysokości 206 tys. \$/QALY. Analitycy agencji CADTH przeprowadzili własną reanalizę z wykorzystaniem modelu ekonomicznego dostarczonego przez Wnioskodawcę. W ramach analizy uzyskano wartość wskaźnika ICER równą 623 tys. \$/QALY. Przy przyjętym progu równym 50 000 \$/QALY prawdopodobieństwo kosztowej opłacalności terapii luspaterceptem wynosi 0%. Analitycy wskazują na konieczność zredukowania ceny luspaterceptu o 85%.

Analiza *GBA 2024* została przeprowadzona równolegle dla dwóch wskazań do stosowania dla luspaterceptu: w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji spowodowanej zespołami mielodysplastycznymi (MDS) o bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzyku, które nie otrzymały wcześniej terapii opartej na erytropoetynie (ESA) i kwalifikują się do leczenia oraz w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji spowodowanej zespołami mielodysplastycznymi (MDS) bez pierścieniowych syderoblastów, o bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzyku, u których nie wystąpiła zadowalająca odpowiedź na leczenie erytropoetyną (ESA) lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia. Wyniki analizy przedstawiono w formie oszacowania rocznych kosztów leczenia niedokrwistości z powodu MDS. W odnalezionym raporcie koszty leczenia luspaterceptem oraz uwzględnionymi komparatorami nie różnią się między rozważanymi populacjami. Roczny koszt leczenia luspaterceptem oszacowano w przedziale 67 917,52 – 124 556,77 €/rok, natomiast koszty dalszego leczenia w ramieniu LUS na 66 636,08 – 131 862,77 €/rok. Koszt leczenia epoetyną alfa oszacowano na 10 418,83 – 26 435,43 € na rok, natomiast koszty dalszego leczenia oszacowano w przedziale między 9 965,51 € a 29 488,86 € na rok. W raporcie nie przedstawiono kosztów związanych z przetoczeniami KKCz argumentując, że koszt terapii zależy indywidualnie od każdego pacjenta. Roczny koszt terapii chelatami żelaza określono na 79 026,25 – 112 024,61 €/rok przy dawkowaniu 5 razy w tygodniu, natomiast w przypadku dawkowania 7 razy w tygodniu koszt leczenia wzrasta do 105 282,43 – 136 423,13 €/rok.

Raport agencji IQWiG wykonano jednocześnie dla dwóch wskazań do stosowania dla luspaterceptu: w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji spowodowanej zespołami mielodysplastycznymi (MDS) o bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzyku, które nie otrzymały wcześniej terapii opartej na erytropoetynie (ESA) i kwalifikują się do leczenia oraz w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji spowodowanej zespołami mielodysplastycznymi (MDS) bez pierścieniowych syderoblastów, o bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzyku, u których nie wystąpiła

zadowolająca odpowiedź na leczenie erytropoetyną (ESA) lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia. Wyniki analizy przedstawiono w formie oszacowania rocznych kosztów leczenia niedokrwistości z powodu MDS. W odnalezionym raporcie koszty leczenia luspaterceptem oraz uwzględnionymi komparatorami nie różnią się między rozważanymi populacjami. Roczny koszt leczenia luspaterceptem oszacowano w przedziale 66 636,08 – 131 862,77 €/rok. Koszt leczenia epoetyną alfa oszacowano na 9 965,51 – 29 488,86 € na rok. W raporcie nie przedstawiono kosztów związanych z przetoczeniami KKCz argumentując, że koszt terapii zależy indywidualnie od każdego pacjenta. Roczny koszt terapii chelatami żelaza określono na 79 026,25 – 136 423,13 €/rok, natomiast wydatki na terapię EPA+KKCz+ICT oszacowano na 88 991,76 – 165 911,99 €/rok.

4 Metodyka analizy ekonomicznej

4.1 Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- Analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne) dla wnioskowanej technologii medycznej (produkt leczniczy Reblozyl, luspatercept; *APD Reblozyl 2024*),
- Analizy klinicznej, w ramach której oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania produktu Reblozyl (*AKL Reblozyl 2024*).

W obliczeniach oraz modelowaniu przebiegu choroby wykorzystano dostarczony przez Wnioskodawcę model globalny, który został zaadaptowany do warunków polskiego systemu ochrony zdrowia przez autorów analizy. Model ekonomiczny sporządzono w arkuszu Microsoft Excel z wykorzystaniem języka programowania VBA i stanowi załącznik do niniejszej analizy.

Adaptację modelu do warunków polskich przeprowadzono poprzez wprowadzenie specyficznych dla Polski danych dotyczących kosztów jednostkowych i zużycia zasobów oraz innych wartości (np. stopy dyskontowania, progu opłacalności), a także przygotowanie prezentacji wyników oraz analizy progowej, zgodnie z wymaganiami dla analizy HTA w Polsce. Model ekonomiczny zweryfikowano dodatkowo o wyniki przeglądu użyteczności stanów zdrowia.

Dla kluczowych parametrów modelu kosztów-użyteczności przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Celem łącznej oceny niepewności wyników wykonano również probabilistyczną analizę

wrażliwości (PSA). Szczegółowy opis przyjętych założeń struktury modelu i jego parametrów zamieszczono w kolejnych rozdziałach raportu.

Po adaptacji model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzenia analizy ekonomicznej:

- wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016),
- rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 24/10/2023).

Mając na uwadze wyniki analizy klinicznej (AKL *Reblozyl* 2024), zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 24/10/2023) oraz polskimi wytycznymi HTA (AOTMiT 2016), analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Analiza podstawowa zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii (*Iuspatercept*) z wyszczególnieniem:

- oszacowania kosztów stosowania technologii,
- oszacowania wyników zdrowotnych technologii,
- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *Quality-Adjusted Life Years*), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią.

Koszty oraz wyniki zdrowotne stosowania ocenianych technologii oszacowano w oparciu o modelowanie przebiegu leczenia u jednego uśrednionego pacjenta, w odpowiednim horyzoncie czasowym.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w zalecanej przez wytyczne AOTMiT formie analizy użyteczności kosztów, która pozwala na oszacowanie relacji kosztów ponoszonych przez płatnika do osiągniętych korzyści klinicznych wśród pacjentów, wyrażonych w uniwersalnej, niespecyficzej dla choroby jednostce efektu (QALY).

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono analizę progową, w ramach której obliczono ceny zbytu netto opakowania produktu leczniczego *Reblozyl*, dla których koszt uzyskania dodatkowego

QALY jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Zgodnie z ustalonym dla Polski progiem kosztowej efektywności dla technologii, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Aktualnie obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 190 380 zł.

W globalnym badaniu *open-label*, RCT III fazy *COMMANDS* oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania luspaterceptu w leczeniu niedokrwistości zależnej od przetoczeń z powodu zespołów mielodysplastycznych (MDS) o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim wg IPSS-R, którzy nie otrzymywali leczenia środkami stymulującymi erytropoezę (ESA).

Badanie *COMMANDS* było wieloośrodkowym, międzynarodowym badaniem klinicznym fazy III z randomizacją bez zaślepienia, przeprowadzonym w 142 ośrodkach zlokalizowanych w 26 krajach. W badaniu randomizacji poddano 356 pacjentów (po 178 w każdej z analizowanych grup), a analizę skuteczności prowadzono w populacji ITT, którą definiowano jako pacjentów poddanych randomizacji, niezależnie od otrzymanego leczenia, którzy ukończyli pełne 24 tygodnie leczenia, lub zakończyli je wcześniej – w momencie prowadzenia analizy interim opisanej w publikacji *Platzbecker 2023*, kryterium to spełniało 301 pacjentów (147 w grupie luspaterceptu oraz 154 w grupie epoetyny alfa), i zostali uwzględnieni w ocenie skuteczności klinicznej (pozostałych 55 chorych wciąż otrzymywało leczenie i nie osiągnęło 24 tygodni terapii). Randomizacja pacjentów rozpoczęła się 2 stycznia 2019, natomiast odcięcie danych dla opisywanej analizy interim nastąpiło 31 sierpnia 2022 roku. W publikacji *Porta 2024* oraz opracowaniu *EPAR 2024*, prezentującym publiczny raport oceny luspaterceptu w ramach agencji EMA, przedstawiono wyniki badania *COMMANDS* z późniejszego okresu obserwacji (31 marca 2023 roku) – w momencie tej analizy (analiza główna), randomizacji poddano 363 chorych (182 w grupie luspaterceptu oraz 181 w grupie epoetyny), a mediana okresu obserwacji wyniosła 17,2 (zakres: 1; 46) miesięcy w grupie luspaterceptu oraz 16,9 (zakres: 0; 46) miesięcy w grupie epoetyny.

W badaniu wykazano wyższą skuteczność ocenianej interwencji względem komparatora w ocenie istotnego klinicznie, pierwszorzędnego punktu końcowego – uzyskanie RBC-TI utrzymującej się przez przynajmniej 12 tygodni, przy jednoczesnym utrzymaniu stężenia hemoglobiny $\geq 1,5$ g/dl w tygodniach 1-24. Oznacza to, że w ramach badania RCT wykazano wyższość ocenianej interwencji nad komparatorem. Tym samym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji. W związku

z powyższym, w analizie nie przeprowadzono kalkulacji i obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (MZ 24/10/2023).

4.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 24/10/2023) oraz polskimi wytycznymi HTA (AOTMiT 2016), w analizie przeprowadzono obliczenia z perspektywy ekonomicznej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia), dalej nazywaną perspektywą PPP.

Wytyczne AOTMiT dopuszczają uwzględnienie wyłącznie perspektywy płatnika w przypadku, gdy nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego. W niniejszej analizie nie uwzględniono kosztów ponoszonych przez świadczeniobiorców, z tego względu w analizie pominięto perspektywę wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P), uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika publicznego.

4.3 Horyzont czasowy

W wykorzystanym modelu ekonomicznym przyjęto dożywni horyzont czasowy. Biorąc pod uwagę średni wyjściowy wiek modelowanej kohorty (74 lat) oraz oczekiwane dalsze przeżycie zależne od wieku uznano, że modelowanie przebiegu choroby u pacjentów na przestrzeni 26 lat od rozpoczęcia leczenia odpowiada horyzontowi dożywni. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne długości horyzontu czasowego.

4.4 Długość cyklu modelu

Długość cyklu w modelu wynosi 12 tygodni (84 dni). Ponadto w modelu zastosowano standardową korektę połowy cyklu uwzględniającą fakt, że cykliczne koszty bądź też efekty zdrowotne są powiązane ze zdarzeniami, które mogą wystąpić w dowolnym punkcie czasowym, niekoniecznie na początku cyklu.

4.5 Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto dyskontowanie zgodne z polskimi wytycznymi (AOTMiT 2016), tj. 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Deterministyczna analiza wrażliwości zawiera również wariant z dyskontowaniem kosztów i wyników na poziomie 6% rocznie oraz wariant bez dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych.

4.6 Struktura modelu ekonomicznego

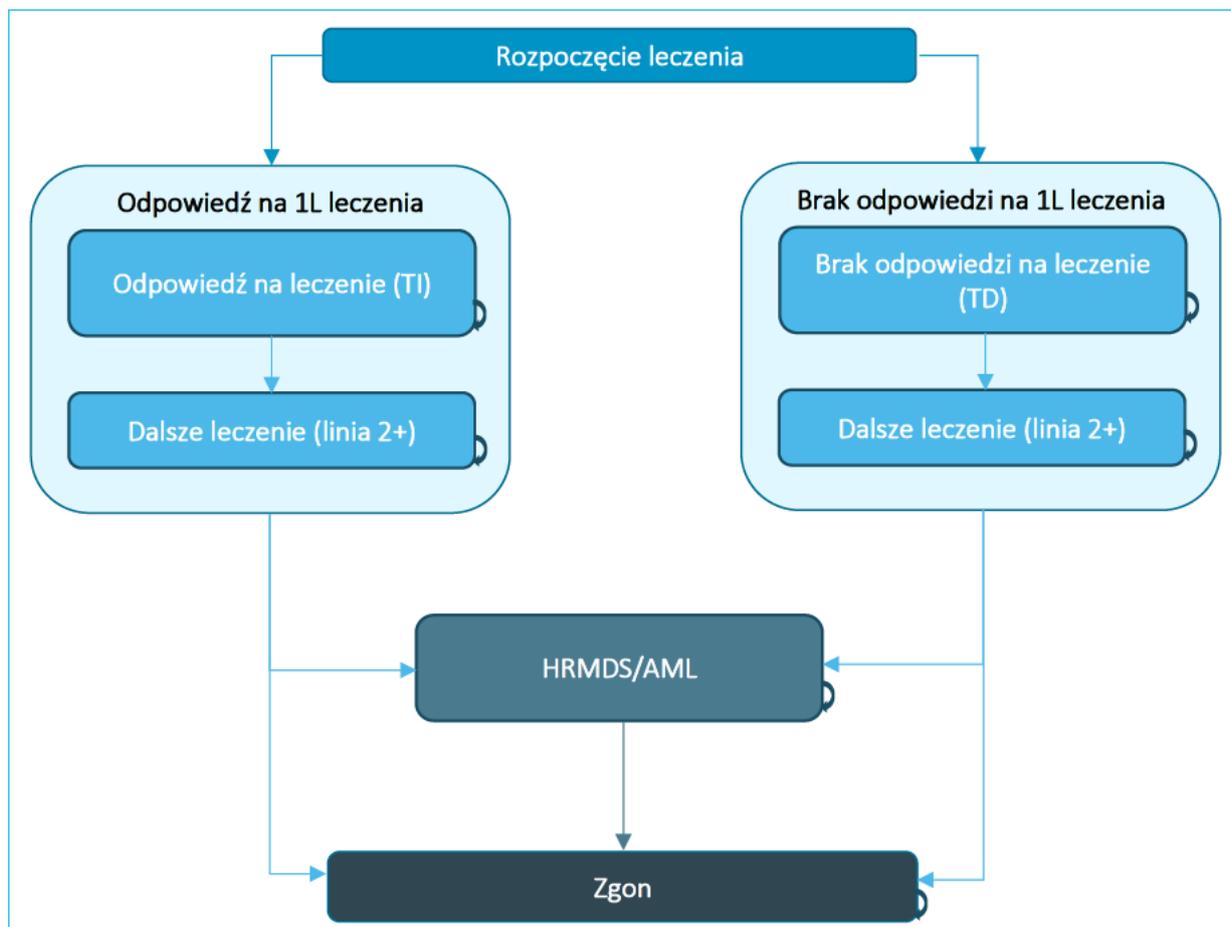
W ramach adaptacji do warunków polskich wykorzystano model farmakoekonomiczny skonstruowany w arkuszu kalkulacyjnym *Microsoft Office Excel* z wykorzystaniem języka programowania *Visual Basic for Application* (VBA). Wersja elektroniczna modelu zaadaptowanego do warunków polskich została dołączona do dokumentacji wniosku refundacyjnego.

Wykorzystany model ma strukturę modelu Markowa z wyszczególnieniem 7 stanów zdrowia, w których mogą znajdować się pacjenci:

- odpowiedź na pierwszą linię leczenia definiowaną jako uzyskanie niezależności od przetoczeń KKCz (RBC-TI), przy jednoczesnym utrzymaniu stężenia hemoglobiny $\geq 1,5$ g/dl,
- brak odpowiedzi na pierwszą linię leczenia (RBC-TD),
- druga linia leczenia pacjentów z odpowiedzią na leczenie w ramach pierwszej linii leczenia,
- druga linia leczenia pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie w ramach pierwszej linii leczenia,
- progresja choroby do zespołów mielodysplastycznych o wysokim ryzyku (HrMDS),
- progresja choroby do ostrej białaczki szpikowej (AML)
- zgon pacjenta.

Graficznie strukturę modelu przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 2. Struktura modelu ekonomicznego produktu Reblozyl.



Głównymi stanami zdrowotnymi zdefiniowanymi w modelu ekonomicznym jest odpowiedź na leczenie lub jej brak definiowana jako uzyskanie niezależności od przetoczeń KKCz lub KKP przez przynajmniej 12 tygodni (RBC-TI), przy jednoczesnym utrzymaniu stężenia hemoglobiny $\geq 1,5$ g/dl. W obliczeniach pacjenci zostali początkowo rozdzieleni do stanów RBC-TI i RBC-TD na podstawie danych z badania rejestracyjnego *COMMANDS*. W analizie nie uwzględniono stanu związanego z obciążeniem pacjentów związanym z koniecznością wykonania przetoczenia KKCz lub KKP, jednakże obliczenia uwzględniają koszty powiązane z procedurą przetoczenia oraz związane z nim obniżenie użyteczności w zdefiniowanych stanach zdrowotnych. Pacjenci pozostają w stanie pierwszej linii leczenia do momentu przejścia do stanu dalsze leczenie (linia 2+), zaostrzenia choroby (stan HrMDS/AML) lub zgonu pacjenta.

Pacjenci otrzymujący pierwszą linię leczenia z powodu MDS mogą otrzymać dalsze leczenie w ramach kolejnych linii leczenia, natomiast prawdopodobieństwo przejścia do stanu dalsze leczenie (linia 2+) zależy od odpowiedzi na leczenie w ramach pierwszej linii leczenia. Pacjenci pozostają w stanie dalsze leczenie (linia 2+) do momentu zaostrzenia choroby do HrMDS lub AML, lub zgonu pacjenta.

W trakcie leczenia zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim, zarówno w pierwszej jak i kolejnych liniach leczenia, może dojść do zaostrzenia choroby do zespołów mielodysplastycznych o ryzyku wysokim (HrMDS) lub ostrej białaczki szpikowej (AML). Pacjenci pozostają w stanie HrMDS/AML do momentu zgonu.

Koszty i użyteczności naliczono w każdym cyklu modelu, w zależności od kohorty w stanach zdrowotnych w danym cyklu. W uproszczeniu, łączne koszty (QALY) naliczone w pojedynczym cyklu stanowią sumę iloczynów specyficznych dla stanu kosztów (QALY) oraz proporcji kohorty w danym stanie w tym cyklu. Łączne koszty (QALY) przypadające na jednego pacjenta stanowiły sumę kosztów (QALY) naliczonych we wszystkich cyklach objętych horyzontem czasowym analizy (26 lat w analizie podstawowej).

4.7 Parametry kliniczne modelu

Koszty oraz efekty zdrowotne w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY) modelowano w oparciu o następujące punkty końcowe związane z efektywnością kliniczną:

- niezależność od przetoczeń koncentratu czerwonych krwinek (RBC-TI) utrzymującej się przez przynajmniej 12 tygodni, przy jednoczesnym utrzymaniu stężenia hemoglobiny $\geq 1,5$ g/dl w tygodniach 1-24,
- czas do zakończenia leczenia (TTD), rozumiany jako czas od rozpoczęcia leczenia do jego przerwania z jakiegokolwiek powodu,
- czas przeżycia całkowitego (OS), definiowany jako czas od randomizacji do momentu zgonu, niezależnie od przyczyny jego nastąpienia,

W analizie klinicznej (*AKL Reblozyl 2024*), dane dotyczące skuteczności klinicznej porównywanych technologii w zakresie czasu niezależności od przetoczeń KKCz oparto na porównaniu bezpośrednim w ramach badania RCT III fazy *COMMANDS* (główna publikacja *Porta 2024*, data odcięcia danych: 22 września 2023 r.). Modelowanie pozostałych parametrów oparto zarówno o dane z badania *COMMANDS* jak i odnalezione dane literaturowe. W związku z brakiem możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego dla darbepoetyny alfa (zob. *AKL Reblozyl 2024*), w niniejszej analizie przyjęto, że zarówno skuteczność jak i bezpieczeństwo terapii DAR jest takie samo jak w przypadku leczenia epoetyną alfa. Szczegóły przedstawiono w kolejnych podrozdziałach analizy.

4.7.1 Charakterystyka populacji docelowej

Wyjściową charakterystykę kliniczno-demograficzną kohorty modelu wyznaczono na podstawie danych z poziomu pacjenta z badania. Charakterystyki wykorzystane w analizie przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 6. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym (badanie *COMMANDS*).

Parametr	Luspatercept (n = 178)	Epoetyna alfa (n = 178)	Łącznie (n = 356)
Populacja ITT			
Wiek (SD)	73,5 (8,92)	73,4 (9,66)	73,4 (9,28)
Odsetek pacjentów w wieku ≥ 75	47,8%	49,7%	48,8%
Odsetek mężczyzn	59,9%	50,8%	55,4%
Wzrost (SD)	166,8 (10,46) cm	164,6 (10,92) cm	165,7 (10,74) cm
Waga (SD)	73,3 (16,13) kg	71,2 (16,37) kg	72,2 (16,26) kg
RS+	73,1%	71,8%	72,5%
RS-	26,9%	27,6%	27,3%
Brakujący	0,0%	0,6%	0,3%
Podgrupa RS+			
Wiek (SD)	-	-	73,5 (8,9)
Odsetek mężczyzn	-	-	55,4%
Wzrost (SD)	-	-	165,95 (10,57) cm
Waga (SD)	-	-	72,73 (15,99) kg

Parametry dotyczące średniej masy pacjentów oraz powierzchni ciała wykorzystano do obliczenia zużycia leków stosowanych w leczeniu MDS.

4.7.2 Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie została zdefiniowana jako niezależność od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (RBC-TI) przez co najmniej 12 tygodni ze współistniejącym wzrostem średniego stężenia hemoglobiny o $\geq 1,5$ g/dl w tygodniach 1-24. W poniższej tabeli przedstawione dane dotyczące odpowiedzi na leczenie luspaterceptem oraz epoetyną alfa w badaniu *COMMANDS*.

Tabela 7. Odpowiedź na leczenie MDS (*COMMANDS*).

Odpowiedź na leczenie	Luspatercept	Epoetyna alfa
Pierwsza linia leczenia (ocena w 24 tyg, populacja ITT)	60,4% (95% CI: 52,9%- 67,6%)	34,8% (95% CI: 27,9%- 42,2%)

Rebložyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Odpowiedź na leczenie	Luspatercept	Epoetyna alfa
Pierwsza linia leczenia (ocena w 24 tyg., populacja RS+)	65,4% (95% CI: 56,7%- 73,4%)	29,2% (95% CI: 21,6% – 37,8%)
Druga linia leczenia (SoC w obu ramionach leczenia, populacje ITT i RS+)	13,2% (95% CI: 6,5%- 22,9%)	13,2% (95% CI: 6,5%- 22,9%)

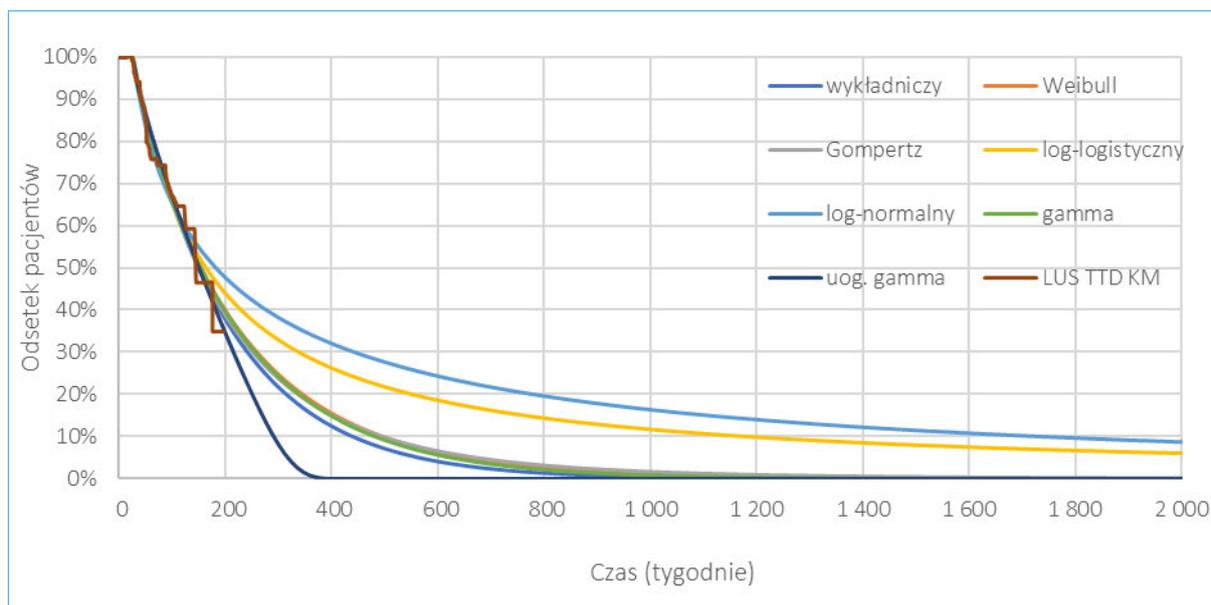
W 24 tygodniu w ramieniu LUS w populacji ITT odpowiedź uzyskano u 60,4% pacjentów w porównaniu do leczenia EPA, gdzie odpowiedź wynosiła 34,8%. Odsetek odpowiedzi w drugiej linii leczenia oparto o wyniki badania *MEDALIST* (główna publikacja *Fenaux 2020*), w którym pierwszorzędownym punktem końcowym była odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako niezależność od przetoczeń KKCz przez co najmniej 8 tygodni w ciągu pierwszych 24 tygodni badania. Powyższe wartości posłużyły do początkowego podziału pacjentów ze względu na odpowiedź na leczenie MDS. W ramieniu darbepoetyny alfa, zgodnie z założeniem przedstawionym w Rozdziale 4.7, przyjęto analogiczne wartości jak w ramieniu epoetyny alfa.

4.7.3 Czas do rozpoczęcia drugiej i kolejnej linii leczenia

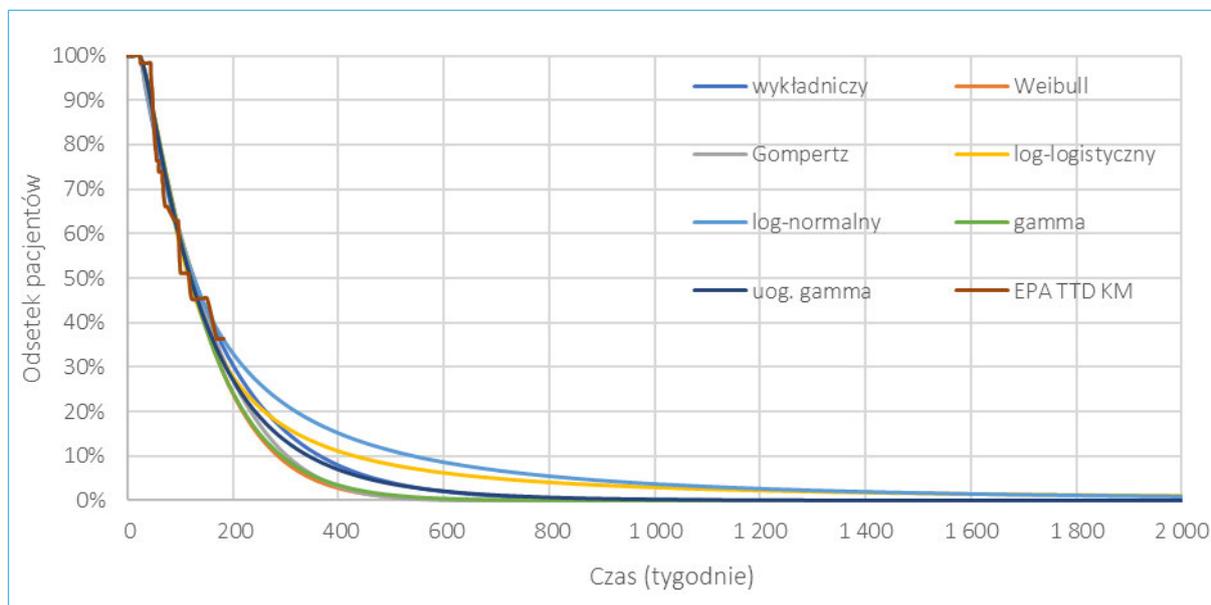
Prawdopodobieństwo przejścia pacjentów leczonych z powodu niedokrwistości zależnej od transfuzji w analizie wyznaczane jest na podstawie czasu do zakończenia pierwszej linii leczenia (TTD, z ang. *Time to Treatment Discontinuation*). W obliczeniach przyjęto założenie, że wszyscy pacjenci, u których nie wystąpiło zdarzenie zgonu, otrzymują pierwszą linię leczenia przez pierwsze 24 tygodnie, po czym możliwe jest rozpoczęcie terapii w ramach drugiej linii leczenia.

Czas do zakończenia pierwszej linii leczenia pacjentów, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie w trakcie pierwszej linii terapii, modelowano na podstawie krzywych Kaplana-Meiera z badania *COMMANDS*, do których dopasowano standardowo stosowane modele parametryczne. Dopasowane krzywe do ramienia LUS i EPA przedstawiono na dwóch kolejnych wykresach.

Wykres 3. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych KM dla TTD – pacjenci TI, ramię LUS (populacja ITT).



Wykres 4. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych KM dla TTD – pacjenci TI, ramię EPA (populacja ITT).



W poniższej tabeli przedstawiono ocenę dopasowania krzywych na podstawie kryteriów AIC i BIC.

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Tabela 8. Ocena dopasowania modeli parametrycznych dla TTD – pacjenci TI (populacja ITT).

Model parametryczny	LUS		EPA	
	AIC	BIC	AIC	BIC
wykładniczy	246,99	249,66	149,75	151,83
Weibulla	248,74	254,06	150,60	154,76
Gompertza	248,97	254,30	151,64	155,79
log-logistyczny	249,44	254,77	149,32	153,48
log-normalny	251,72	257,05	151,15	155,30
gamma	248,71	254,04	150,30	154,46
uog. gamma	250,45	258,44	151,96	158,19

Na podstawie oceny dopasowania modeli parametrycznych z wykorzystaniem kryteriów AIC i BIC najlepszym dopasowaniem zarówno w ramieniu LUS jak i EPA cechuje się model wykładniczy. W oparciu o ocenę wizualną dopasowania krzywą wykładniczą przyjęto w ramieniu LUS w analizie podstawowej, natomiast w przypadku leczenia epoetyną alfa jako lepsze dopasowanie uznano model uogólniony gamma, który przyjęto do obliczeń w ramach analizy podstawowej.

Alternatywne modele testowano w ramach analizy wrażliwości.

4.7.4 Zaostrzenie choroby do HrMDS lub AML

W trakcie leczenia niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim może dojść do progresji choroby do zespołów mielodysplastycznych o ryzyku wysokim (HrMDS) lub ostrej białaczki szpikowej (AML). Korzystając z wyników badania *COMMANDS* określono prawdopodobieństwa przejść pacjentów do stanów AML lub HrMDS na etapie pierwszej linii leczenia. Dla dalszych linii leczenia przyjęto założenie, że prawdopodobieństwo wystąpienia progresji do AML lub HrMDS jest identyczne jak w trakcie pierwszej linii leczenia niedokrwistości. Prawdopodobieństwo wystąpienia danego zdarzenia przeliczono na 12-tygodniowe cykle wykorzystując medianę czasu obserwacji w badaniu *COMMANDS* (17,2 miesiąca w ramieniu LUS, 16,9 miesiąca w ramieniu EPA). Zestawione prawdopodobieństwa przejścia do stanów AML/HrMDS przedstawia Tabela 9.

Tabela 9 Prawdopodobieństwa przejścia do stanów AML i HrMDS.

Zdarzeni	Prawdopodobieństwo		Cykliczne prawdopodobieństwo		Źródło
	LUS	EPA	LUS	EPA	
Pierwsza linia leczenia					
AML	2,70%	3,30%	0,44%	0,55%	COMMANDS
HrMDS	2,20%	2,80%	0,36%	0,46%	
Dalsze leczenie					
AML	2,70%	3,30%	0,44%	0,55%	COMMANDS
HrMDS	2,20%	2,80%	0,36%	0,46%	

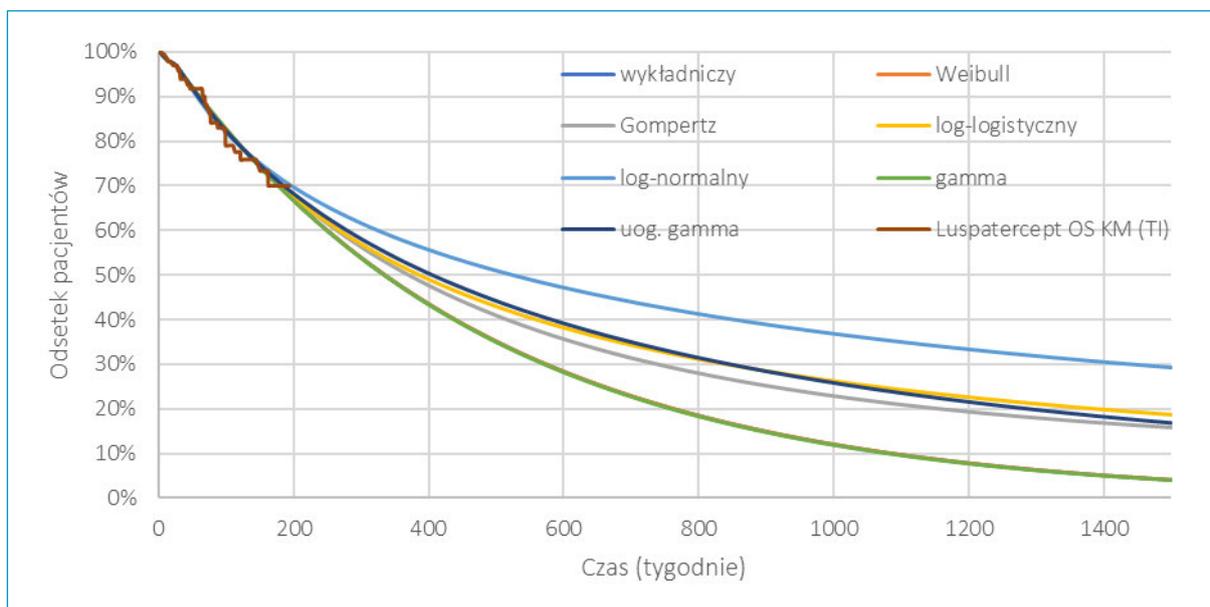
Prawdopodobieństwa wystąpienia progresji do AML/HrMDS w ramieniu DAR przyjęto analogicznie jak dla epoetyny alfa.

4.7.5 Przeżycie całkowite (OS)

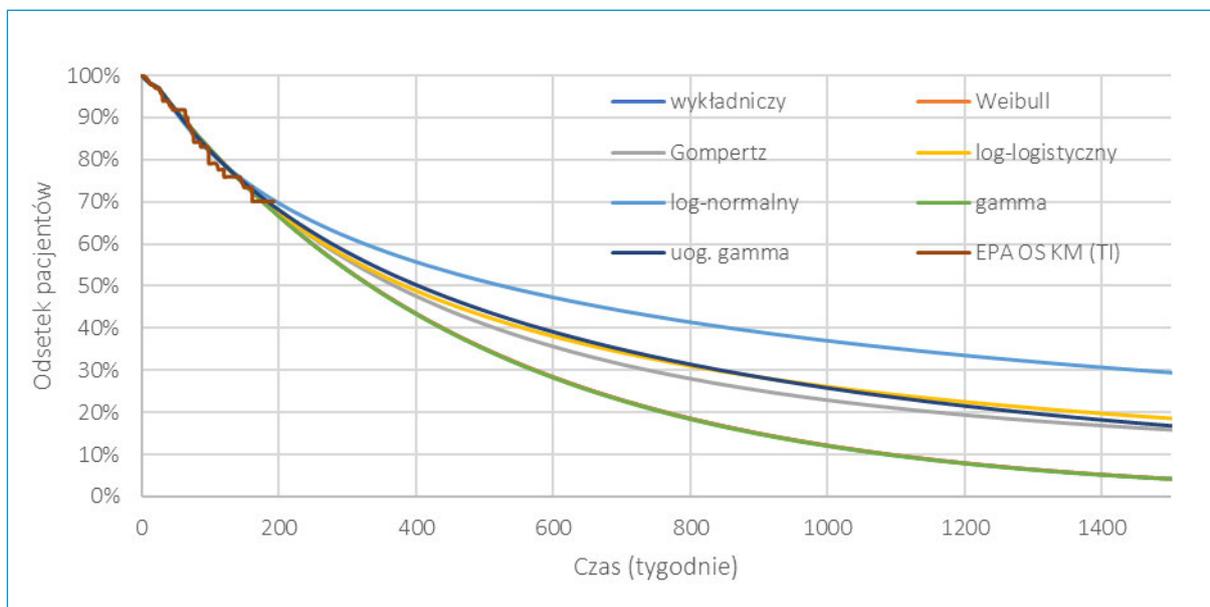
Śmiertelność pacjentów w modelu dla pierwszych 24 tygodni określono na podstawie danych z badania *COMMANDS*, niezależnie od stosowanego schematu oraz linii leczenia (jednakowe prawdopodobieństwo zgonu dla wszystkich pacjentów). Po 24 tygodniu oceny odpowiedzi na leczenie krzywe Kaplana-Meiera z badania *COMMANDS* poddano stratyfikacji ze względu na status odpowiedzi na leczenie z wykorzystaniem modeli parametrycznych dopasowanych wspólnie do krzywych czasu leczenia. Szczegóły dotyczące modelowania przeżycia całkowitego przedstawiono poniżej.

Na kolejnych wykres (Wykres 5, Wykres 6, Wykres 7, Wykres 8) przedstawiono dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera z badania *COMMANDS* dla populacji ITT zarówno u pacjentów z odpowiedzią na leczenie jak i z brakiem odpowiedzi.

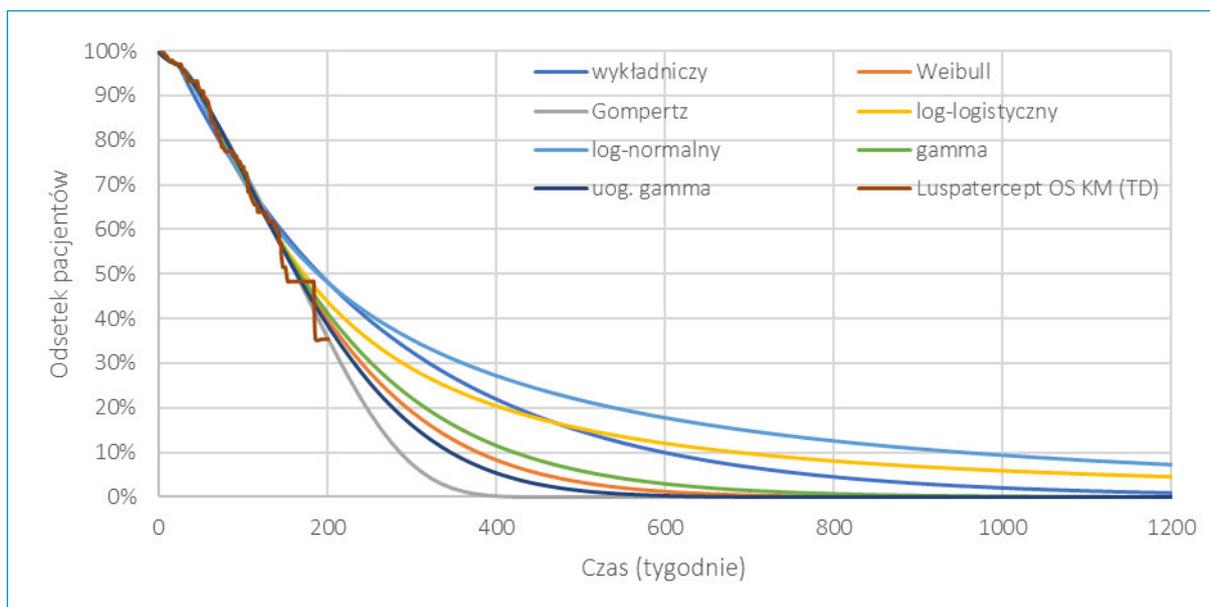
Wykres 5. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z odpowiedzią na leczenie– luspatercept.



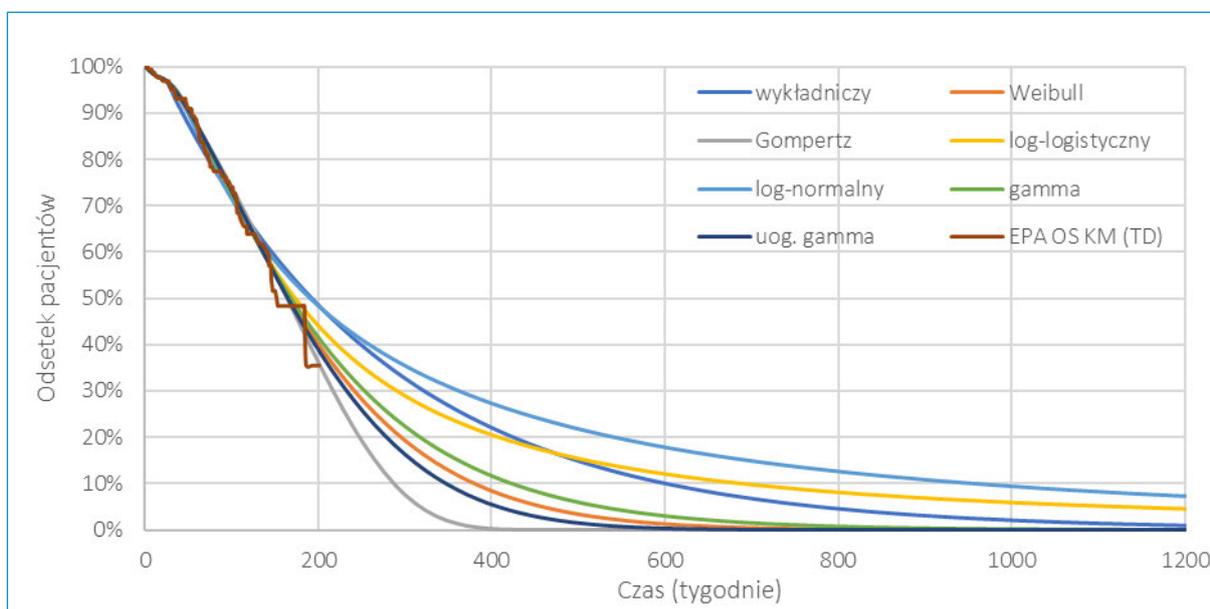
Wykres 6. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z odpowiedzią na leczenie – epoetyna alfa.



Wykres 7. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie– luspatercept.



Wykres 8. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie– epoetyna alfa.



W kolejnej tabeli przedstawiono ocenę dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC.

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Tabela 10. Ocena dopasowania modeli parametrycznych dla przeżycia całkowitego – populacja ITT.

Model parametryczny	Odpowiedź na leczenie (TI)		Brak odpowiedzi na leczenie (TD)	
	AIC	BIC	AIC	BIC
wykładniczy	225,82	228,95	342,38	345,51
Weibulla	227,82	234,09	339,65	345,91
Gompertza	227,79	234,06	340,39	346,65
log-logistyczny	227,73	234,00	340,32	346,58
log-normalny	227,89	234,16	342,91	349,17
gamma	227,82	234,09	339,81	346,06
uog. gamma	229,68	239,09	341,60	350,99

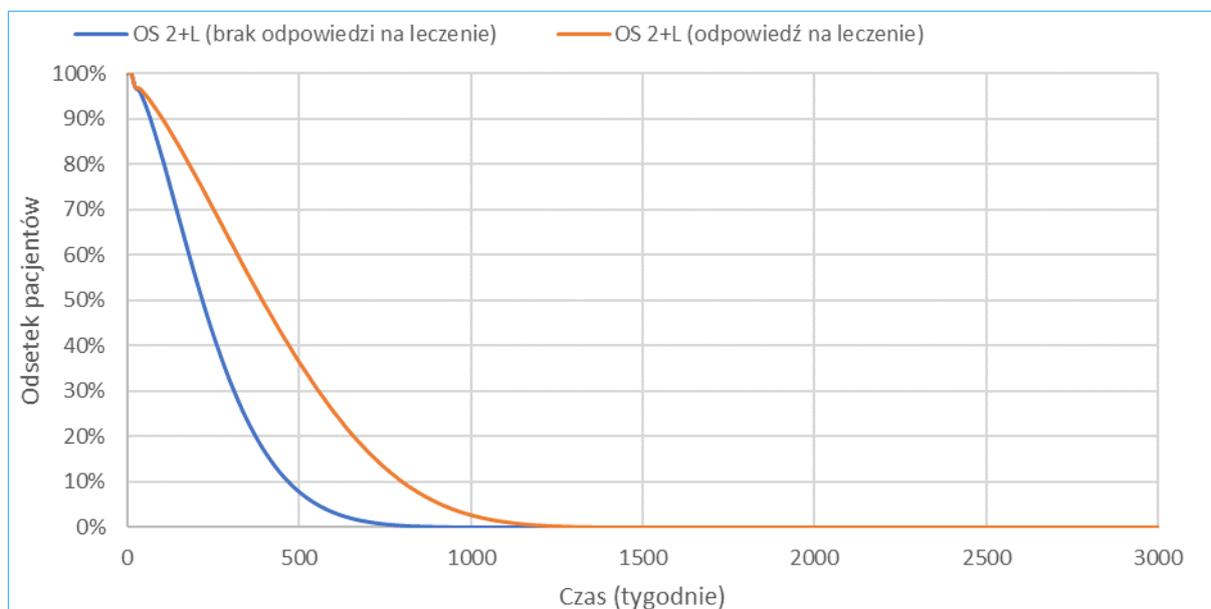
Na podstawie oceny kryteriów AIC i BIC najlepszym dopasowaniem dla pacjentów z odpowiedzią na leczenie cechuje się model wykładniczy, natomiast w przypadku dopasowanie dla pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie najlepszym dopasowaniem cechują się model Weibulla oraz model wykładniczy, jednakże bazując na ocenie wizualnej jakości dopasowania w analizie podstawowej dla pacjentów z odpowiedzią na leczenie jako najlepiej dopasowaną krzywą uznano model log-normalny, natomiast dla pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie jako najlepsze dopasowanie uznano model Gompertza. Estymowane przeżycie całkowite skorygowano o przeżycie ludności w populacji ogólnej (*GUS 2024*, dostępne dane za 2023 r.) tak, by śmiertelność chorych z MDS nie była niższa niż w przypadku populacji ogólnej. Analogiczne założenia zostały przyjęte w ramieniu darbepoetyny alfa.

Dalsze linie leczenia

Krzywe przeżycia całkowitego dla pacjentów z odpowiedzią i z brakiem odpowiedzi na leczenie podczas kolejnych linii leczenia zaczerpnięto z badania *MEDALIST* dla terapii luspaterceptem pacjentów z niedokrwistością wymagającą transfuzji krwinek czerwonych (≥ 2 jednostki/8 tygodni) z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim lub średnim według oceny na podstawie IPSS-R, z obecnością pierścieniowatych syderoblastów ($\geq 15\%$), którzy otrzymali wcześniejsze leczenie ESA z niedostateczną odpowiedzią, nie spełniali kryteriów kwalifikacyjnych do leczenia z zastosowaniem ESA (pacjenci, w przypadku których stwierdzono znikome prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem ESA w postaci stężenia erytropoetyny w surowicy (EPO) wynoszącego >200 U/l) lub wykazywali nietolerancję na leczenie ESA. Dla pierwszych 24 tygodni (2 cykle) do modelowania czasu przeżycia całkowitego wykorzystano bezpośrednio krzywe Kaplana-Meiera dla pacjentów zależnych od transfuzji. Dla dalszego okresu wykorzystano dopasowany wcześniej do danych z badania *MEDALIST* z okresu

powyżej 24 tygodnia model parametryczny Weibulla. Rozkład przeżycia całkowitego w dalszych liniach leczenia prezentuje wykres poniżej.

Wykres 9. Rozkład przeżycia całkowitego pacjentów otrzymujących dalsze linie leczenia.



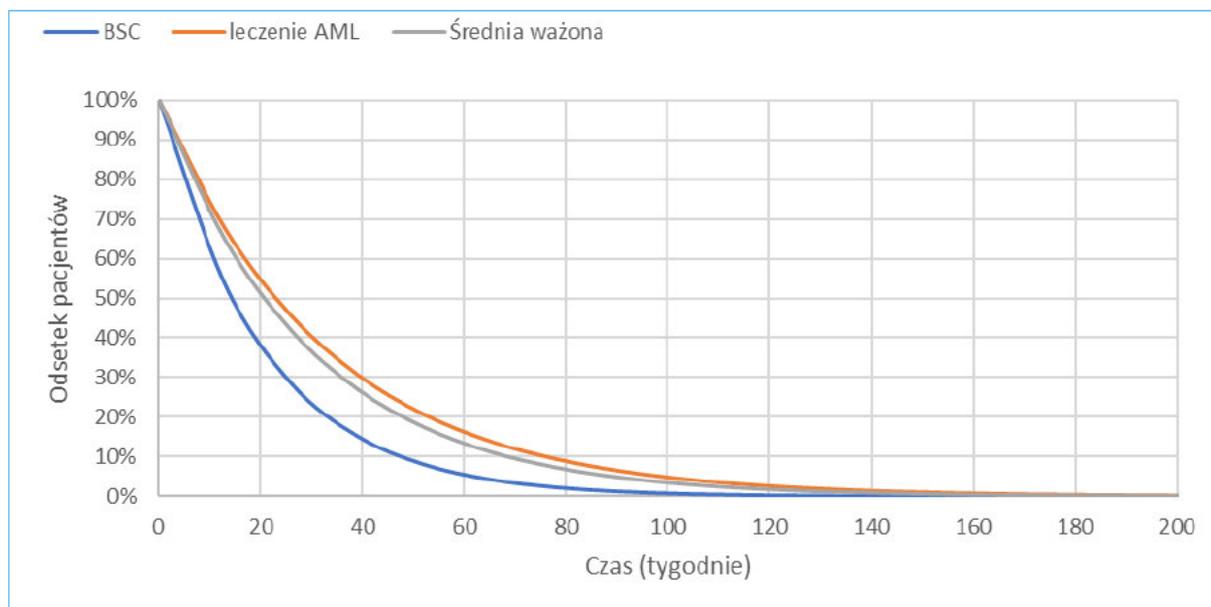
Estymowane przeżycie całkowite skorygowano o przeżycie ludności w populacji ogólnej (*GUS 2024*, dostępne dane za 2023 r.) tak, by śmiertelność chorych z MDS nie była niższa niż w przypadku populacji ogólnej. Czas przeżycia w trakcie dalszego leczenia estymowano niezależnie od terapii stosowanej w ramach pierwszej linii.

Śmiertelność z powodu zaostrzenia choroby

U pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim może wystąpić progresja do zespołów mielodysplastycznych o ryzyku wysokim (HrMDS) lub ostrej białaczki szpikowej (AML). Z tego względu skorygowano estymowaną powyżej śmiertelność pacjentów leczonych z powodu niedokrwistości zależnej od transfuzji w związku z oczekiwaną zwiększoną śmiertelnością pacjentów z HrMDS/AML. Odsetek pacjentów z zaostrzeniami choroby w badaniu *COMMANDS* zawierał się w przedziale 2-4%, w związku z czym wykorzystano dane z badania *MEDALIST*.

Śmiertelność pacjentów zdefiniowano przy użyciu średniej ważonej krzywych OS dla BSC (18%) i aktywnego leczenia AML (82%) oraz przy założeniu równej śmiertelności w przypadku HrMDS, jak w przypadku AML. Przeżycie całkowite w przypadku BSC i aktywnego leczenia AML estymowano z wykorzystaniem krzywej wykładniczej, co przedstawiono poniżej.

Wykres 10. Modelowanie czasu przeżycia całkowitego pacjentów z AML (na podst. badania MEDALIST).



Uzyskane krzywe zważono odsetkiem pacjentów otrzymujących najlepszą opiekę wspomagającą oraz aktywne leczenie AML. Uzyskaną krzywą wykorzystano do oszacowania prawdopodobieństwa zgonu z powodu AML i HrMDS o które skorygowano przeżycie całkowite pacjentów z MDS.

4.7.6 Zdarzenia niepożądane (AE)

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w stopniu 3. lub wyższym. Dane zdarzenie niepożądane zostało uwzględnione w analizie, jeżeli występowało przynajmniej u 5% pacjentów, zarówno w kohorcie pacjentów leczonych luspaterceptem jak i epoetyną alfa w badaniu COMMANDS. W poniższej tabeli zestawiono odsetki występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie.

Tabela 11. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3 (COMMANDS).

Zdarzenie niepożądane	Odsetek pacjentów		Cykliczne prawdopodobieństwo	
	LUS	EPA	LUS	EPA
Anemia	8,8%	7,8%	1,5%	1,4%
Neutropenia	3,8%	6,1%	0,8%	1,2%
Zapalenie płuc	4,4%	7,3%	0,8%	1,3%
Nadciśnienie	9,9%	4,5%	1,8%	1,0%

Odsetki pacjentów, u których wystąpiło dane AEs przeliczono na cykliczną częstość wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego wykorzystując medianę czasu obserwacji występowania AEs wynoszącą

Rebloyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

13 miesięcy, co przedstawia Tabela 11. W przypadku darbepoetyny alfa przyjęto identyczną częstość występowania zdarzeń niepożądanych jak w ramieniu epoetyny alfa.

4.8 Użyteczności stanów zdrowia (CUA)

W celu obliczenia QALY, stanowiących główną miarę efektów zdrowotnych w modelu ekonomicznym dla produktu leczniczego Reblozyl, zdefiniowanym w modelu stanom zdrowotnym przyporządkowano indeksy użyteczności dla następujących stanów zdrowotnych:

- okres wolny od progresji choroby,
- okres po wystąpieniu progresji choroby,
- zgon.

4.8.1 Przegląd systematyczny użyteczności

Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, odpowiadających populacji chorych na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, wykonano w celu przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności. Użyteczności stanów zdrowia pozwalają wyznaczyć lata życia skorygowane o jakość, główny wynik zdrowotny w świetle polskich wytycznych przeprowadzenia analiz ekonomicznych (*AOTMiT 2016, MZ 24/10/2024*) i w efekcie, kalkulację wskaźnika ICER.

W pierwszej kolejności poszukiwano przeglądu systematycznego wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, co jest zgodne z wytycznymi *AOTMiT 2016*.

Warunkiem wykorzystania zidentyfikowanego przeglądu systematycznego jako źródła danych o wartościach użyteczności są: brak wątpliwości metodologicznych co do systematyczności wyszukiwania, aktualność (do 5 lat od momentu publikacji) oraz uwzględniania użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu.

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016* wyszukiwanie pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy przeprowadzono w następujących etapach:

- wybranie abstraktów w bazach publikacji medycznych,
- analiza streszczeń, tytułów i abstraktów,
- analiza pełnych tekstów publikacji wraz z przeszukiwaniem referencji.

Przeszukania baz informacji medycznej dokonano w dniu 23 września 2024 r. w bazie informacji medycznej MEDLINE (poprzez Pubmed) w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania, co zapewniło odnalezienie wiarygodnych publikacji. Zastosowano ograniczenie dotyczące uwzględniania użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu. Uwzględniono publikację w języku polskim oraz angielskim. Poszukiwano w pierwszej kolejności użyteczności wyznaczonych w oparciu o kwestionariusz EQ-5D, ponieważ jest on zalecany przez polskie wytyczne (AOTMiT 2016). W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe kryteria włączenia do badań na etapie selekcji abstraktów, a następnie pełnych tekstów.

Tabela 12. Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w raku gruczołu krokowego.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
rodzaj badania	przegląd systematyczny użyteczności zawierający użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu	inny rodzaj badania
populacja	chorzy na zespoły mielodysplastyczne	populacja inna niż określona w kryteriach włączenia
wyniki	użyteczności przedstawione dla stanów zdrowotnych modelu (np. podział na okres wolny od progresji choroby i po progresji choroby)	brak użyteczności dla stanów zdrowotnych odpowiadających co najmniej jednemu z wyróżnionych stanów modelu
metoda pomiaru	kwestionariusz standardowo wykorzystywany do określania użyteczności stanów zdrowia (EQ5D, SF-6D, HUI-3, 15D), w uzasadnionym przypadku, np. braku odnalezienia użyteczności mierzonych jednym ze zdefiniowanych powyżej kwestionariuszu, można rozszerzyć wyszukiwanie o alternatywne metody pomiaru	inna metoda pomiaru niż wymieniona w kryteriach włączenia
język	angielski lub polski	inny niż określony w kryteriach włączenia
data publikacji	ostatnie 5 lat (w przypadku przeglądów systematycznych) licząc od dnia wyszukiwania	inna niż data określona w kryteriach włączenia

Zastosowana strategia wyszukiwania w bazie informacji medycznej Medline (Pubmed) zawierała słowa kluczowe określające jednostkę chorobową oraz odnoszące się do terminów użyteczności i metod ich pomiaru. Szczegółowa strategia wyszukiwania oraz jej wyniki zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

Tabela 13. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie Pubmed.

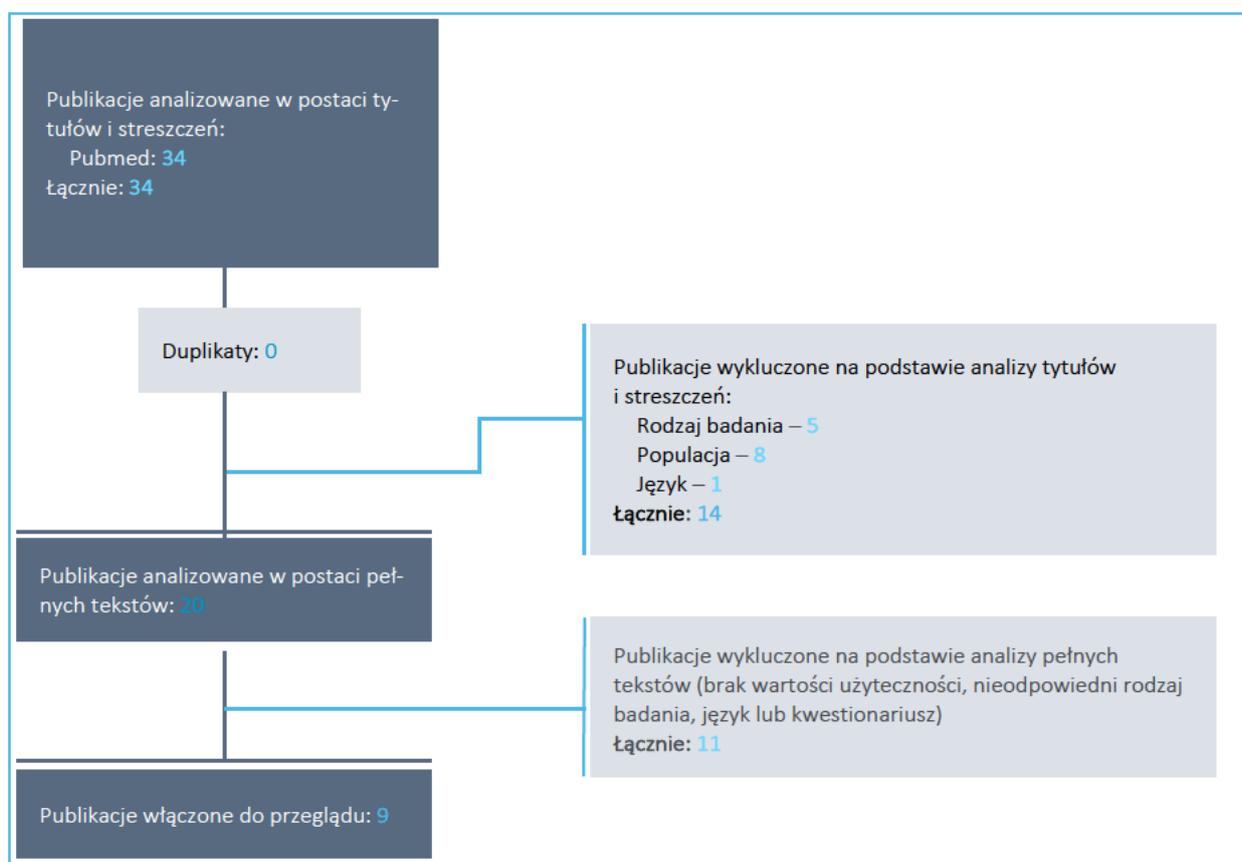
Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	myelodysplastic syndromes	27 139
#2	"health status"[tiab] OR "health preference"[tiab] OR "preference based measure"[tiab] OR "preference based measures"[tiab] OR EQ5D[tiab] OR EQ-5D[tiab] OR euroqol[tiab] OR euro-	99 357

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
	qol[tiab] OR "HUI"[tiab] OR "HUI3"[tiab] OR "HUI-3"[tiab] OR "HUIIII"[tiab] OR "HUI-III"[tiab] OR "SF- 6D"[tiab] OR "SF6D"[tiab] OR "short-form six-dimension"[tiab]	
#3	#1 AND #2	34

Data wyszukiwania: 23 września 2024 rok

Wykres 11 przedstawia diagram prezentujący liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 11. Diagram opisujący proces wyszukiwania użyteczności wyróżnionych w modelu w stanach związanych z MDS.



Ostatecznie do przeglądu badań użyteczności włączono 9 publikacji. W trakcie przeglądu nie odnaleziono przeglądów systematycznych użyteczności. W poniższej tabeli zestawiono użyteczności z badań włączonych do przeglądu badań użyteczności.

Tabela 14. Użyteczności oszacowane w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
<i>Cusatis 2023</i>	Porównanie HRQoL pomiędzy pacjentami po alloHCT lub non-HCT z wieloośrodkowego badania <i>BMT CTN 1102</i>	Pacjenci włączeni do badania <i>BMT CTN 1102</i> (N = 384) z nowo rozpoznanym MDS o ryzyku wysokim leczenia alloHCT (n = 261) oraz nieotrzymujących leczenia non-HCT (n = 123)	EQ-5D	<p>alloHCT</p> <ul style="list-style-type: none"> wartość wyjściowa: 0,800 (SE: 0,009) po 6 miesiącach: 0,779 (SE: 0,013) po 12 miesiącach: 0,792 (SE: 0,014) po 18 miesiącach: 0,830 (SE: 0,015) po 24 miesiącach: 0,837 (SE: 0,016) po 36 miesiącach: 0,830 (SE: 0,021) <p>non-HCT</p> <ul style="list-style-type: none"> wartość wyjściowa: 0,823 (SE: 0,015) po 6 miesiącach: 0,792 (SE: 0,021) po 12 miesiącach: 0,772 (SE: 0,029) po 18 miesiącach: 0,812 (SE: 0,026) po 24 miesiącach: 0,858 (SE: 0,032) po 36 miesiącach: 0,811 (SE: 0,044)
<i>Gamper 2021</i>	Walidacja kwestionariusza EORTC QLU-C10D względem EQ-5D-3L dla pacjentów z MDS w oparciu o dane z wieloośrodkowego, prospektywnego, obserwacyjnego badania <i>PROMYS</i>	Dorośli pacjenci z nowo zdiagnozowanym MDS w latach 2008-2018 (N = 927, włączonych do badania n = 619) w tym: <ul style="list-style-type: none"> ryzyko niskie: 58,6% ryzyko wysokie: 41,4% 	EQ-5D-3L	<ul style="list-style-type: none"> Włochy: 0,83 (SD: 0,19) Australia: 0,76 (SD: 0,25) UK: 0,88 (SD: 0,19)
<i>Levy 2014</i>	Analiza kosztów-efektywności dla leczenia azacytydyną pacjentów z HrMDS w Kanadzie	Pacjenci z HrMDS i AML>30% w oparciu o wyniki badania <i>AZA-001</i>	EQ-5D	<p>Azacytydyna</p> <ul style="list-style-type: none"> dzień 0: 0,67 dzień 106: 0,74 dzień 183+: 0,80 <p>BSC</p> <ul style="list-style-type: none"> dzień 0: 0,67 dzień 106: 0,68 dzień 183+: 0,80

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
				<p>CHT (niskie dawki)</p> <ul style="list-style-type: none"> • dzień 0: 0,67 • dzień 98: 0,70 • dzień 182: 0,85 • dzień 365+: 0,67 <p>CHT (normalne dawkowanie)</p> <ul style="list-style-type: none"> • dzień 0: 0,66 • dzień 98: 0,72 • dzień 365+: 0,83 <p>AML >30%: 0,67</p>
<i>Oliva 2012</i>	Obserwacyjne, nieinterwencyjne, prospektywne, wieloośrodkowe badanie oceny jakości życia pacjentów z nowo zdiagnozowanym MDS o ryzyku niskim i średnim	<p>Dorośli pacjenci z nowo zdiagnozowanym MDS i IPSS ≤2 (N = 148, Włochy), w tym:</p> <p><u>w podziale ze względu na zależność od przetoczeń</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • niezależni od przetoczeń (n = 109), • zależni od przetoczeń (n = 39) <p><u>w podziale ze względu na ryzyko (IPSS)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • niskie (n = 56), • średnie-1 (n = 64), • średnie-2 (n = 14), • nieocenieni (n = 14) 	EQ-5D-3L	<p>Mediana (IQR)</p> <ul style="list-style-type: none"> • wszyscy pacjenci: 0,74 (0,62 – 0,85) • niezależni od przetoczeń: 0,74 (0,62 – 0,85) • zależni od przetoczeń: 0,74 (0,52 – 0,85)
<i>Pleyer 2023</i>	Prospektywne, wieloośrodkowe badanie kohortowe porównujące odpowiedzi w kwestionariuszu EQ-5D-5L między pacjentami z MDS, CMML, AML i populacją ogólną	<p>Pacjenci otrzymujący leczenie azacytydyną (N = 272, Austria) z powodu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MDS (n = 129) • CMML (n = 33) • AML (n = 110) 	EQ-5D-5L	<ul style="list-style-type: none"> • zdiagnozowany MDS lub CMML: 0,788 (SD: 0,256) <p>IPSS</p> <ul style="list-style-type: none"> • niski lub średni-1: 0,789 (SD: 0,274) • średni-2 lub wysoki: 0,836 (SD: 0,169) <p>IPSS-R</p> <ul style="list-style-type: none"> • bardzo niski lub niski: 0,758 (SD: 0,369) • średnie, słaby lub bardzo słaby: 0,821 (SD: 0,188)

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
<i>Stanworth 2020</i>	Ocena wykonalności wdrożenia i obserwacji pacjentów otrzymujących przetoczenie KKCz wg standardowej procedury oraz przy niestandardowym podejściu (wyższe stężenie hemoglobiny)	Dorośli pacjenci ze zdiagnozowanym MDS, z obecnością <20% blastów w aspiracie szpiku kostnego, w tym CMML i MPN, zależni od przetoczeń KKCz definiowanym jako przynajmniej jedno przetoczenie KKCz na miesiąc w ciągu ostatnich 8 tygodni (N = 38), w tym: <ul style="list-style-type: none"> standardowa procedura przetoczeń KKCz (n = 20) niestandardowa procedura przetoczeń KKCz (n = 18) 	EQ-5D-5L	<p>Mediana (IQR)</p> <ul style="list-style-type: none"> standardowa procedura przetoczeń: 0,76 (0,51 – 0,81) niestandardowa procedura przetoczeń: 0,83 (0,69 – 0,86) wszyscy: 0,78 (0,68 – 0,86)
<i>Stauder 2018</i>	Międzynarodowe, prospektywne, obserwacyjne badanie kohortowe oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) pacjentów z MDS o ryzyku niskim na podstawie danych z rejestru EUMDS	Nowo zdiagnozowani pacjenci z MDS o ryzyku niskim lub średnim-1 (wg IPSS) z 17 krajów Europy i Izraela (N = 1 985), w tym: <ul style="list-style-type: none"> pacjenci, którzy uzupełnili kwestionariusz EQ-5D (n = 1 690) <p>w podziale ze względu na ryzyko (wg IPSS-R):</p> <ul style="list-style-type: none"> bardzo niskie (n = 433), niskie (n = 646), średnie (n = 341), wysokie lub bardzo wysokie (n = 110), nieznane (n = 160) <p>w podziale na zależność od przetoczeń KKCz:</p> <ul style="list-style-type: none"> niezależni od przetoczeń KKCz (n = 1 163), zależni od przetoczeń KKCz (n = 527) 	EQ-5D	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci, którzy uzupełnili kwestionariusz EQ-5D: 0,74 (SD: 0,23) <p>w podziale ze względu na ryzyko (wg IPSS-R)</p> <ul style="list-style-type: none"> bardzo niskie: 0,75 (SD: 0,23), niskie: 0,73 (SD: 0,23), średnie: 0,73 (SD: 0,22), wysokie lub bardzo wysokie: 0,76 (SD: 0,21), nieznane: 0,74 (SD: 0,22) <p>w podziale na zależność od przetoczeń KKCz</p> <ul style="list-style-type: none"> niezależni od przetoczeń KKCz: 0,76 (SD: 0,22), zależni od przetoczeń KKCz: 0,69 (SD: 0,24)
<i>Szende 2009</i>	Porównanie jakości życia pacjentów z MDS zależnych od przetoczeń KKCz oraz z niezależnością od przetoczeń KKCz	Pacjenci z MDS (N = 47, Francja, Niemcy, Wielka Brytania, USA) w podziale na: <ul style="list-style-type: none"> niezależni od przetoczeń KKCz, z ograniczonym obciążeniem przetoczeniami KKCz, zależni od przetoczeń KKCz 	EQ-5D	<p>Wszystkie kraje</p> <ul style="list-style-type: none"> niezależni od przetoczeń KKCz: 0,84 (SD: 0,16) z ograniczonym obciążeniem przetoczeniami KKCz: 0,77 (SD: 0,21) zależni od przetoczeń KKCz: 0,60 (SD: 0,28)

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
				<p>Francja</p> <ul style="list-style-type: none"> niezależni od przetoczeń KKCz: 0,80 (SD: 0,16) z ograniczonym obciążaniem przetoczeniami KKCz: 0,70 (SD: 0,22) zależni od przetoczeń KKCz: 0,56 (SD: 0,34) <p>Niemcy</p> <ul style="list-style-type: none"> niezależni od przetoczeń KKCz: 0,80 (SD: 0,23) z ograniczonym obciążaniem przetoczeniami KKCz: 0,75 (SD: 0,21) zależni od przetoczeń KKCz: 0,50 (SD: 0,27) <p>Wielka Brytania</p> <ul style="list-style-type: none"> niezależni od przetoczeń KKCz: 0,85 (SD: 0,15) z ograniczonym obciążaniem przetoczeniami KKCz: 0,77 (SD: 0,24) zależni od przetoczeń KKCz: 0,65 (SD: 0,29) <p>USA</p> <ul style="list-style-type: none"> niezależni od przetoczeń KKCz: 0,91 (SD: 0,07) z ograniczonym obciążaniem przetoczeniami KKCz: 0,84 (SD: 0,10) zależni od przetoczeń KKCz: 0,61 (SD: 0,20)
<i>Wouters 2021</i>	Ocena MDS o ryzyku niskim na jakość życia zależną od zdrowia (HRQoL), niezależnie od anemii, w oparciu o dane z rejestru EUMDS	<p>Pacjenci z nowo zdiagnozowanym MDS z rejestru EUMDS (16 krajów Europy, 148 ośrodków) należących do kohorty <i>Lifelines</i></p> <p>Kohorta EUMDS (n = 1 538), w tym: pacjenci z anemią (n = 1 372), w tym:</p>	EQ-5D	<p>Kohorta EUMDS</p> <ul style="list-style-type: none"> wszyscy pacjenci: 0,74 z anemią: 0,73 bez anemii: 0,83 ryzyko niskie: 0,78

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
		<ul style="list-style-type: none"> zależni od przetoczeń (22,6%), ryzyko niskie (61,1%) ryzyko średnie (33,3%) ryzyko wysokie (5,6%) <p>pacjenci bez anemii (n = 166), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> zależni od przetoczeń (1,8%), ryzyko niskie (66,7%) ryzyko średnie (30,0%) ryzyko wysokie (3,3%) <p>Kohorta Lifelines (n = 44 694), w tym:</p> <p>pacjenci z anemią (n = 1 294), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ryzyko niskie (75,0%) ryzyko średnie (23,1%) ryzyko wysokie (1,7%) <p>pacjenci bez anemii (n = 43 400), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ryzyko niskie (78,2%) ryzyko średnie (20,1%) ryzyko wysokie (1,7%) 		<ul style="list-style-type: none"> ryzyko średnie: 0,72 ryzyko wysokie: 0,62 <p>Kohorta Lifelines</p> <ul style="list-style-type: none"> wszyscy: 0,90 z anemią: 0,88 bez anemii: 0,91 ryzyko niskie: 0,91 ryzyko średnie: 0,88 ryzyko wysokie: 0,83

Odnalezione publikacje, prezentujące wartości użyteczności stanów zdrowia w populacji z zespołami mielodysplastycznymi, uzyskane za pomocą instrumentów EQ-5D, EQ-5D-3L oraz EQ-5D-3L. Większość odnalezionych badań cechuje się względną zgodnością z rozważaną populacją. Spośród wszystkich badań włączonych do przeglądu badania *Oliva 2012*, *Stauder 2018*, *Szende 2009* przedstawiają bezpośrednio użyteczności pacjentów z podziałem ze względu na zależność od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych, jednakże w publikacji *Oliva 2012* odnaleziono wartości użyteczności wyłącznie w postaci median.

4.8.2 Jakość życia pacjentów w badaniu *COMMANDS*

W ramach badania *COMMANDS* zbierane dane kwestionariuszowe od pacjentów otrzymujących leczenie luspaterceptem oraz epoetyną alfa. Badanie kwestionariuszowe przeprowadzono z wykorzystaniem kwestionariusza EORTC QLQ-C30, który nie jest preferowaną formą pomiaru użyteczności u pacjentów w rozważanym wskazaniu. W związku z powyższym dane uzyskane w trakcie prowadzenia badania *COMMANDS* zmapowano wykorzystując algorytm przedstawiony w publikacji *Maunier 2022* na użyteczności odpowiadające kwestionariuszowi EQ-5D-5L wg taryfy holenderskiej. W poniższej tabeli przedstawiono wartości użyteczności uzyskane w wyniku mapowania.

Tabela 15. Użyteczności stanu zdrowia obliczone na podstawie danych z badania *COMMANDS*.

Stan zdrowia	Wartości użyteczności (95% CI)
Odpowiedź na leczenie	██████████
Brak odpowiedzi na leczenie	██████████

Użyteczności uzyskane w wyniku mapowania są znacząco niższe od użyteczności w populacji ogólnej w Holandii oraz mają znacznie niższą wartość niż użyteczności dla zespołów mielodysplastycznych i ostrej białaczki szpikowej odnalezione w trakcie przeglądu systematycznego (zob. Rozdział 4.8.1). Ponadto to uzyskane wyniki prezentują niewielkie różnice między stanem odpowiedzi na leczenie oraz przy braku odpowiedzi na otrzymywane leczenie, co może być spowodowane różnicami w charakterystyce pacjentów w badaniu *Maunier 2022* i badaniu *COMMANDS* m.in. w medianie wieku pacjentów (odpowiednio 55-56 lat vs 74 lata). Dodatkowo wykorzystany algorytm zwalidowano jedynie dla populacji pacjentów ze Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej oraz Japonii.

4.8.3 Użyteczności przyjęte w analizie podstawowej

W analizie ekonomicznej przyjęto wartości użyteczności dla następujących stanów:

- niezależność od przetoczeń w trakcie leczenia,
- zależność od przetoczeń w trakcie leczenia,
- niezależność od przetoczeń w trakcie dalszych linii leczenia,
- zależność od przetoczeń w trakcie dalszych linii leczenia,
- zaostrenie choroby do AML,
- zaostrenie choroby do HrMDS.

W analizie podstawowej użyteczności przyjęto na podstawie danych literaturowych z odnalezionej publikacji *Szende 2009* (zob. Rozdział 4.8.1). Było to międzynarodowe badanie (USA, Francja, Niemcy, Wielka Brytania) oceniające jakość życia pacjentów w podziale ze względu na zależność od przetoczeń, w którym wyróżniono trzy stany zdrowia: zależność od przetoczeń (TD), ograniczona zależność od przetoczeń (TB) oraz niezależność od przetoczeń (TI). Użyteczność dla stanu niezależność od przetoczeń w trakcie leczenia obliczono jako średnią z użyteczności dla stanów TD i TB ważoną proporcją pacjentów z daną odpowiedzią na leczenie, przy czym założono, że częściowa odpowiedź na leczenie stanowi 50% odpowiedzi. W badaniu *COMMANDS* częściową odpowiedź na leczenie luspaterceptem uzyskano u 72,5% pacjentów, natomiast w przypadku epoetyny alfa – u 50,8%. Dla stanu TB przyjęto założenie, że uzyskanie częściowej odpowiedzi na leczenie nie wiąże się z dodatkowymi korzyściami, w związku z czym użyteczność przyjęto na poziomie stanu TD.

Dla pacjentów przechodzących do stanu dalszej linii leczenia, z uzyskaną niezależnością od przetoczeń KKCz przyjęto analogiczną wartość jak w przypadku uzyskania niezależności od przetoczeń KKCz w trakcie pierwszej linii leczenia. W przypadku pacjentów z zależnością od przetoczeń KKCz w trakcie dalszych linii leczenia przyjęto użyteczność równą 0,600 z badania *Szende 2009*, niezależnie od leczenia otrzymanego w trakcie pierwszej linii leczenia niedokrwistości.

Wartość użyteczności dla pacjentów z ostrą białaczką szpikową przyjęto w oparciu o dane z publikacji *Forsythe 2018* i *Gidwani 2012*. Publikacja *Forsythe 2018* przedstawia wyniki przeglądu systematycznego użyteczności związanych z ostrą białaczką szpikową AML. Do przeglądu włączono publikacje z baz EM-BASE, MEDLINE i Cochrane z okresu od stycznia 2000 r. do listopada 2016 r. Do analizy włączono 11 badań. W przypadku odnalezienia oceny jakości życia uzyskanej przy pomocy kwestionariusza EORTC QLQ-C30 odnalezione wartości przeliczano na użyteczności zgodne z kwestionariuszem EQ-5D korzystając z algorytmu przedstawionego w badaniach *Crott 2010* i *Crott 2013*. Z kolei publikacja *Gidwani 2012* dotyczy analizy kosztów-efektywności zastosowania azacytydyny w porównaniu z decytabiną w leczeniu pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi. Na podstawie obu źródeł określono użyteczność w stanie zaostżenia do AML na 0,524. W przypadku progresji choroby do zespołów mielodysplastycznych o ryzyku wysokim użyteczność obliczono jako średnią z wartości przyjętej dla stanu zależności od przetoczeń KKCz w dalszych liniach leczenia oraz w stanie progresji do AML. Szczegółowe zestawienie użyteczności przyjętych w analizie podstawowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Zestaw użyteczności przyjętych w analizie podstawowej.

Stan	Użyteczności		Źródło
	LUS	EPA	
TI		■	Szende 2009, COMMANDS
TD	■	■	
TI (linia 2+)		■	
TD (linia 2+)	■	■	
AML		0,524	Forsythe 2018, Gidwani 2012
HrMDS		0,575	Średnia z TD (linia 2+) AML

Zestaw użyteczności dla darbepoetyny alfa przyjęto identyczny jak w ramieniu epoetyny alfa.

4.8.4 Obniżenie użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs)

W analizie podstawowej uwzględniono obniżenie użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia porównywanymi interwencjami. Wartości obniżenia użyteczności przyjęto na podstawie odnalezionych danych literaturowych. Przyjęto założenie, że każde zdarzenie uwzględnione w analizie trwa 7 dni. Wartości obniżenia użyteczności przyjęte w analizie podstawowej przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 17. Obniżenie użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	Obniżenie użyteczności	Czas trwania AEs	Źródło
Anemia	0,110	7	Eriksson 2016
Neutropenia	0,150	7	Lathia 2013, Watson 2021
Zapalenie płuc	0,110	7	Mangen 2017
Nadciśnienie	0,172	7	Rencz 2023

Całkowite obniżenie QALY w analizie obliczono jako sumę obniżenia użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych oraz czasu ich trwania w przeliczeniu na cykl analizy, co w przeliczeniu na 12-tygodniowe cykle skutkuje obniżeniem użyteczności o 0,000120 w ramieniu LUS oraz 0,000107 w ramieniu EPA (analogiczna wartość w ramieniu DAR). Obniżenie użyteczności naliczono w całym horyzoncie czasowym.

5 Analiza kosztów

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

- koszty porównywanych interwencji (LUS, EPA, DAR),

- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- koszty dalszych linii leczenia,
- koszty leczenia zaostrzeń choroby,
- koszty leczenia wspomagającego (przetoczenie KKCz, terapia ICT),
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Nie uwzględniono przy tym kosztów ponoszonych przez pacjenta, a także kosztów pośrednich, co jest zgodne z przyjętą w analizie perspektywą płatnika publicznego.

Uwzględnione w analizie ceny jednostkowe leków obecnie refundowanych pochodzą z najbardziej aktualnych danych NFZ, MZ i danych przetargowych:

- obwieszczenia Ministra Zdrowia na 1 października 2024 r. (*MZ 18/09/2024*),
- platforma zakupowa dla podmiotów publicznych (*platformazakupowa.pl*),
- komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2024 r. (*DGL 28/08/2024*),
- raport refundacyjny o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–grudzień 2023 r. (*DGL 01/03/2024*),
- raport refundacyjny o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–czerwiec 2024 r. (*DGL 02/09/2024*),
- Uchwała Rady NFZ z dnia 02.04.2024 w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. (*UR NFZ 02/04/2024*).

W związku z opublikowaniem przez AOTMiT raportu w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia (*AOTMiT WT.543.5.2024*) oraz rekomendacji prezesa AOTMiT w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej (*AOTMiT 13/06/2024*) w analizie uwzględniono ceny punktów

rozliczeniowych dla świadczeń opieki zdrowotnej przedstawione w poniższej tabeli. W obliczeniach przyjęto zaproponowane wyceny punktów rozliczeniowych wg Wariantu 3 zatwierdzonego do realizacji przez Ministra Zdrowia.

Tabela 18. Średnie ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej.

Kategoria świadczeń	Średnia cena punktu
SZP – programy lekowe / chemioterapia (porady, hospitalizacje, ryczałt diagn.)	1,77 zł
SZP – wartości hospitalizacji do grup JGP	1,84 zł
SZP – katalog produktów odrębnych	1,84 zł
SZP – katalog produktów do sumowania	1,84 zł
SZP – katalog radioterapii	1,55 zł
AOS – wizyty ambulatoryjne (W11, W12)	1,77 zł
AOS – ASDK – diagnostyka obrazowa (badania medycyny nuklearnej, tomografia, rezonans)	1,49 zł

Metodykę dla przeprowadzonego oszacowania powyższych kosztów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

5.1 Koszty jednostkowe substancji czynnych

Koszty jednostkowe opakowań produktu leczniczego Reblozyl w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RRS, przyjęte zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją (zob. Rozdział 2.5.), przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Koszty jednostkowe opakowań leku Reblozyl.

Opakowanie	Cena dla płatnika (bez RRS)	Cena efektywna dla płatnika (z RRS)
Reblozyl, 1 fiol. a 25 mg	██████████	██████████
Reblozyl, 1 fiol. a 75 mg	██████████	██████████

Cenę jednostkową darbepoetyny alfa oszacowano na podstawie odnalezionych danych przetargowych na stronie www.platformazakupowa.pl, którą oszacowano na 5,8366 zł/μg. Z kolei cenę jednostkową epoetyny alfa oszacowano na podstawie załącznika C do obwieszczenia Ministra Zdrowia na dzień 1 października 2024 r. (MZ 18/09/2024) oszacowaną na 0,0229 zł/j.m. W trakcie przeszukiwania danych przetargowych odnaleziono przetargi dotyczące epoetyny alfa, jednakże nie dotyczyły one postaci roztwór do wstrzykiwań, 5 000 j.m./0,5 ml, która jest refundowana w ramach katalogu chemioterapii. Zestawienie cen jednostkowych porównywanych interwencji przedstawia Tabela 20.

Tabela 20. Ceny jednostkowe porównywanych interwencji.

Substancja czynna	Cena jednostkowa	Źródło
luspatercept	[REDACTED]	dane od Wnioskodawcy
epoetyna alfa	0,0229 zł/j.m.	MZ 18/09/2024
darbepoetyna alfa	5,8366 zł/μg	www.platformazakupowa.pl

Ceny jednostkowe substancji stosowanych w ramach dalszych linii leczenia oraz leczenia wspomagającego oszacowano na podstawie komunikatu dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2024 r. (DGL 28/08/2024), raportu refundacyjnego o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–grudzień 2023 r. (DGL 01/03/2024), raportu refundacyjnego o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, obwieszczenia Ministra Zdrowia na dzień 1 października 2024 r. (MZ 18/09/2024) oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–czerwiec 2024 r. (DGL 02/09/2024), Uchwały Rady NFZ z dnia 02.04.2024 r. w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. (UR NFZ 02/04/2024), danych przetargowych oraz wyceny z platformy *mp.pl*. Zestawione ceny jednostkowe substancji czynnych uwzględnionych w analizie przedstawiono poniżej.

Tabela 21. Ceny jednostkowe substancji stosowanych w ramach dalszych linii leczenia oraz leczenia wspomagającego.

Substancja czynna	Cena jednostkowa	Źródło
azacytydyna	0,8959 zł/mg	DGL 28/08/2024
hydroksykarboamid	0,0014 zł/mg	DGL 28/08/2024
rytuksymab	3,6196 zł/mg	DGL 28/08/2024
wenetoklaks	1,2835 zł/mg	DGL 01/03/2024 i UR NFZ 02/04/2024
cytarabina	0,0877 zł/mg	DGL 28/08/2024
prednizon	0,0871 zł/mg	DGL 02/09/2024
lenalidomid	0,3608 zł/mg	DGL 28/08/2024
daunorubicyna + cytarabina	4,0589 zł/mg ¹	MZ 18/09/2024
deferoksamina	0,4204 zł/mg	<i>mp.pl</i>

1) w przeliczeniu na 1 mg daunorubicyny

Koszty jednostkowe, wraz z zużyciem substancji czynnych, posłużyły do kalkulacji cyklicznego kosztu porównywanych interwencji.

Rebloyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

5.2 Zużycie leków i koszt cyklu leczenia

Średnią liczbę zużytych jednostek substancji czynnych w przeliczeniu na 12-tygodniowy cykl modelu obliczono jako iloczyn liczby zużytych jednostek (miligramów) zgodnie z planowanym dawkowaniem poszczególnych substancji czynnych.

Planowe dawki luspaterceptu, epoetyny alfa i darbepoetyny alfa przyjęto następująco:

- zgodnie z *ChPL Reblozyl 2024* zalecana początkowa dawka luspaterceptu wynosi 1,0 mg/kg mc. raz na 3 tygodnie. Jeżeli po co najmniej 2 kolejnych dawkach 1,0 mg/kg mc. pacjent jest nadal zależny od transfuzji czerwonych krwinek lub nie osiągnie stężenia Hb wynoszącego ≥ 10 g/dl, a zwiększenie stężenia Hb wynosić będzie < 1 g/dl dawkę należy zwiększyć do 1,33 mg/kg mc. Jeżeli po co najmniej 2 kolejnych dawkach 1,33 mg/kg mc. pacjent jest nadal zależny od transfuzji czerwonych krwinek lub nie osiągnie stężenia Hb wynoszącego ≥ 10 g/dl, a zwiększenie stężenia Hb wynosić będzie < 1 g/dl dawkę należy zwiększyć do 1,75 mg/kg mc.,
- zgodnie z *ChPL Binocrit 2024* początkowa dawka epoetyny alfa wynosi 150 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu lub alternatywnie 450 j.m./kg mc. raz w tygodniu. Następnie dawkowanie należy odpowiednio dostosować w celu utrzymania stężeń hemoglobiny w wymaganym zakresie 10-12 g/dl,
- zgodnie z *ChPL Aranesp 2024* zaleca się stosowanie dawki początkowej darbepoetyny alfa wynoszącej 500 μg (6,75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc.), podawanej raz na trzy tygodnie lub można również podawać dawkę 2,25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. raz na tydzień. Jeśli cel leczenia danego pacjenta został osiągnięty, dawkę należy zmniejszyć o 25-50% tak, by mieć pewność, że aby utrzymać stężenie hemoglobiny pozwalające opanować objawy niedokrwistości, produkt Aranesp podawany jest w najmniejszej zatwierdzonej dawce. Należy uwzględnić właściwe dostosowanie dawki w zakresie od 500 μg , przez 300 μg do 150 μg .

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie zużycie substancji czynnych stosowanych w leczeniu niedokrwistości. W obliczeniach uwzględniono udziały poszczególnych dawek na podstawie badania *COMMANDS*.

Tabela 22. Średnie tygodniowe zużycie substancji czynnych.

Substancja czynna	Dawka planowa	Liczba miligramów / cykl	Udział dawki	Liczba miligramów / cykl
luspatercept				

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Substancja czynna	Dawka planowa	Liczba miligramów / cykl	Udział dawki	Liczba miligramów / cykl
epoetyna alfa	450,00 j.m./kg s.c. co 1 tydz.	389 880 j.m.	24,6%	727 256 j.m.
	787,50 j.m./kg s.c. co 1 tydz.	682 290 j.m.	24,0%	
	1 050,00 j.m./kg s.c. co 1 tydz.	909 720 j.m.	51,4%	
darbepoetyna alfa	500 µg s.c. co 3 tyg.	2,0 mg	100%	2,0 mg

Tabela 23 przedstawia oszacowane koszty poszczególnych terapii stosowanych w trakcie pierwszej linii leczenia niedokrwistości w przeliczeniu na cykl modelu ponoszone przez płatnika.

Tabela 23. Koszty lekowe ponoszone w trakcie pierwszej linii leczenia niedokrwistości z powodu MDS.

Substancja czynna	Koszt terapii / cykl
luspatercept	
epoetyna alfa	16 651,26 zł
darbepoetyna	11 673,16 zł

5.3 Koszty podania leczenia

W analizie uwzględniono sposoby rozliczania wizyt związanych z administracją leczenia specyficznie dla polskiego systemu zdrowia, w zależności od drogi administracji leku oraz sposobu jego refundacji. Świadczenia podania substancji czynnych we wlewie dożylnym lub wstrzyknięciu podskórnym w programach lekowych lub chemioterapii mogą być realizowane w trybie ambulatoryjnym, jednodniowym lub hospitalizacji, a o wyborze trybu podania leku decyduje lekarz na podstawie drogi podania leku, czasu podania oraz ewentualnej konieczności obserwacji pacjenta po podaniu leku pod kątem wystąpienia ewentualnych skutków ubocznych.

Dla leków podawanych w formie doustnej założono, że podanie ich nie będzie wymagało wizyty pacjenta w odpowiednim ośrodku, natomiast wydanie leku będzie się odbywało w trakcie wizyty diagnostycznej. Z tego względu w niniejszej analizie przyjęto, że koszt podania leków drogą doustną nie będzie wiązał się z dodatkowymi kosztami (koszt podania równy 0 zł).

W przypadku leków podawanych podskórnym, przy każdorazowym podaniu leku uwzględniono możliwość rozliczania kosztów w ramach świadczenia dla leków refundowanych w programach lekowych: świadczenie 5.08.07.0000004 „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym” o wycenie jednostkowej 191,44 zł lub 5.08.07.0000001 „Hospitalizacja związana z wykonaniem programu” o wycenie 798,22 zł (NFZ 76/2024/DGL). Luspatercept podawany jest formą podskórną. W analizie przyjęto założenie, że

Rebloyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

podanie nie będzie wymagało hospitalizacji pacjentów, w związku z czym podanie leku Reblozyl rozliczono w ramach świadczenia „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym” o wycenie jednostkowej 191,44 zł. Analogiczne założenie przyjęto dla wszystkich leków podawanych podskórnie stosowanych w trakcie dalszych linii leczenia.

Dla leków podawanych dożylnie, które są refundowane z katalogu chemioterapii (m.in. epoetyna alfa, darbepoetyna alfa, rytuksymab) założono, że ich podanie będzie wiązało się z koniecznością przyjęcia pacjenta w trybie hospitalizacji, z tego względu podanie leków rozliczono jako świadczenie 5.08.05.0000172 „kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii” o wycenie 554,01 zł (NFZ 10/2024/DGL).

Koszty podania leków przyjęte w analizie podstawowej zestawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 24. Koszty świadczeń związanych z podaniem substancji czynnych

Substancja czynna	Sposób podania	Nazwa świadczenia	Wartość punktu	Cena punktu rozliczeniowego	Cena świadczenia
luspatercept	s.c.	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym	108,16	1,77 zł/pkt	191,44 zł
epoetyna alfa	s.c.	kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	313	1,77 zł/pkt	554,01 zł
darbepoetyna alfa	s.c.				
deferoksamina	s.c.				
azacytydyna	s.c.				
daunorubicyna + cytarabina	i.v.				
rytuksymab	i.v.				
hydroksykarboamid	p.o.				
lenalidomid	p.o.	-	0	-	0 zł
wenetoklaks	p.o.				

5.4 Koszty przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (KKCz)

W niniejszej analizie do oszacowania kosztów związanych z przetoczeniem koncentratu krwinek czerwonych wykorzystano dane z modelu ekonomicznego opartego o dane badania *MEDALIST* dla zastosowania luspaterceptu we wskazaniu we wskazaniu leczenia dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i pośrednim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia (2+ linia leczenia). Model dla dalszych linii leczenia niedokrwistości z powodu MDS obejmował 8 stanów zdrowotnych, w związku z czym

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

odpasowano stany zdrowotne z modelu dla 2+ linii leczenia do stanów zdrowotnych przyjętych w analizie dla terapii luspaterceptem w ramach pierwszej linii leczenia wykonanej w oparciu o stany zdrowotne zdefiniowane w badaniu *COMMANDS*. Zestawienie stanów zdrowotnych między analizami przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Zestawienie stanów zdrowotnych w badaniu *COMMANDS* i *MEDALIST*.

Stany zdrowotne zdefiniowane w badaniu <i>COMMANDS</i>	Stany zdrowotne zdefiniowane w badaniu <i>MEDALIST</i>
TI	TI
TD	VLTB, LTB, ITB, HTB
HrMDS	HrMDS
AML	AML

HTB - high transfusion burden; ITB - intermediate transfusion burden; LTB - low transfusion burden; VLTB - very low transfusion burden

Tabela 26 przedstawia roczną liczbę przetoczeń KKCz oraz liczbę wykorzystanych jednostek KKCz w zależności od stanu zdrowia, w którym przebywają pacjenci z badania *MEDALIST*.

Tabela 26. Liczba jednostek KKCz i roczna częstość wykonywania przetoczeń KKCz w zależności od stanu zdrowia (na podst. *MEDALIST*).

Stan zdrowotny	Liczba jednostek KKCz podanych w trakcie jednego przetoczenia	Roczna liczba przetoczeń KKCz
TI	0,00	0,00
VLTB	1,00	6,70
LTB	1,56	9,29
ITB	1,68	16,62
HTB	1,88	27,94
HrMDS	1,67	14,68

W analizie przyjęto założenie, że u pacjentów przebywających w stanie TI nie będą wykonywana przetoczenia KKCz. W przypadku pacjentów zależnych od przetoczeń KKCz (przebywający w stanie TD), zużycie zasobów związanych z przetoczeń KKCz obliczono jako średnią z liczby jednostek przetoczonych KKCz ważoną odsetkiem pacjentów w każdym stanie zdrowotnym (wg IPSS-R) w badaniu *MEDALIST*. Przykładowe obliczenia przedstawiono poniżej.

$$KKCz_{TD} = \frac{\sum(KKCz_{VLTB} \times IPSS_{VLTB}) + (KKCz_{LTB} \times IPSS_{LTB}) + (KKCz_{ITB} \times IPSS_{ITB}) + (KKCz_{HTB} \times IPSS_{HTB})}{\sum IPSS_{VLTB} + \sum IPSS_{LTB} + \sum IPSS_{ITB} + \sum IPSS_{HTB}}$$

$$KKCz_{TD} = \frac{\sum(1,00 \times 10,5\%) + (1,56 \times 72,5\%) + (1,68 \times 17,0\%) + (1,88 \times 0\%)}{\sum 10,5\% + 72,5\% + 17,0\% + 0\%}$$

$$KKCz_{TD} = \frac{\sum 0,11 + 1,13 + 0,29 + 0}{100\%}$$

Rebloyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

$$KKCz_{TD} = 1,52$$

Wyniki obliczeń zużycia zasobów podczas przetoczeń KKCz w stanie TD przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 27. Oszacowanie zużycia zasobów związanych z przetoczeniem KKCz w stanie TD.

Stan zdrowotny	Odsetek pacjentów (wg IPSS-R)	Liczba jednostek KKCz zużytych podczas przetoczenia	Liczba przetoczeń w ciągu roku
VLTB	10,5%	1,00	6,70
LTB	72,5%	1,56	9,29
ITB	17,0%	1,68	16,62
HTB	0,0%	1,88	27,94
TD (średnia ważona)	-	1,52	10,26

W przypadku stanu HrMDS częstość przetoczeń jak i zużycie jednostek KKCz przyjęto analogicznie jak w badaniu *MEDALIST*. W AML z powodu braku danych dotyczących przetoczeń w niniejszym stanie przyjęto założenie, że ilość zużytych jednostek KKCz jak i roczna liczba przetoczeń będzie taka sama jak w przypadku HrMDS.

Koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych oszacowano podstawie wyceny świadczeń 5.53.01.0001512 „Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z krwi pełnej” oraz 5.53.01.0001513 „Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z aferezy” (NFZ 68/2024/DSOZ). Dodatkowo uwzględniono koszt wizyty pacjenta z powodu przetoczenia KKCz przyjęty jako równy kosztowi świadczenia 5.30.00.0000011 „W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu” (NFZ 57/2023/DGL). Szczegółowe zestawienie wyceny poszczególnych świadczeń zestawiono poniżej.

Tabela 28. Wycena świadczeń związanych z przetoczeniem KKCz

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Wycena świadczenia
Załącznik 1c do NFZ 68/2024/DSOZ			
Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z krwi pełnej.	195	1,84 zł/pkt	358,80 zł
Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z aferezy.	276		507,84 zł
NFZ 57/2023/DSOZ			
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	1,77 zł/pkt	77,88 zł

Powyższe koszty oraz roczną częstość przetoczeń określoną na podstawie danych z badania *MEDALIST* wykorzystano do oszacowania rocznych kosztów związanych z przetoczeniem KKCz w zależności od stanu zdrowotnego, co przedstawia kolejna tabela.

Rebzołyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Tabela 29. Oszacowanie kosztu przetoczeń KKCz.

Kategoria	Koszt	Roczna częstość przetoczeń KKCz			
		TI	TD	HrMDS	AML
Jednostki KKCz	433,32 zł	0	1,5	1,7	1,7
Wizyta związana z przetoczeniem KKCz	77,88 zł	0	10,3	14,7	14,7
Roczna liczba przetoczonych jednostek KKCz		0	0	15,45	24,99
Roczny koszt przetoczenia KKCz		0,00 zł	0,00 zł	7 496,96 zł	11 973,50 zł

Roczne koszty przetoczeń KKCz przeliczono na 12-tygodniowe cykle, po czym naliczono je wszystkim pacjentom przebywającym w danym stanie zdrowia.

5.5 Koszty leczenia chelatami żelaza (ICT)

U pacjentów poddanych przetoczeniu koncentratu krwinek czerwonych może dojść do stanu „przeładowania” żelazem, w związku z czym istnieje konieczność zastosowania terapii chelatami żelaza. W niniejszej analizie założono, że koszty związane z leczeniem ICT będą odpowiadały wydatkom ponoszonym na terapię deferoksaminą. Analogicznie jak w przypadku przetoczeń KKCz dane o zużyciu zasobów w trakcie terapii ICT zostały zaczerpnięte z analizy dla leku Reblozyl w 2+ linii leczenia niedokrwistości z powodu MDS (*AE Reblozyl 2021*). Do oszacowania u jakiego odsetka pacjentów stosowana jest terapia chelatami żelaza wykorzystano dane z przeglądu systematycznego *Liu 2019* dotyczącego terapii ICT u pacjentów z MDS. W poniższej tabeli zestawiono dane z badań włączonych do badania *Liu 2019*.

Tabela 30. Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie ICT z powodu MDS (na podst. *Liu 2019*).

Publikacja	Liczba pacjentów w badaniu	Liczba pacjentów z ICT	Odsetek pacjentów z ICT
<i>Leitch 2008</i>	178	18	10%
<i>Rose 2010</i>	97	53	55%
<i>Raptis 2010</i>	283	128	45%
<i>Komrokji 2011</i>	97	45	46%
<i>Neukirchen 2012</i>	188	94	50%
<i>Lyons 2014</i>	600	263	44%
<i>Delforge 2014</i>	127	80	63%
<i>Remacha 2015</i>	263	146	56%
<i>Angelucci 2014</i>	159	152	96%
<i>Langemeijer 2016</i>	678	195	29%
<i>Leitch 2017</i>	239	83	35%
<i>Wong 2018</i>	182	63	35%

Publikacja	Liczba pacjentów w badaniu	Liczba pacjentów z ICT	Odsetek pacjentów z ICT
Angelucci 2018	225	149	66%
Zeidan 2015	3926	398	10%
Średnia ważona liczbą pacjentów z ICT			42,5%

Dawkowanie deferoksaminy określono na podstawie karty charakterystyki produktu dla leku Desferal (*ChPL Desferal*), gdzie dzienna dawka leku nie może przekraczać 40 mg/kg mc. s.c., w związku z czym konserwatywnie założono, że dzienna dawka deferoksaminy wynosi 40 mg/kg mc. Na podstawie przyjętego dawkowania oraz masy ciała pacjentów oszacowano dzienny koszt lekowy deferoksaminy na 121,40 zł. Dodatkowo do każdego podania ICT doliczono koszty związane z podaniem oraz obserwacją pacjentów rozliczone w ramach świadczenia 5.08.05.0000172 „kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii” o wycenie 554,01 zł (*NFZ 10/2024/DGL*).

5.6 Koszty leczenia AML i HrMDS

W trakcie leczenia niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych może dojść do progresji choroby do HrMDS lub ostrej białaczki szpikowej, w związku z czym w analizie uwzględniono koszty związane z leczeniem HrMDS i AML. Dane o stosowanych terapiach oraz ich udziałach zaczerpnięto z badania *MEDALIST*, co przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 31. Dawkowanie i udziały leków stosowanych w leczeniu HrMDS i AML.

Substancja czynna	Dawkowanie	Liczba cykli	Liczba dawek w cyklu	Odsetek pacjentów otrzymujący leczenie
HrMDS				
Azacytydyna	75 mg/kg mc, sc,	14,56	7,8	■
HSCT	1	1	1	■
AML				
Azacytydyna	75 mg/kg mc, sc,	28	7	■
HSCT	1	1	1	■
Faza indukcji*				
Cytarabina	100 mg/m ²	2	3	■
Daunarubicyna	44 mg/m ²	2	3	■
Faza konsolidacji*				
Cytarabina	100 mg/m ²	2	2	■
Daunarubicyna	44 mg/m ²	2	2	■

*podawane jako 1 produkt, w którym stale zachowana jest proporcja daunarubicyny i cytarabiny 1:5.

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Dodatkowo na podstawie uzyskanej opinii ekspertów klinicznych w obliczeniach uwzględniono koszty związane z terapią HSCT. Eksperti w trakcie badania ankietowego określili udział stosowania HSCT na [REDACTED] (zob. *BIA Reblozyl 2024*). Koszty związane z terapią HSCT oszacowano na podstawie danych statystycznych NFZ za 2023 r. Szczegółowe oszacowanie kosztów przedstawiono poniżej.

Tabela 32. Koszt terapii HSCT (na podst. *statystyki.nfz.gov.pl*).

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość jednostek hospitalizacji [pkt]	Wartość pkt rozliczeniowego	Wycena hospitalizacji
S21 Przeszczenie autologicznych komórek krwiotwórczych *	1 212	58 349,17		107 362,47 zł
S22 Przeszczenie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w hla *	129	167 129,74	1,84 zł	307 518,72 zł
S23 Przeszczenie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego *	531	333 211,55		613 109,25 zł

Średni koszt HSCT ważony liczbą hospitalizacji oszacowano na 264 612,31 zł.

Dodatkowo u pacjentów leczonych HSCT z powodu AML naliczano koszt związany z hospitalizacją pacjentów przyjęty jako koszt świadczenia 5.52.01.0001464 „Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin” o wycenie 496,80 zł (*NFZ 68/2024/DSOZ*). Na podstawie danych statystycznych NFZ oszacowano, że średnia długość hospitalizacji wynosi 35 dni. Szczegółowe obliczenia przedstawia tabela poniżej.

Tabela 33. Koszt hospitalizacji pacjentów leczonych HSCT z powodu AML (*statystyki.nfz.gov.pl, NFZ 68/2024/DSOZ*).

Świadczenie	Wartość punktowa	Wartość pkt rozliczeniowego	Wycena hospitalizacji	Średnia długość hospitalizacji*	Całkowity koszt
Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	270	1,84 zł	496,80 zł	35 dni	17 388,00 zł

*oszacowany na podstawie danych z *statystyki.nfz.gov.pl* o medianie czasu hospitalizacji w ramach grup JGP S21, S22 i S23

Całkowity koszt leczenia HrMDS i AML oszacowano kolejno na 45 065,75 zł i 262 677,51 zł.

5.7 Koszty diagnostyki i monitorowania

Produkt leczniczy Reblozyl jest refundowany w ramach programu lekowego „B142. Leczenie dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z towarzyszącą niedokrwistością zależną od transfuzji (ICD-10: D46.1)” we wskazaniu leczenia dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i pośrednim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia (MZ 18/09/2024). Jako że wnioskowane jest objęcie refundacją leku Reblozyl w pierwszej linii leczenia niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu MDS w ramach programu lekowego założono, że całość kosztów związanych z diagnostyką i monitorowaniem przebiegu choroby w trakcie terapii będzie zawarta w ryczałcie diagnostycznym w ramach świadczeń 5.08.08.0000198 „Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z towarzyszącą niedokrwistością zależną od transfuzji – 1 rok terapii” o wycenie 2 640,88 zł w pierwszym roku terapii oraz 5.08.08.0000199 „Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z towarzyszącą niedokrwistością zależną od transfuzji – 2 i kolejny rok terapii” o wycenie 623,04 zł (NFZ 76/2024/DGL), które było naliczane od drugiego roku leczenia. Szczegółową wycenę świadczenie przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 34. Koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym B.142 (NFZ 76/2024/DGL).

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Wycena świadczenia
Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z towarzyszącą niedokrwistością zależną od transfuzji – 1 rok terapii	1 492,02		2 640,88 zł
		1,77 zł/pkt	
Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z towarzyszącą niedokrwistością zależną od transfuzji – 2 i kolejny rok terapii	352		623,04 zł

Koszty związane z diagnostyką i monitorowaniem pacjentów uzyskujących niezależność od transfuzji w trakcie pozostałych terapii oraz w stanach TD, AML i HrMDS oszacowano na podstawie danych z badania MEDALIST. Koszty poszczególnych świadczeń oszacowano na podstawie zarządzenie nr 57/2023/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (NFZ 57/2023/DSOZ). Uwzględniono również koszty związane z wystąpieniem zdarzeń związanych z anemią na podstawie danych

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

statystycznych opublikowanych na portalu *statystyki.nfz.gov.pl*. W kolejnych dwóch tabelach przedstawiono wyceny świadczeń uwzględnionych w obliczeniach.

Tabela 35. Świadczenia związane z diagnostyką i monitorowaniem przebiegu choroby (NFZ 57/2023/DSOZ).

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Wycena świadczenia
W02 Świadczenie receptowe	11		19,47 zł
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	1,77 zł/pkt	77,88 zł
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75		132,75 zł

Tabela 36. Świadczenia związane z diagnostyką i monitorowaniem przebiegu choroby (*statystyki.nfz.gov.pl*, dane za 2023 rok).

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Cena świadczenia
S05 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 10 DNI	55 077	11 611,79		21 365,69 zł
S06 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 1 DNIA	67 076	4 062,34	1,84 zł/pkt	7 474,71 zł
S07 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY < 2 DNI	19 498	797,66		1 467,69 zł
Średnia ważona liczbą hospitalizacji				11 193,80 zł
E56 CHOROBA NIEDOKRWIENNA SERCA > 69 R.Ż. LUB Z PW	18 646	3 393,90		6 244,78 zł
E57 CHOROBA NIEDOKRWIENNA SERCA > 17 R.Ż. < 70 R.Ż. BEZ PW	10 763	2 693,04		4 955,19 zł
E10 OZW- DIAGNOSTYKA INWAZYJNA *	9 459	5 417,26		9 967,76 zł
E11 OZW- LECZENIE INWAZYJNE DWUETAPOWE > 3 DNI *	13 175	19 114,91	1,84 zł/pkt	35 171,43 zł
E12G OZW- LECZENIE INWAZYJNE *	39 457	12 885,28		23 708,92 zł
E15 OZW- LECZENIE INWAZYJNE > 7 DNI Z PW *	3 346	18 947,74		34 863,84 zł

Rebzołyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Cena świadczenia
E16 OZW > 69 R.Ż. LUB Z PW	6 888	3 663,45		6 740,75 zł
E17G OZW- LECZENIE ZACHOWAWCZE	3 364	2 721,71		5 007,95 zł
A48 KOMPLEKSOWE LECZENIE UDARÓW MÓZGU > 7 DNI W ODZIALE UDAROWYM	65 493	10 526,05		19 367,93 zł
A49 UDAR MÓZGU- LECZENIE > 3 DNI	9 517	5 740,32		10 562,19 zł
A50 UDAR MÓZGU- LECZENIE	10 348	5 155,50		9 486,12 zł
S11 OKOŁOURAZOWE LUB OKOŁOZABIEGOWE LECZENIE SKAZ KRWOTOCZNYCH	65	28 675,30		52 762,55 zł
Średnia ważona liczbą hospitalizacji				17 391,43 zł

Powyższe wyceny świadczeń wraz z częstościami z badania *MEDALIST* posłużyły do oszacowania kosztów związanych z diagnostyką i monitorowaniem pacjentów w analizie. Szczegółowe zestawienie kosztów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37. Koszty diagnostyki i monitorowania pacjentów w stanach TI, TD, HrMDS i AML.

Świadczenie	Koszt jednostkowy	Częstość wykonywania świadczeń				Źródło
		TI	TD	HrMDS	AML	
Wizyta u lekarza rodzinnego	77,88 zł	3	8,5	12	18,5	NFZ 57/2023/DSOZ
Wizyta u lekarza specjalisty	132,75 zł	2,5	4,2	9	18	NFZ 57/2023/DSOZ
Badanie krwi pełnej	19,47 zł	2,5	4,2	9	18	NFZ 57/2023/DSOZ
Pomiar poziomu ferrytyny w surowicy krwi	77,88 zł	2	3,1	2,5	2,5	NFZ 57/2023/DSOZ
Rezonans magnetyczny serca	1 446,24 zł	0	0,1	0	0	NFZ 68/2024/DSOZ
Pomiar poziomu glukozy	77,88 zł	0,5	1,1	3	6,5	NFZ 57/2023/DSOZ
Pomiar poziomu wapnia	132,75 zł	1	5,8	8,5	12	NFZ 57/2023/DSOZ
Testy czynności tarczycy (TSH, T4)	77,88 zł	0	0,6	1	0,5	NFZ 57/2023/DSOZ

Rebzołyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Świadczenie	Koszt jednostkowy	Częstość wykonywania świadczeń				Źródło
		TI	TD	HrMDS	AML	
Badanie densytometryczne kości (DEXA)	132,75 zł	0	0	0	0	NFZ 57/2023/DSOZ
Badanie czynności wątroby (ASAT, ALAT)	77,88 zł	1,5	7,8	12	21	NFZ 57/2023/DSOZ
Punkcja szpiku kostnego	132,75 zł	0	1	2	2	NFZ 57/2023/DSOZ
Wklucie centralne	77,88 zł	0	0	1	1	NFZ 57/2023/DSOZ
Pomiar poziomu erytropoetyny	77,88 zł	1	1	1	0	NFZ 57/2023/DSOZ
Hospitalizacja z powodu zaostrzenia anemii	12 048,97 zł	0,2	0,2	0,4	0,4	statystyki.nfz.gov.pl
Wizyta na oddziale ratunkowym z powodu zaostrzenia anemii	17 391,43 zł	0,2	0,3	0,5	0,5	statystyki.nfz.gov.pl
Roczny koszt diagnostyki i monitorowania		7 065,57 zł	10 985,48 zł	18 943,82 zł	22 141,32 zł	Suma iloczynów wyceny poszczególnych świadczeń i częstości ich wykonywania

Powyższe koszty naliczono również w trakcie przebywania pacjentów na etapie dalszych linii leczenia.

U pacjentów poddanych przetoczeniu koncentratu krwinek czerwonych może dojść do stanu „przeładowania” żelazem, w związku z czym istnieje konieczność zastosowania terapii chelatami żelaza. W niniejszej analizie założono, że koszty związane z leczeniem ICT będą odpowiadały wydatkom ponoszonym na terapię deferoxaminą. Analogicznie jak w przypadku przetoczeń KKCz dane o zużyciu zasobów w trakcie terapii ICT zostały zaczerpnięte z analizy dla leku Reblozyl w 2+ linii leczenia niedokrwistości z powodu MDS (AE Reblozyl 2021). Na podstawie danych w Tabeli 25 dopasowano dane o proporcji pacjentów otrzymujących poszczególne dawki ICT odpowiadające stanowi TD, które następnie przeliczono na wartości właściwe dla stanu TD. Szczegółowe obliczenia przedstawiono poniżej.

Tabela 38. Podział pacjentów leczonych ICT ze względu na dawkę w stanie TD.

Parametr	VLTB	LTB	ITB	HTB	TD (średnia ważona)
Rozkład pacjentów (wg IPSS-R)					
Odsetek pacjentów	10,5%	72,5%	17,0%	0,0%	100,0%

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Parametr	VLTB	LTB	ITB	HTB	TD (średnia ważona)
Dawki ICT					
Niska	31,0%	31,0%	32,6%	22,8%	31,3%
Średnia	37,9%	37,9%	31,7%	37,7%	36,8%
Wysoka	17,2%	17,2%	21,0%	21,6%	17,8%
Bardzo wysoka	13,9%	13,9%	14,7%	17,9%	14,0%

Uzyskane udziały poszczególnych dawek posłużyły do oszacowania zużycia świadczeń związanych z monitorowaniem stanu pacjentów w trakcie leczenia ICT. Oszacowanie rocznych częstości zużycia świadczeń przedstawiono poniżej.

Tabela 39. Oszacowanie rocznej częstości zużycia zasobów w związku z terapią ICT w stanie TD.

Parametr	Roczna częstość dawkowania ICT w podziale ze względu na dawki				
	Niska	Średnia	Wysoka	B. wysoka	TD (średnia ważona)
Odsetek pacjentów otrzymujący dawkę ICT	31,3%	36,8%	17,8%	14,0%	100,0%
Audiometria	0,50	1,00	1,00	1,00	0,84
Oftalmometria	0,50	1,00	1,00	1,00	0,84
Pomiar poziomu ferrytyny	4,00	4,00	6,00	6,00	4,64

Powyższe częstości posłużyły do oszacowania kosztów związanych z monitorowaniem pacjentów w trakcie leczenia ICT, co przedstawia kolejna tabela.

Tabela 40. Koszt monitorowania pacjentów w trakcie terapii chelatami żelaza.

Świadczenie	Roczna częstość wykonywania świadczeń	Cena świadczenia	Źródło
Audiometria	0,8	132,75 zł	NFZ 57/2023/DSOZ
Oftalmologia	0,8	132,75 zł	NFZ 57/2023/DSOZ
Pomiar poziomu ferrytyny w surowicy krwi	4,6	19,47 zł	NFZ 57/2023/DSOZ
Roczny koszt monitorowania pacjentów w trakcie ICT		314,28 zł	Suma iloczynów ceny świadczeń i częstości ich wykonywania

Roczny koszt monitorowania pacjentów w trakcie terapii chelatami żelaza przeliczono na 12-tygodniowe cykle, po czym naliczono go przez cały okres leczenia pacjentów ICT.

5.8 Dalsze linie leczenia

W niniejszej analizie przyjęto założenie, że pacjenci, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie w trakcie pierwszej linii terapii po 12 tygodniu, u których nie wystąpiło zaostrzenie choroby do HrMDS lub AML i pozostają przy życiu, mogą otrzymać dalsze leczenie z powodu niedokrwistości. Odsetki stosowania poszczególnych terapii przyjęto na podstawie danych z badania *COMMANDS* oraz ich dostępności w polskim systemie zdrowia. W poniższej tabeli przedstawiono odsetki pacjentów otrzymujących poszczególne terapie w ramach dalszych linii leczenia.

Tabela 41. Odsetki stosowania poszczególnych substancji leczniczych w ramach dalszych linii leczenia (na podst. badania *COMMANDS*).

Substancja lecznicza	LUS	EPA	DAR
epoetyna alfa	■	■	■
darbepoetyna alfa	■	■	■
luspatercept	■	■	■
azacytydyna	■	■	■
hydroksykarboamid	■	■	■
rytuksymab	■	■	■
wenetoklaks	■	■	■
lenalidomid	■	■	■

W przypadku leczenia darbepoetyną alfa odsetki stosowania poszczególnych terapii przyjęto jak w ramieniu EPA, przy czym założono, że pacjenci w ramach dalszego leczenia nie otrzymają ponownie terapii schematem DAR. Kolejna tabela przedstawia dawkowanie substancji czynnych uwzględnionych w ramach dalszych linii leczenia w analizie podstawowej.

Tabela 42. Dawkowanie leków w dalszych liniach leczenia.

Substancja czynna	Dawkowanie	Źródło
azacytydyna	75 mg/m ² s.c. co 4 tyg.	ChPL Gerodaza
hydroksykarboamid	20 mg/kg mc. p.o. dziennie	ChPL Hydroxycarbamid Teva
rytuksymab	479 mg/m ² i.v. co 4 tyg.	ChPL MabThera
wenetoklaks	400 mg p.o. co 4 tyg.	ChPL Venclxyto
lenalidomid	10 mg p.o. codziennie przez 21 dni w ciągu 28 dniowego cyklu	ChPL Revlimid

Na podstawie przyjętych proporcji stosowania poszczególnych substancji leczniczych, dawkowania oraz kosztów jednostkowych substancji czynnych i ich podania (zob. Tabela 21, Tabela 24) oszacowano

Rebloyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

cykliczne koszty dalszych linii leczenia u pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie w trakcie pierwszej linii leczenia. Szczegółowe zestawienie kosztów przedstawia tabela poniżej.

Tabela 43. Koszty dalszego leczenia niedokrwistości z powodu MDS.

Ramię leczenia	Całkowite koszty lekowe	Całkowite koszty administracji leczenia
LUS	35 280,16 zł	8 716,55 zł
EPA	40 415,97 zł	8 841,69 zł
DAR	39 621,48 zł	9 380,99 zł

Powyższe koszty naliczono jednorazowo u pacjentów rozpoczynających leczenie dalsze leczenie.

5.9 Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano przyjmując założenie, że każdorazowe wystąpienie zdarzenia wymaga hospitalizacji pacjenta. Założenie to jest spójne z definicją zdarzenia niepożądanego 3. i 4. stopnia uwzględnionych w modelu. Koszt hospitalizacji dla pozostałych zdarzeń niepożądanych oszacowano przypisując każdemu z wyszczególnionych zdarzeń odpowiednią grupę z katalogu Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP), w ramach której można rozliczyć hospitalizację związaną z tym zdarzeniem. Przypisując grupy JGP kierowano się kodami klasyfikacji ICD-10 zdarzeń niepożądanych oraz statystykami NFZ dotyczącymi liczby hospitalizacji przypisanych danym kodem w ramach grupy, starając się wyselekcjonować najbardziej odpowiednią grupę dla danego zdarzenia (tj. o najwyższym odsetku hospitalizacji odpowiadających rozważanemu kodowi wskazania).

Szczegóły przypisania grup JGP przedstawia kolejna tabela.

Tabela 44. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w analizie (statystyki.nfz.gov.pl dla 2023 r.).

Zdarzenie niepożądane	Odpowiadająca grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość jednostek hospitalizacji [pkt]	Wartość pkt rozliczeniowego	Wycena hospitalizacji
Anemia, neutropenia	S05 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	55 077	11 611,79	1,84 zł	12 048,97 zł
	S06 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	67 076	4 062,34		
	S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	19 498	797,66		

Rebzołyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Zdarzenie niepożądane	Odpowiadająca grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość jednostek hospitalizacji [pkt]	Wartość pkt rozliczeniowego	Wycena hospitalizacji
Zapalenie płuc	D47 ZAPALENIE PŁUC Z PW	1	1 602,00		4 814,43 zł
	D48 ZAPALENIE PŁUC BEZ PW	25 467	2 616,58		
Nadciśnienie	E86 NADCIŚNIENIE TĘTNICZE OPORNE I WTÓRNE	773	6 074,25		5 324,81 zł
	E87 CIĘŻKIE NADCIŚNIENIE TĘTNICZE > 17 R.Ż.	1 019	3 851,35		
	E88 NADCIŚNIENIE TĘTNICZE > 17 R.Ż.	34 496	2 794,37		

Dla zdarzeń związanych z chorobami krwi przyjęto jednakowy koszt hospitalizacji. Związane jest to z brakiem możliwości odnalezienia dedykowanych im grup JGP, przez co arbitralnie przypisano im grupy, w których możliwe jest rozliczenie hospitalizacji w zbliżonym zakresie jednostek chorobowych.

W oparciu o częstości występowania zdarzeń niepożądanych (Tabela 11) oraz koszty związane z leczeniem poszczególnych zdarzeń niepożądanych oszacowano wydatki ponoszone w związku z leczeniem zdarzeń niepożądanych dla każdej z uwzględnionych terapii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Schemat leczenia	Cykliczny koszt leczenia AEs
Luspatercept	378,78 zł
epoetyna alfa	378,82 zł
darbepoetyna alfa	378,82 zł

Koszty zdarzeń niepożądanych naliczono w każdym cyklu obliczeniowym modelu.

5.10 Koszty opieki końca życia

Opieka terminalna stanowi szczególną jednostkę kliniczną w ramach opieki paliatywnej. Odbywa się ona w specjalistycznych ośrodkach, którymi na ogół są hospicja lub oddziały medycyny paliatywnej w szpitalach.

Koszty opieki terminalnej obliczono zgodnie z założeniami przyjętymi w analizie wpływu na budżet dla leku Venclxyto (*BIA Venclxyto 2021*) w leczeniu uprzednio nieleczonych, dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową, nie kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii. W analizie tej przyjęto, że

część pacjentów poddana będzie opiece w szpitalu na oddziale opieki paliatywnej. Całkowity koszt opieki końca życia oszacowano na 5 892,67 zł (stan na 2020 rok). Na potrzeby niniejszego opracowania skorygowano je o wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI, z ang. *Consumer Price Index*) w kategorii Zdrowie za okres od 2017 roku do 2026 roku (ostatni dostępny okres w ramach bazy danych Bank Danych Lokalnych udostępnianej przez Główny Urząd Statystyczny¹). Łączny wzrost cen świadczeń opieki zdrowotnej w analizowanym okresie oszacowano na 26,0%.

Łączny koszt opieki końca życia po uwzględnieniu powyższej korekty oszacowano na 7 406,15 zł. Koszt ten naliczono cyklicznie u odsetka pacjentów, u którego nastąpiło zdarzenie zgonu w danym cyklu obliczeniowym.

6 Walidacja modelu

Wytyczne *AOTMiT 2016* zalecają, aby w celu oceny wiarygodności modelowania przeprowadzone zostały następujące rodzaje walidacji:

- walidacja wewnętrzna modelu, tj. analiza poprawności obliczeń w modelu,
- walidacja konwergencji wyników modelowania, tj. porównanie wyników niniejszej analizy ekonomicznej z wynikami innych analiz ekonomicznych,
- walidacja zewnętrzna wyników modelowania, tj. porównanie projekcji modelu ekonomicznego z długookresowymi wynikami badań klinicznych.

6.1 Walidacja wewnętrzna modelu

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzeniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:

- testowanie wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości,
- testowanie powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych,
- analiza kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel®).

Kwestionariusz walidacji wewnętrznej modelu przedstawiono w Rozdziale 13.4.

¹ Dostęp online: <https://bdl.stat.gov.pl/BDL/start>.

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmiany kosztów i wyników zdrowotnych. W każdym wariancie analizy wrażliwości wpływ zmiany parametru na koszty i efekty był logicznie uzasadniony, w szczególności:

- przyjęcie minimalnych/maksymalnych wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia/zwiększenia kosztu całkowitego,
- wzrost/redukcja użyteczności stanów zdrowotnych prowadziło do zwiększenia/zmniejszenia efektów zdrowotnych (QALY),
- modyfikacja parametrów kosztowych nie wpływała na zmiany osiągniętych wyników zdrowotnych.

Szczegółowe wyniki analizy przedstawiono w Rozdziale 9.

6.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania LUS we wskazaniu leczenia niedokrwistości z powodu MDS (zob. Rozdział 3).

6.2.1 Walidacja zewnętrzna

W trakcie wyszukiwania systematycznego literatury nie odnaleziono innych badań poza badaniem *COMMANDS*, które odpowiadałoby zastosowaniu luspaterceptu w populacji ITT. Z tego względu postanowiono porównać część parametrów wykorzystywanych w modelu ekonomicznym z danymi dla pozostałych komparatorów. Jako że w analizie przyjęto, że efektywność darbepoetyny alfa jest identyczna jak w przypadku epoetyny alfa, w związku z czym postanowiono zestawić dane wyłącznie dla epoetyny alfa. W tym celu wykorzystano odnalezione badanie *Fenaux 2018*. Prezentowane w nim wyniki dotyczą badania III fazy z randomizacją dla porównania terapii EPA i *placebo* w leczeniu pacjentów z anemią z powodu MDS o ryzyku niskim.

Zebrane dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 46. Porównanie efektów zdrowotnych w modelu ekonomicznym i literaturze.

Ramię leczenia	Populacja	Punkty końcowe	Dane literaturowe vs model ekonomiczny
EPA	Dorośli pacjenci z MDS o ryzyku niskim (niskie lub średnie wg IPSS), zależni od ≤ 4 przetoczeń KKCz/8 tygodni	Odpowiedź na leczenie (oczniana w ciągu pierwszych 24 tygodni)	31,8% vs 34,8%
		Progresja do AML	3,5% vs 3,3%

W badaniu *Fenaux 2018* pierwszorzędnym punktem końcowym była odpowiedź na leczenie w ciągu 24 tygodni wg kryteriów IWG-2006. W ramieniu epoetyny alfa odpowiedź erytroidalną w ciągu pierwszych 24 tygodni od rozpoczęcia badania uzyskano u 27 spośród 85 pacjentów (31,8%) leczonych w ramieniu EPA. Na podstawie badania *COMMANDS* w modelu przyjęto, że odpowiedź na leczenie epoetyną alfa w ciągu pierwszych 24 tygodni uzyska 34,8% pacjentów co oznacza, że różnica między przyjętymi wartościami wynosi 3 p.p.

Podsumowując przeprowadzoną walidację zewnętrzną należy uznać, że wykorzystany w analizie model ekonomiczny został poprawnie poddany walidacji z danymi z rzeczywistej praktyki klinicznej.

7 Zestawienie parametrów modelu

7.1 Analiza podstawowa

Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej, wraz ze wskazaniem źródeł oszacowania, zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 47. Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Parametry ogólne		
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika publicznego	<i>AOTMiT 2016</i>
Horyzont czasowy	Dożywni (26 lat)	założenie własne
Długość cyklu modelu	12 tygodni (84 dni)	założenie własne
Roczna stopa dyskonta kosztów	5,0%	<i>AOTMiT 2016</i>
Roczna stopa dyskonta efektów	3,5%	<i>AOTMiT 2016</i>
Charakterystyka populacji docelowej		
Średni wiek pacjenta	73,4 lat	<i>COMMANDS</i>
Średnia waga pacjenta	72,2 kg	<i>COMMANDS</i>
Średni wzrost pacjenta	165,7 cm	<i>COMMANDS</i>
Powierzchnia ciała	1,82 m ²	<i>COMMANDS</i>

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Parametry dotyczące efektywności klinicznej		
Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na 1L leczenia w 24 tygodniu		COMMANDS
Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na 2+L leczenia w 24 tygodniu		MEDALIST
Krzywa TTD (TI) dla luspaterceptu	model wykładniczy	model dopasowany do krzywych Kaplana-Meiera z badania COMMANDS
Krzywa TTD (TI) dla epoetyny alfa	model uog. gamma	model dopasowany do krzywych Kaplana-Meiera z badania COMMANDS
Krzywa TTD (TI) dla darbepoetyny alfa	model uog. gamma	założenie identycznej efektywności klinicznej jak w EPA
Krzywa OS (TI) dla luspaterceptu	krzywa KM do 24 tyg. + model log-normalny	model dopasowany do krzywych Kaplana-Meiera z badania COMMANDS
Krzywa OS (TI) dla epoetyny alfa	krzywa KM do 24 tyg. + model log-normalny	model dopasowany do krzywych Kaplana-Meiera z badania COMMANDS
Krzywa OS (TI) dla darbepoetyny alfa	krzywa KM dla EPA do 24 tyg. + model log-normalny	założenie identycznej efektywności klinicznej jak w EPA
Krzywa OS (TD) dla luspaterceptu	krzywa KM do 24 tyg. + model uog. gamma	model dopasowany do krzywych Kaplana-Meiera z badania COMMANDS
Krzywa OS (TD) dla epoetyny alfa	krzywa KM do 24 tyg. + model uog. gamma	model dopasowany do krzywych Kaplana-Meiera z badania COMMANDS
Krzywa OS (TD) dla darbepoetyny alfa	krzywa KM dla EPA do 24 tyg. + model uog. gamma	założenie identycznej efektywności klinicznej jak w EPA
Śmiertelność w populacji ogólnej	Parametr w formie tabelarycznej (zob. Załącznik 13.2)	GUS 2024
Odsetek pacjentów leczonych ICT	42,5%	Liu 2019
Odsetek pacjentów z progresją do AML w trakcie 1L leczenia		COMMANDS, dla DAR założenie jak w EPA
Odsetek pacjentów z progresją do AML w trakcie dalszych linii leczenia		COMMANDS, dla DAR założenie jak w EPA
Odsetek pacjentów z progresją do HrMDS w trakcie 1L leczenia		COMMANDS, dla DAR założenie jak w EPA
Odsetek pacjentów z progresją do HrMDS w trakcie dalszych linii leczenia		COMMANDS, dla DAR założenie jak w EPA
Odsetek pacjentów uzyskujący częściową odpowiedź na leczenie		COMMANDS, dla DAR założenie jak w EPA

Rebzozył (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Zdarzenia niepożądane	Tabela 11, str. 45	COMMANDS
Użyteczności stanów zdrowia		
Użyteczność w trakcie 1L leczenia, stan T1	■	Szende 2009
Użyteczność w trakcie 1L leczenia, stan TD	■	Szende 2009
Użyteczność w trakcie 2+L leczenia, stan T1	■	Szende 2009
Użyteczność w trakcie 2+L leczenia, stan TD	■	Szende 2009
Użyteczność w stanie AML	■	Forsythe 2018
Użyteczność w stanie HrMDS	■	średnia użyteczności w stanie AML i TD
Obniżenie użyteczności w stanie przed progresją choroby związane z wystąpieniem AEs 3/4 stopnia	LUS: 0,000120 EPA/DAR: 0,000107 (szczegółowe zestawienie zob. Rozdział 4.8.4)	Eriksson 2016, Lathia 2013, Mangan 2017, Rencz 2023
Parametry kosztowe		
Cena zbytu netto opakowania Reblozyl, 1 fiol. a 25 mg	■	dane od Wnioskodawcy
Cena zbytu netto opakowania Reblozyl, 1 fiol. a 75 mg	■	dane od Wnioskodawcy
Ceny jednostkowe pozostałych substancji czynnych wykorzystane w analizie	Parametry w formie tabelarycznej (Tabela 20, str. 59, Tabela 21, str. 59)	opracowanie danych dotyczących refundacji oraz postępowań przetargowych (DGL 28/08/2024, DGL 01/03/2024, DGL 07/08/2024, UR NFZ 02/04/2024, MZ 18/09/2024, platformazakupowa.pl)
Schematy dawkowania porównywanych interwencji	Parametry w formie tabelarycznej (Tabela 22, str. 60)	ChPL Reblozyl 2024, ChPL Binocrit 2024, ChPL Aranesp 2024
Schematy dawkowania leków stosowanych w dalszych liniach leczenia	Parametry w formie tabelarycznej (Tabela 42, str. 73)	ChPL Gerodaza, ChPL Xospata, ChPL Hydroxycarbamid Teva, ChPL Ituxredi, ChPL Venclyxto, ChPL Revlimid
Koszt leczenia ambulatoryjnego związanego z administracją leków podawanych podskórnym (w ramach programu lekowego)	191,44 zł	NFZ 76/2024/DGL
Koszt administracji leków podawanych dożylnie (w ramach chemioterapii)	554,01 zł	NFZ 10/2024/DGL
Koszty przetoczeń KKCz	Parametry w formie tabelarycznej (Tabela 29, str. 65)	MEDALIST, NFZ 68/2024/DSOZ, NFZ 57/2023/DGL
Koszty leczenia AML i HrMDS	Zob. Rozdział 5.6, str. 66	MEDALIST, statystyki.nfz.gov.pl, NFZ 68/2024/DSOZ
Roczny ryczałt diagnostyczny w programie lekowym B.142 – rok 1	2 640,88 zł	NFZ 76/2024/DGL
Roczny ryczałt diagnostyczny w programie lekowym B.142 – lata 2+	623,04 zł	NFZ 76/2024/DGL

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Koszty diagnostyki i monitorowania w stanach T1, TD, HrMDS i AML	Parametry w formie tabelarycznej (Tabela 37, str. 70)	NFZ 57/2023/DSOZ, statystyki.nfz.gov.pl, MEDALIST
Roczny koszt monitorowania choroby w trakcie terapii ICT	314,28 zł	MEDALIST, NFZ 57/2023/DSOZ
Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 44, str. 74)	opracowanie danych NFZ zamieszczonych na statystyki.nfz.gov.pl, częstości AEs zaczerpnięto z badania COMMANDS
Całkowite koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 45, str. 75)	obliczone na podstawie częstości występowania zdarzeń niepożądanych i kosztów związanych z ich leczeniem
Udziały kolejnych linii leczenia	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 41, str. 73)	COMMANDS
Całkowity koszt leczenia kolejnych linii z wykorzystaniem schematów uwzględnionych w analizie	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 43, str. 74)	oszacowane koszty ponoszone w związku z kolejnymi liniami leczenia na podstawie badania COMMANDS
Koszt opieki końca życia	7 406,15 zł	BIA Venclxyto 2021

Wyniki analizy kosztów-użyteczności w wariancie podstawowym przedstawiono w Rozdziale 8.

7.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

7.2.1 Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Do analizy wrażliwości włączono parametry i założenia, które wyszczególniono jako najbardziej krytyczne dla przeprowadzonego procesu modelowania, albo ze względu na ich szczególne znaczenie w procesie modelowania lub też z powodu spodziewanego znacznego wpływu na wyniki analizy. Analizę wrażliwości podzielono na kierunkową (w której testowane są alternatywne wartości parametrów) oraz analizę scenariuszową (w której testowane są alternatywne założenia modelu).

W jednokierunkowej analizie testowano 210 parametrów, przy czym w tabeli poniżej przedstawiono testowane warianty skrajne dla parametrów, które uznano za mające najistotniejszy wpływ na wyniki analizy.

Tabela 48. Wybrane parametry modelu testowane w jednokierunkowej analizie wrażliwości.

Numer	Parametr	Wartość w ramach analizy podstawowej	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło zmienności
1	Stopa dyskontowania kosztów	5,0%	0%	6,0%	Założenie własne
2	Stopa dyskontowania efektów	3,5%	0%	6,0%	Założenie własne

Numer	Parametr	Wartość w ramach analizy podstawowej	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło zmienności
3	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na 1L leczenia LUS	■	■	■	wyznaczone na podstawie rozkładu Beta, przedział ufności 2,5%
4	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na 1L leczenia EPA	■	■	■	wyznaczone na podstawie rozkładu Beta, przedział ufności 2,5%
5	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na 1L leczenia DAR	■	■	■	wyznaczone na podstawie rozkładu Beta, przedział ufności 2,5%
6	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na 2+L leczenia LUS	■	■	■	wyznaczone na podstawie rozkładu Beta, przedział ufności 2,5%
7	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na 2+L leczenia EPA	■	■	■	wyznaczone na podstawie rozkładu Beta, przedział ufności 2,5%
8	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na 2+L leczenia DAR	■	■	■	wyznaczone na podstawie rozkładu Beta, przedział ufności 2,5%
9	Odsetek pacjentów z progresją choroby do AML – 1L LUS	■	■	■	wyznaczone na podstawie rozkładu Beta, przedział ufności 2,5%
10	Odsetek pacjentów z progresją choroby do AML – 2+L LUS	■	■	■	wyznaczone na podstawie rozkładu Beta, przedział ufności 2,5%
11	Odsetek pacjentów z progresją choroby do AML – 1L EPA	■	■	■	wyznaczone na podstawie rozkładu Beta, przedział ufności 2,5%
12	Odsetek pacjentów z progresją choroby do AML – 2+L EPA	■	■	■	wyznaczone na podstawie rozkładu Beta, przedział ufności 2,5%
13	Odsetek pacjentów z progresją choroby do AML – 1L DAR	■	■	■	wyznaczone na podstawie rozkładu Beta, przedział ufności 2,5%
14	Odsetek pacjentów z progresją choroby do AML – 2+L DAR	■	■	■	wyznaczone na podstawie rozkładu Beta, przedział ufności 2,5%

Numer	Parametr	Wartość w ramach analizy podstawowej	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło zmienności
15	Odsetek pacjentów z progresją choroby do HrMDS – 1L LUS	■	■	■	wyznaczone na podstawie rozkładu Beta, przedział ufności 2,5%
16	Odsetek pacjentów z progresją choroby do HrMDS – 2+L LUS	■	■	■	wyznaczone na podstawie rozkładu Beta, przedział ufności 2,5%
17	Odsetek pacjentów z progresją choroby do HrMDS – 1L EPA	■	■	■	wyznaczone na podstawie rozkładu Beta, przedział ufności 2,5%
18	Odsetek pacjentów z progresją choroby do HrMDS – 2+L EPA	■	■	■	wyznaczone na podstawie rozkładu Beta, przedział ufności 2,5%
19	Odsetek pacjentów z progresją choroby do HrMDS – 1L DAR	■	■	■	wyznaczone na podstawie rozkładu Beta, przedział ufności 2,5%
20	Odsetek pacjentów z progresją choroby do HrMDS – 2+L DAR	■	■	■	wyznaczone na podstawie rozkładu Beta, przedział ufności 2,5%

Pozostałe parametry przedstawiono w pliku Excel zawierającym model ekonomiczny. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 9.

7.2.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Tabela 49 przedstawia testowane w ramach analizy wrażliwości scenariusze. Do analizy wrażliwości włączono parametry i założenia, które *a priori* wyszczególniono jako najbardziej krytyczne dla przeprowadzonego procesu modelowania, albo ze względu na ich szczególne znaczenie w procesie modelowania lub też z powodu spodziewanego znacznego wpływu na wyniki analizy.

Tabela 49. Scenariusze testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości.

Lp.	Scenariusz	Założenie analizy podstawowej	Założenie analizy scenariuszowej	Uzasadnienie rozważanego scenariusza
AW: 1	Dyskontowanie kosztów i efektów	Dyskontowanie kosztów: 5% / rok Dyskontowanie wyników: 3,5% / rok	Dyskontowanie kosztów: 0% / rok Dyskontowanie wyników: 0% / rok	Zgodnie z AOTMiT 2016

Lp.	Scenariusz	Założenie analizy podstawowej	Założenie analizy scenariuszowej	Uzasadnienie rozważanego scenariusza
AW: 2			Dyskontowanie kosztów: 6% / rok Dyskontowanie wyników: 6% / rok	Zgodnie z AOTMiT 2016
AW: 3	Horyzont czasowy 20 lat	26 lat	20 lat	Założenie własne
AW: 4	Horyzont czasowy 10 lat		10 lat	Założenie własne
AW: 5	Populacja MDS RS+	Populacja ITT z badania <i>COMMAMDS</i>	Populacja RS+ z badania <i>COMMANDS</i>	Podgrupa pacjentów z badania <i>COMMANDS</i> z potwierdzoną obecnością syderoblastów
AW: 6	Dawkowanie leków wg średniego zużycia w badaniu <i>COMMANDS</i>	Tabela 22, str. 60	LUS: 90,9 mg co 3 tyg. EPA: 147 452,6 IU co 3 tyg. DAR: 405,5 µg co 3 tyg.	Zużycie substancji leczniczych wg średniego zużycia w badaniu <i>COMMANDS</i> , dane niepublikowane
AW: 7	Modelowanie krzywej OS u pacjentów bez odpowiedzi	model uog. gamma	model wykładniczy	Model cechujący się najlepszym dopasowaniem wg kryteriów AIC i BIC
AW: 8	Modelowanie TTD u pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie powyżej 24 tygodnia	LUS: model wykładniczy EPA: model uog. gamma DAR: model uog. gamma	model gamma	przyjęcie rozkładu parametrycznego jak w w modelowaniu TTD (TD)
AW: 9	Modelowanie TTD u pacjentów z odpowiedzią na leczenie powyżej 24 tygodnia	LUS: model gamma EPA: model gamma DAR: model gamma	model log-normalny	Model cechujący się najlepszym dopasowaniem wg kryteriów AIC i BIC
AW: 10	Odsetek pacjentów otrzymujących HSCT z powodu HrMDS lub AML	■	■	Założenie własne
AW: 11	Nieuwzględnienie obniżenia użyteczności z powodu AEs	Obniżenie użyteczności/cykl: LUS: 0,000120 EPA/DAR: 0,000107	Obniżenie użyteczności/cykl: 0	Przyjęcie założenia o braku wpływu zdarzeń niepożądanych na jakość życia pacjentów
AW: 12	Alternatywna definicja odpowiedzi na leczenie	niezależność od przetoceń koncentratu krwinek czerwonych (RBC-TI) przez co najmniej 12 tygodni, ze współistniejącym wzrostem średniego stężenia hemoglobiny o $\geq 1,5$ g/dl w tygodniach 1-24	niezależność od przetoceń koncentratu krwinek czerwonych (RBC-TI) przez co najmniej 16 tygodni ze współistniejącym wzrostem średniego stężenia hemoglobiny o $\geq 1,5$ g/dl w tygodniach 1-24	Drugorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>COMMANDS</i>
AW: 13	Alternatywna definicja odpowiedzi na leczenie	niezależność od przetoceń koncentratu krwinek czerwonych (RBC-TI) przez co najmniej 24 tygodni, ze współistniejącym wzrostem średniego stężenia hemoglobiny o $\geq 1,5$ g/dl w tygodniach 1-24	niezależność od przetoceń koncentratu krwinek czerwonych (RBC-TI) przez co najmniej 24 tygodni, ze współistniejącym wzrostem średniego stężenia hemoglobiny o $\geq 1,5$ g/dl w tygodniach 1-24	Drugorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>COMMANDS</i>

Lp.	Scenariusz	Założenie analizy podstawowej	Założenie analizy scenariuszowej	Uzasadnienie rozważanego scenariusza
AW: 14	Przerwanie 1L leczenia w przypadku braku odpowiedzi na leczenie w 24 tygodniu	Przerwanie pierwszej linii leczenia w przypadku braku odpowiedzi na leczenie	Kontynuacja leczenia w przypadku braku odpowiedzi na leczenia	Założenie o kontynuowaniu pierwszej linii leczenia u pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie w ciągu pierwszych 24 tygodni
AW: 15	Odsetek pacjentów zależnych od przetoczeń KKCz otrzymujących terapię chelatami żelaza	■	■	<i>Zeidan 2015</i>
AW: 16	Nieuwzględnienie korekty połowy cyklu	Uwzględnienie korekty połowy cyklu	Brak korekty połowy cyklu	Założenie własne

Wyniki analizy scenariuszowej przedstawiono w Rozdziale 9.

7.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W kolejnej tabeli przedstawiono opis założeń dotyczących uwzględnionych w probabilistycznej analizie wrażliwości parametrów oraz przypisanych im rozkładów probabilistycznych. Pełne zestawienie parametrów modelu wraz z odpowiadającymi im rozkładami przedstawiono w arkuszu 'Parameters' modelu ekonomicznego stanowiącego załącznik do niniejszego dokumentu.

Dla parametrów, dla których nieznaną była wartość błędów standardowych pomiaru przyjęto arbitralnie, że będzie ona wynosić 10% wartości średniej (tj. współczynnik zmienności CV = 10%).

Tabela 50. Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu.

Kategoria parametrów	Wykorzystane rozkłady	Komentarz/założenia
Charakterystyka populacji docelowej	normalny	Dotyczy charakterystyk mających wpływ na dawkowanie leków (powierzchnia ciała, waga)
Prawdopodobieństwo na leczenie LUS i ESA	beta	Przypisano rozkłady beta o 10% współczynniku zmienności.
Odsetek pacjentów z progresją choroby do AML/HrMDS	beta	Przypisano rozkłady beta o 10% współczynniku zmienności.
Wartości użyteczności	beta	Przypisano rozkłady beta o 10% współczynniku zmienności.
Dawkowanie substancji leczniczych	dirichleta	Przypisano rozkłady dirichleta o 10% współczynniku zmienności.
Udziały substancji czynnych stosowanych w dalszych liniach leczenia i po progresji MDS do HrMDS/AML	beta	Przypisano rozkłady beta o 10% współczynniku zmienności.
Koszty substancji czynnych	gamma	Przypisano rozkłady gamma o 10% współczynniku zmienności.
Koszty administracji leczenia i leczenia AEs	gamma	Przypisano rozkłady gamma o 10% współczynniku zmienności.

Rebzołyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Kategoria parametrów	Wykorzystane rozkłady	Komentarz/założenia
Odsetek pacjentów otrzymujących terapię HSCT	beta	Przypisano rozkłady beta o 10% współczynnika zmienności.
Częstości występowania zdarzeń niepożądanych	beta	Przypisano rozkłady beta o 10% współczynnika zmienności.
Czas trwania zdarzeń niepożądanych	gamma	Przypisano rozkłady gamma o 10% współczynnika zmienności.
Częstości świadczeń związanych z przetoczeniami KKCz, diagnostyką i monitorowaniem pacjentów	gamma	Przypisano rozkłady gamma o 10% współczynnika zmienności.
Czas odpowiedzi na leczenie, czas do przerwania leczenia i przeżycie całkowite	Cholesky	Przypisano rozkłady Choleskiego o 10% współczynnika zmienności.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 9.2.

8 Wyniki analizy podstawowej

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej:

- zestawienie oszacowań kosztów oraz wyników zdrowotnych osiągniętych przez porównywane interwencje,
- wyniki analizy w wariancie podstawowym,
- wyniki analizy wrażliwości (deterministycznej i probabilistycznej).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego odpowiedzialnego za finansowanie świadczeń opieki zdrowotnej (Narodowy Fundusz Zdrowia). Biorąc pod uwagę marginalne koszty ponoszone przez pacjentów w ramach leczenia, w szczególności brak współpłacenia pacjenta za wnioskowaną interwencję oraz komparatory w ramach leczenia niedokrwistości, odstąpiono od przeprowadzenia dodatkowych obliczeń uznając tym samym, że przyjęta w analizie perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców.

Wszystkie wyniki są podane w przeliczeniu na jednego pacjenta. Część wyników prezentowanych w kolejnych podrozdziałach zaokrąglono, celem zachowania przejrzystości prezentacji. W arkuszu kalkulacyjnym zawierającym model ekonomiczny wszystkie obliczenia przeprowadzono na wartościach niezaokrąglonych.

8.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

Poniżej zebrano podsumowanie kosztów ponoszonych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim, w podziale na główne kategorie w zestawieniu ocenianej interwencji z komparatorami.

Tabela 51. Zestawienie kosztów osiągniętych w analizie kosztów-użyteczności.

Kategorie kosztów	Luspatercept	Epoetyna alfa	Darbepoetyna alfa	LUS vs EPA	LUS vs DAR
Leki (z RSS)	████████	88 114 zł	61 771 zł	████████	████████
Leki (bez RSS)	952 192 zł	88 114 zł	61 771 zł	864 078 zł	890 421 zł
w tym Reblozyl (luspatercept) z RSS	████████	0 zł	0 zł	████████	████████
w tym Reblozyl (luspatercept) bez RSS	████████	0 zł	0 zł	████████	████████
Pozostałe koszty lekowe	48 335 zł	54 975 zł	54 346 zł	-6 640 zł	-6 011 zł
Podanie leku	13 573 zł	43 588 zł	20 561 zł	-30 014 zł	-6 988 zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	2 992 zł	2 005 zł	2 005 zł	987 zł	987 zł
Diagnostyka / monitorowanie / koszty DFS	37 501 zł	42 095 zł	42 095 zł	-4 594 zł	-4 594 zł
Przetoczenie koncentratu czerwonych krwinek	326 768 zł	301 532 zł	301 532 zł	25 236 zł	25 236 zł
Opieka terminalna	5 605 zł	5 946 zł	5 946 zł	-341 zł	-341 zł
Łączny koszt (z RSS)	████████	538 255 zł	488 257 zł	████████	████████
Łączny koszt (bez RSS)	1 386 967 zł			848 712 zł	898 710 zł

Wykres 12. Porównanie kosztów całkowitych – analiza CUA, z uwzględnieniem RSS.



Łącznie koszty leczenia niedokrwistości w ramieniu LUS oszacowano na [czarna klatka] w wariancie z RSS oraz 1,4 mln zł w wariancie nieuwzględniającym proponowanego RSS. Największe wydatki związane są z refundacją leku Reblozyl. W ramieniu EPA koszt terapii oszacowano na [czarna klatka] natomiast w ramieniu DAR – [czarna klatka]

Kolejna tabela przedstawia wyniki zdrowotne osiągnięte w dożywotnim horyzoncie analizy.

Tabela 52. Efekty zdrowotne osiągnięte w analizie kosztów-użyteczności.

Kategoria	Luspatercept	Epoetyna alfa	Darbepoetyna alfa	LUS vs EPA	LUS vs DAR
Lata życia wg stanów zdrowotnych					
Niezależność od przetoczenia koncentratu czerwonych krwinek - 1. linia	1,33	0,65	0,65	0,68	0,68
Niezależność od przetoczenia koncentratu czerwonych krwinek - 2. linia	0,02	0,02	0,06	0,00	-0,03
Zależność od przetoczenia koncentratu czerwonych krwinek - 1. linia	0,54	0,59	0,59	-0,06	-0,06
Zależność od przetoczenia	3,21	2,79	2,75	0,42	0,46

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Kategoria	Luspatercept	Epoetyna alfa	Darbepoetyna alfa	LUS vs EPA	LUS vs DAR
koncentratu czerwonych krwinek - 2. linia					
Progresja do HrMDS	0,05	0,05	0,05	0,00	0,00
Progresja do AML	0,06	0,06	0,06	0,00	0,00
Łączna liczba lat życia	5,21	4,15	4,15	1,05	1,05
QALY wg stanów zdrowotnych					
Niezależność od przetoczenia koncentratu czerwonych krwinek - 1. linia	1,12	0,54	0,54	0,58	0,58
Niezależność od przetoczenia koncentratu czerwonych krwinek - 2. linia	0,02	0,02	0,05	0,00	-0,03
Zależność od przetoczenia koncentratu czerwonych krwinek - 1. linia	0,32	0,36	0,36	-0,03	-0,03
Zależność od przetoczenia koncentratu czerwonych krwinek - 2. linia	2,70	2,34	2,31	0,35	0,38
Progresja do HrMDS	0,03	0,03	0,03	0,00	0,00
Progresja do AML	0,03	0,03	0,03	0,00	0,00
Obniżenie użyteczności z powodu AEs	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Łączne QALY	4,21	3,32	3,32	0,90	0,90

W ramieniu terapii luspaterceptem osiągnięto efekty zdrowotne w postaci 5,21 LY oraz **4,21 QALY**. W ramionach EPA i DAR osiągnięto 4,15 LY i **3,32 QALY**.

8.1.1 Analiza inkrementalna – z uwzględnieniem RSS

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki inkrementalnej analizy ekonomicznej w wariancie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka.

Rebzołyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Tabela 53. Wyniki inkrementalne – wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	Luspatercept	Epoetyna alfa	Darbepoetyna alfa	LUS vs EPA	LUS vs DAR
Całkowite koszty	██████████	538 255 zł	488 257 zł	██████████	██████████
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	4,21 QALY	3,32 QALY	3,32 QALY	0,90 QALY	0,90 QALY
Lata życia (LY)	5,21 LY	4,15 LY	4,15 LY	1,05 LY	1,05 LY
ICUR (za QALY)				██████████	██████████
ICER (za rok życia)				██████████	██████████

Zastosowanie terapii LUS wiąże się ze ██████████ zł w porównaniu z EPA oraz ██████████ zł w porównaniu z DAR. Jednocześnie leczenie LUS przyczynia się do uzyskania dodatkowych efektów zdrowotnych w postaci 1,05 LY i 0,90 QALY w porównaniu z EPA i DAR. Prowadzi to do uzyskania inkrementalnego wyniku ██████████ vs EPA oraz ██████████ vs DAR.

8.1.1 Analiza inkrementalna – bez uwzględnienia RSS

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki inkrementalne analizy ekonomicznej w wariancie nie uwzględniającym proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 54. Wyniki inkrementalne – wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	Luspatercept	Epoetyna alfa	Darbepoetyna alfa	LUS vs EPA	LUS vs DAR
Całkowite koszty	1 386 967 zł	538 255 zł	488 257 zł	848 712 zł	898 710 zł
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	4,21 QALY	3,32 QALY	3,32 QALY	0,90 QALY	0,90 QALY
Lata życia (LY)	5,21 LY	4,15 LY	4,15 LY	1,05 LY	1,05 LY
ICUR (za QALY)				944 992 zł/QALY	1 001 307 zł/QALY
ICER (za rok życia)				804 577 zł/LY	851 975 zł/LY

Zastosowanie w obliczeniach ceny leku Reblozyl bez uwzględnienia RSS w analizie podstawowej spowodowało wzrost wydatków płatnika o 588 tys. zł w dożywotnim horyzoncie. W związku z powyższym inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 945 tys. zł/QALY w porównaniu z EPA oraz 1,0 mln zł/QALY w porównaniu z DAR.

8.2 Wyniki analizy progowej

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

wnioskach o objęcie refundacją (MZ 24/10/2023), obliczając cenę zbytu netto jednostkowego opakowania produktów leczniczych Reblozyl, przy których koszt uzyskania QALY jest równy wartości progowej dla technologii medycznych w Polsce, wynoszącej 190 380 zł.

Wyniki analizy progowej ceny produktów leczniczych Reblozyl 1 fiol. a 25 mg i Reblozyl 1 fiol. a 75 mg przedstawiono w poniższej tabeli. W związku z identyczną ceną obydwóch opakowań leku, w wynikach przedstawiono cenę wspólną dla obu prezentacji.

Tabela 55. Oszacowane ceny progowe produktu leczniczego Reblozyl.

Porównanie	Progowa cena zbytu netto	Progowa cena hurtowa ¹⁾	Progowa cena hurtowa brutto ²⁾
Reblozyl, 1 fiol a 25 mg			
LUS vs EPA	████████	████████	████████
LUS vs DAR	████████	████████	████████
Reblozyl, 1 fiol a 75 mg			
LUS vs EPA	████████	████████	████████
LUS vs DAR	████████	████████	████████

1) cena hurtowa brutto obniżona o wartość podatku VAT (8%),

2) Cena hurtowa obniżona o marżę hurtową (6% od ceny hurtowej).

Wyznaczona cena progowa dla produktu leczniczego Reblozyl jest ██████████ w porównaniu z epoetyną alfa oraz ██████████ w porównaniu z darbepoetyną alfa.

9 Wyniki analizy wrażliwości

W kolejnych dwóch podrozdziałach przedstawiono wyniki przeprowadzonych analiz wrażliwości modelu ekonomicznego:

- Deterministycznej [scenariuszowej (założenia analizy zob. Rozdział 7.2.1) i jednokierunkowej (założenia analizy zob. Rozdział 7.2.2)] analizy wrażliwości,
- Probabilistycznej analizy wrażliwości.

9.1 Deterministyczna analiza wrażliwości (LUS vs EPA)

Wariant z uwzględnieniem RSS

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla 10 wariantów o największym wpływie na wyniki inkrementalnej analizy. Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w dwóch kolejnych tabelach, odrębnie dla wariantów minimalnych oszacowań parametrów oraz wariantów maksymalnych.

Tabela 56. Wyniki analizy kierunkowej z uwzględnieniem RSS (LUS vs EPA) – warianty minimalne.

Scenariusz AW	LUS			Epoetyna alfa		Ink. koszty	Ink. QALY	ICER	Progowa CZN Reblozyl 1 fiol. a 25 mg	Progowa CZN Reblozyl 1 fiol. a 75 mg
	Całkowite koszty	w tym Reblozyl	QALY	Całkowite koszty	QALY					
Analiza podstawowa	██████	██████	4,21	538 255 zł	3,32	██████	0,90	██████	██████	██████
Dyskontowanie efektów	██████	██████	5,10	538 255 zł	3,86	██████	1,24	██████	██████	██████
Odsetek pacjentów z progresją do AML w 2+L leczenia (ramię LUS)	██████	██████	4,30	538 255 zł	3,32	██████	0,99	██████	██████	██████
Dyskontowanie kosztów	██████	██████	4,21	640 049 zł	3,32	██████	0,90	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na 1L leczenia EPA	██████	██████	4,21	517 431 zł	3,12	██████	1,10	██████	██████	██████
Odsetek pacjentów z progresją do AML w 2+L leczenia (ramię EPA)	██████	██████	4,21	540 707 zł	3,39	██████	0,82	██████	██████	██████
Odsetek pacjentów z progresją do HrMDS w 2+L leczenia (ramię LUS)	██████	██████	4,34	538 255 zł	3,32	██████	1,03	██████	██████	██████

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Scenariusz AW	LUS		QALY	Epoetyna alfa		Ink. koszty	Ink. QALY	ICER	Progowa CZN Reblozyl 1 fiol. a 25 mg	Progowa CZN Reblozyl 1 fiol. a 75 mg
	Całkowite koszty	w tym Re- blozyl		Całkowite koszty	QALY					
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na 1L leczenia LUS	██████	██████	3,98	538 255 zł	3,32	██████	0,66	██████	██████	██████
Odsetek pacjentów z progresją do AML w 1L leczenia (ramię LUS)	██████	██████	4,27	538 255 zł	3,32	██████	0,95	██████	██████	██████
Odsetek pacjentów z progresją do HrMDS w 2+L leczenia (ramię EPA)	██████	██████	4,21	547 433 zł	3,40	██████	0,81	██████	██████	██████
Odsetek pacjentów z progresją do AML w 1L leczenia (ramię EPA)	██████	██████	4,21	540 785 zł	3,35	██████	0,86	██████	██████	██████

Tabela 57. Wyniki analizy kierunkowej z uwzględnieniem RSS (LUS vs EPA) – warianty maksymalne.

Scenariusz AW	LUS		QALY	Epoetyna alfa		Ink. koszty	Ink. QALY	ICER	Progowa CZN Reblozyl 1 fiol. a 25 mg	Progowa CZN Reblozyl 1 fiol. a 75 mg
	Całkowite koszty	w tym Re- blozyl		Całkowite koszty	QALY					
Analiza podstawowa	██████	██████	4,21	538 255 zł	3,32	██████	0,90	██████	██████	██████
Dyskontowanie efektów	██████	██████	3,75	538 255 zł	3,02	██████	0,73	██████	██████	██████
Odsetek pacjentów z progresją do AML w 2+L leczenia (ramię LUS)	██████	██████	3,91	538 255 zł	3,32	██████	0,59	██████	██████	██████
Dyskontowanie kosztów	██████	██████	4,21	522 714 zł	3,32	██████	0,90	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na 1L leczenia EPA	██████	██████	4,21	560 587 zł	3,53	██████	0,68	██████	██████	██████
Odsetek pacjentów z progresją do AML w 2+L leczenia (ramię EPA)	██████	██████	4,21	531 302 zł	3,10	██████	1,12	██████	██████	██████

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji
z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

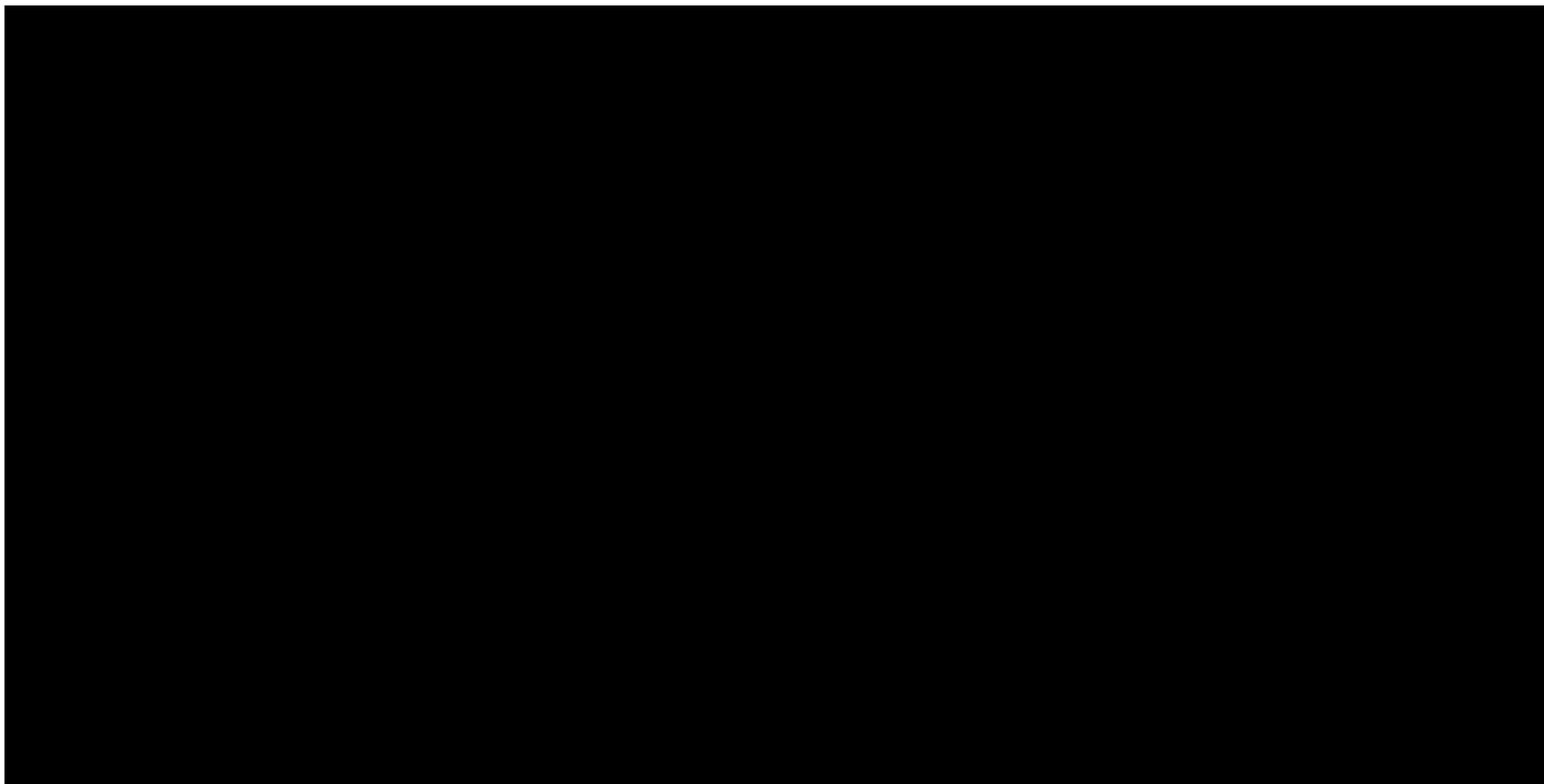
Scenariusz AW	LUS			Epoetyna alfa		Ink. koszty	Ink. QALY	ICER	Progowa CZN Reblo- zyl 1 fiol. a 25 mg	Progowa CZN Reblo- zyl 1 fiol. a 75 mg
	Całkowite koszty	w tym Re- blozyl	QALY	Całkowite koszty	QALY					
Odsetek pacjentów z progresją do HrMDS w 2+L leczenia (ramię LUS)	██████	██████	4,03	538 255 zł	3,32	██████	0,71	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na 1L leczenia LUS	██████	██████	4,44	538 255 zł	3,32	██████	1,12	██████	██████	██████
Odsetek pacjentów z progresją do AML w 1L leczenia (ramię LUS)	██████	██████	4,01	538 255 zł	3,32	██████	0,69	██████	██████	██████
Odsetek pacjentów z progresją do HrMDS w 2+L leczenia (ramię EPA)	██████	██████	4,21	519 548 zł	3,14	██████	1,07	██████	██████	██████
Odsetek pacjentów z progresją do AML w 1L leczenia (ramię EPA)	██████	██████	4,21	530 181 zł	3,21	██████	1,01	██████	██████	██████

Wykres 13. w sposób graficzny przedstawia wyniki kierunkowej analizy wrażliwości dla porównania LUS z EPA.

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji
z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Wykres 13. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach jednokierunkowej analizy wrażliwości, z uwzględnieniem RSS (LUS vs EPA).



Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji
z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Największą zmienność wyników uzyskano w scenariuszu zakładającym zmiany dyskontowania efektów (zmiana o 27,8% w wariancie minimalnym i 23,3% w wariancie maksymalnym), zmianę dyskontowania kosztów (od -4,3% do 30,0%) oraz przy testowaniu alternatywnego odsetka pacjentów z progresją do AML w trakcie dalszego leczenia w ramieniu luspaterceptu (od -7,7% do 43,2%).

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy scenariuszowej.

Tabela 58. Wyniki analizy scenariuszowej (LUS vs EPA) – z uwzględnieniem RSS.

Nr	Scenariusz	Koszty terapii jednego pacjenta			Efekty zdrowotne		Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR	Reblozyl, 1 fiol. a 25 mg		Reblozyl, 1 fiol. a 75 mg	
		LUS	w tym Reblozyl	EPA	LUS	EPA				CZN	CHB	CZN	CHB
AW: 0	Analiza podstawowa			538 255 zł	4,21	3,32		0,90		T	T	T	T
AW: 1	Brak dyskontowania kosztów i efektów			640 049 zł	5,10	3,86		1,24		T	T	T	T
AW: 2	Dyskontowanie kosztów i efektów równe 6%			522 714 zł	3,75	3,02		0,73		T	T	T	T
AW: 3	Horyzont czasowy 20 lat			535 889 zł	4,16	3,29		0,87		T	T	T	T
AW: 4	Horyzont czasowy 10 lat			501 161 zł	3,55	2,98		0,57		T	T	T	T
AW: 5	Populacja MDS RS+			534 935 zł	4,58	3,24		1,33		T	T	T	T
AW: 6	Dawkowanie leków wg średniego zużycia w badaniu COMMANDS			521 602 zł	4,21	3,32		0,90		T	T	T	T
AW: 7	Modelowanie krzywej OS u pacjentów bez odpowiedzi			603 952 zł	4,58	3,88		0,70		T	T	T	T

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

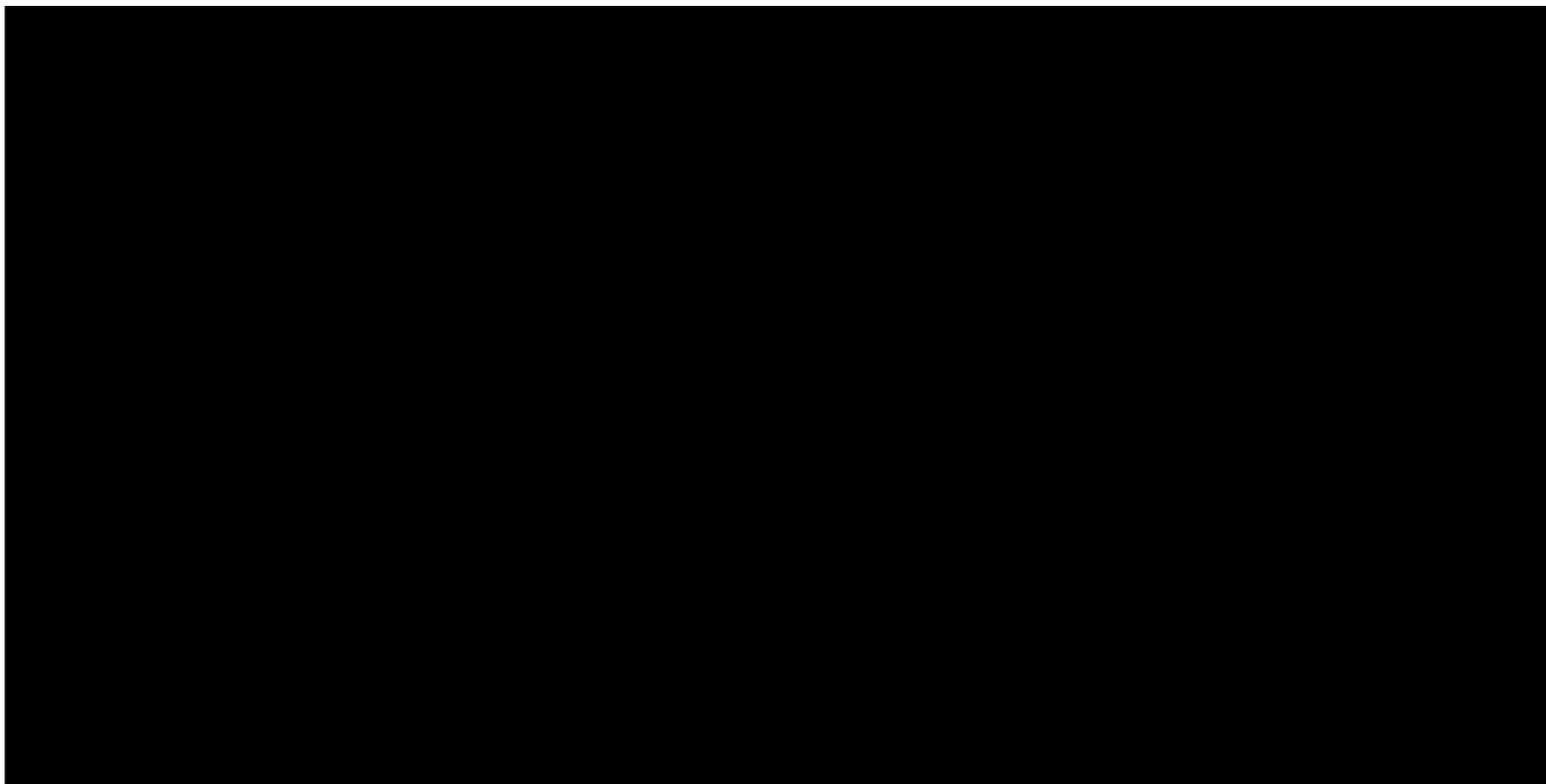
Nr	Scenariusz	Koszty terapii jednego pacjenta			Efekty zdrowotne		Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR	Reblozyl, 1 fiol. a 25 mg		Reblozyl, 1 fiol. a 75 mg	
		LUS	w tym Reblozyl	EPA	LUS	EPA				CZN	CHB	CZN	CHB
AW: 8	Modelowanie TTD u pacjentów z odpowiedzią na leczenie powyżej 24 tygodnia	██████	██████	538 335 zł	4,21	3,32	██████	0,90	██████	█	█	█	█
AW: 9	Modelowanie TTD u pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie powyżej 24 tygodnia	██████	██████	538 255 zł	4,21	3,32	██████	0,90	██████	█	█	█	█
AW: 10	Odsetek pacjentów otrzymujących HSCT z powodu HrMDS lub AML	██████	██████	536 397 zł	4,21	3,32	██████	0,90	██████	█	█	█	█
AW: 11	Nieuwzględnienie obniżenia użyteczności z powodu AEs	██████	██████	538 255 zł	4,21	3,32	██████	0,90	██████	█	█	█	█
AW: 12	Alternatywna definicja odpowiedzi na leczenie	██████	██████	529 099 zł	4,07	3,22	██████	0,85	██████	█	█	█	█
AW: 13	Alternatywna definicja odpowiedzi na leczenie	██████	██████	524 748 zł	3,74	3,15	██████	0,59	██████	█	█	█	█
AW: 14	Przerwanie 1L leczenia w przypadku braku odpowiedzi na leczenie w 24 tygodniu	██████	██████	571 389 zł	4,15	3,22	██████	0,93	██████	█	█	█	█
AW: 15	Odsetek pacjentów zależnych od przetoczeń KKCz otrzymujących terapię chelatami żelaza	██████	██████	326 291 zł	4,21	3,32	██████	0,90	██████	█	█	█	█
AW: 16	Nieuwzględnienie korekty połowy cyklu	██████	██████	541 473 zł	4,21	3,32	██████	0,90	██████	█	█	█	█

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Wykres poniżej przedstawia w sposób obrazowy uzyskane wyniki analizy scenariuszowej w wariancie uwzględniającym mechanizm dzielenia ryzyka.

Wykres 14. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS (LUS vs EPA).



Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji
z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Największą zmianę wskaźnika ICUR odnotowano w wariantcie zakładającym skrócenie horyzontu czasowego do 10 lat (wzrost o 35%), z kolei największe obniżenie wyniku inkrementalnego uzyskano przy zmianie populacji docelowej na pacjentów z potwierdzoną obecnością pierścieniowatych syderoblastów, gdzie obniżenie wyniku wyniosło 16%.

Wariant bez uwzględnienia RSS

W kolejnych dwóch tabelach przedstawiono wyniki kierunkowej analizy wrażliwości, w wariantcie analizy nieuwzględniającym zaproponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka dla 10 parametrów mających największy wpływ na inkrementalny wynik analizy.

Tabela 59. Wyniki analizy kierunkowej, bez uwzględnienia RSS (LUS vs EPA) – warianty minimalne.

Scenariusz AW	LUS			Epoetyna alfa		Ink. koszty	Ink. QALY	ICER	Progowa CZN Reblozyl 1 fiol. a 25 mg	Progowa CZN Reblozyl 1 fiol. a 75 mg
	Całkowite koszty	w tym Reblozyl	QALY	Całkowite koszty	QALY					
Analiza podstawowa	1 386 967 zł	952 192 zł	4,21	538 255 zł	3,32	848 712 zł	0,90	944 992 zł/QALY	1 895,82 zł	5 687,43 zł
Odsetek pacjentów z progresją do AML w 2+L leczenia (ramię LUS)	1 391 484 zł	952 192 zł	4,30	538 255 zł	3,32	853 229 zł	0,99	862 229 zł/QALY	1 984,86 zł	5 954,59 zł
Dyskontowanie efektów	1 386 967 zł	952 192 zł	5,10	538 255 zł	3,86	848 712 zł	1,24	682 356 zł/QALY	2 350,38 zł	7 051,16 zł
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na 1L leczenia EPA	1 386 967 zł	952 192 zł	4,21	517 431 zł	3,12	869 536 zł	1,10	792 376 zł/QALY	2 014,01 zł	6 042,01 zł
Odsetek pacjentów z progresją do HrMDS w 2+L leczenia (ramię LUS)	1 400 656 zł	952 192 zł	4,34	538 255 zł	3,32	862 401 zł	1,03	839 924 zł/QALY	1 970,42 zł	5 911,26 zł
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na 1L leczenia LUS	1 302 899 zł	877 383 zł	3,98	538 255 zł	3,32	764 644 zł	0,66	1 149 982 zł/QALY	1 794,05 zł	5 382,15 zł

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Scenariusz AW	LUS			Epoetyna alfa		Ink. koszty	Ink. QALY	ICER	Progowa CZN Reblo- zyl 1 fiol. a 25 mg	Progowa CZN Reblo- zyl 1 fiol. a 75 mg
	Całkowite koszty	w tym Re- blozyl	QALY	Całkowite koszty	QALY					
Odsetek pacjentów z progresją do AML w 2+L leczenia (ramię EPA)	1 386 967 zł	952 192 zł	4,21	540 707 zł	3,39	846 260 zł	0,82	1 027 286 zł/QALY	1 815,00 zł	5 444,99 zł
Odsetek pacjentów z progresją do AML w 1L leczenia (ramię LUS)	1 400 597 zł	963 824 zł	4,27	538 255 zł	3,32	862 342 zł	0,95	903 730 zł/QALY	1 932,17 zł	5 796,48 zł
Odsetek pacjentów z progresją do HrMDS w 2+L leczenia (ramię EPA)	1 386 967 zł	952 192 zł	4,21	547 433 zł	3,40	839 534 zł	0,81	1 031 822 zł/QALY	1 848,12 zł	5 544,36 zł
Dyskontowanie kosztów	1 630 264 zł	1 054 698 zł	4,21	640 049 zł	3,32	990 215 zł	0,90	1 102 548 zł/QALY	1 468,37 zł	4 405,11 zł
Odsetek pacjentów z progresją do HrMDS w 1L leczenia (ramię LUS)	1 409 536 zł	968 603 zł	4,29	538 255 zł	3,32	871 282 zł	0,98	892 090 zł/QALY	1 923,43 zł	5 770,29 zł

Tabela 60. Wyniki analizy kierunkowej, bez uwzględnienia RSS (LUS vs EPA) – warianty maksymalne.

Scenariusz AW	LUS			Epoetyna alfa		Ink. koszty	Ink. QALY	ICER	Progowa CZN Reblo- zyl 1 fiol. a 25 mg	Progowa CZN Reblo- zyl 1 fiol. a 75 mg
	Całkowite koszty	w tym Re- blozyl	QALY	Całkowite koszty	QALY					
Analiza podstawowa	1 386 967 zł	952 192 zł	4,21	538 255 zł	3,32	848 712 zł	0,90	944 992 zł/QALY	1 895,82 zł	5 687,43 zł
Odsetek pacjentów z progresją do AML w 2+L leczenia (ramię LUS)	1 371 604 zł	952 192 zł	3,91	538 255 zł	3,32	833 350 zł	0,59	1 412 187 zł/QALY	1 596,90 zł	4 790,68 zł
Dyskontowanie efektów	1 386 967 zł	952 192 zł	3,75	538 255 zł	3,02	848 712 zł	0,73	1 165 401 zł/QALY	1 672,45 zł	5 017,34 zł
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na 1L leczenia EPA	1 386 967 zł	952 192 zł	4,21	560 587 zł	3,53	826 379 zł	0,68	1 207 424 zł/QALY	1 769,05 zł	5 307,15 zł

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji
z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

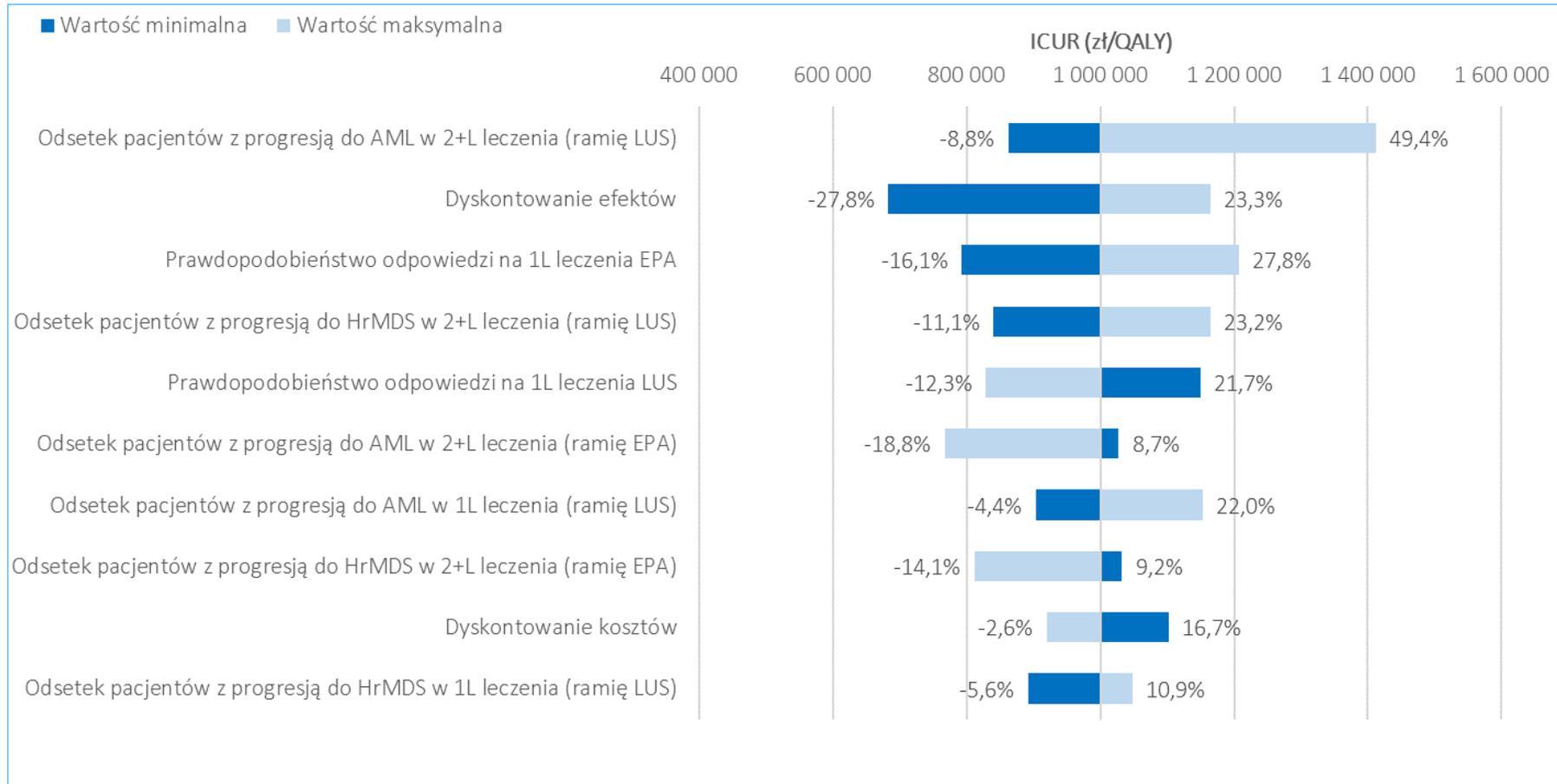
Scenariusz AW	LUS			Epoetyna alfa		Ink. koszty	Ink. QALY	ICER	Progowa CZN Reblozyl 1 fiol. a 25 mg	Progowa CZN Reblozyl 1 fiol. a 75 mg
	Całkowite koszty	w tym Reblozyl	QALY	Całkowite koszty	QALY					
Odsetek pacjentów z progresją do HrMDS w 2+L leczenia (ramię LUS)	1 367 041 zł	952 192 zł	4,03	538 255 zł	3,32	828 786 zł	0,71	1 164 169 zł/QALY	1 788,58 zł	5 365,74 zł
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na 1L leczenia LUS	1 467 671 zł	1 024 009 zł	4,44	538 255 zł	3,32	929 417 zł	1,12	828 369 zł/QALY	1 979,51 zł	5 938,53 zł
Odsetek pacjentów z progresją do AML w 2+L leczenia (ramię EPA)	1 386 967 zł	952 192 zł	4,21	531 302 zł	3,10	855 664 zł	1,12	767 002 zł/QALY	2 133,78 zł	6 401,33 zł
Odsetek pacjentów z progresją do AML w 1L leczenia (ramię LUS)	1 337 223 zł	909 801 zł	4,01	538 255 zł	3,32	798 968 zł	0,69	1 152 706 zł/QALY	1 755,17 zł	5 265,50 zł
Odsetek pacjentów z progresją do HrMDS w 2+L leczenia (ramię EPA)	1 386 967 zł	952 192 zł	4,21	519 548 zł	3,14	867 418 zł	1,07	811 317 zł/QALY	1 991,51 zł	5 974,53 zł
Dyskontowanie kosztów	1 349 371 zł	934 770 zł	4,21	522 714 zł	3,32	826 657 zł	0,90	920 435 zł/QALY	1 963,75 zł	5 891,24 zł
Odsetek pacjentów z progresją do HrMDS w 1L leczenia (ramię LUS)	1 352 189 zł	926 945 zł	4,09	538 255 zł	3,32	813 935 zł	0,78	1 047 543 zł/QALY	1 851,46 zł	5 554,36 zł

Na kolejnym wykresie przedstawiono w sposób obrazowy uzyskane wyniki.

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Wykres 15. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach jednokierunkowej analizy wrażliwości, bez uwzględnienia RSS (LUS vs EPA).



Największą zmianę wyniku inkrementalnego uzyskano w wariantcie zakładającym zmianę odsetka pacjentów z progresją do AML trakcie dalszego leczenia w ramieniu LUS (od -8,8% do 49,4%) oraz testującym wpływ zmiany stopy dyskontowania kosztów (od -27,8% do 23,3%). Analiza wrażliwości wykazała, że

wyniki analizy w dużej mierze zależą od przyjętych wartości parametrów związanych z progresją pacjentów do AML lub HrMDS oraz odnoszących się do uzyskanej odpowiedzi na leczenie.

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy scenariuszowej.

Tabela 61. Wyniki analizy scenariuszowej (LUS vs EPA) – bez uwzględnienia RSS.

Nr	Scenariusz	Koszty terapii jednego pacjenta			Efekty zdrowotne		Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR	Reblozyl, 1 fiol. a 25 mg		Reblozyl, 1 fiol. a 75 mg	
		LUS	w tym Reblozyl	EPA	LUS	EPA				CZN	CHB	CZN	CHB
AW: 0	Analiza podstawowa	1 386 967 zł	952 192 zł	538 255 zł	4,21	3,32	848 712 zł	0,90	944 992 zł/QALY	1 895,82 zł	2 170,32 zł	5 687,43 zł	6 510,96 zł
AW: 1	Brak dyskontowania kosztów i efektów	1 630 264 zł	1 054 698 zł	640 049 zł	5,10	3,86	990 215 zł	1,24	796 123 zł/QALY	1 878,77 zł	2 150,80 zł	5 636,30 zł	6 452,42 zł
AW: 2	Dyskontowanie kosztów i efektów równe 6%	1 349 371 zł	934 770 zł	522 714 zł	3,75	3,02	826 657 zł	0,73	1 135 116 zł/QALY	1 736,21 zł	1 987,61 zł	5 208,65 zł	5 962,85 zł
AW: 3	Horyzont czasowy 20 lat	1 381 980 zł	952 140 zł	535 889 zł	4,16	3,29	846 091 zł	0,87	971 048 zł/QALY	1 878,43 zł	2 150,41 zł	5 635,26 zł	6 451,23 zł
AW: 4	Horyzont czasowy 10 lat	1 307 273 zł	942 607 zł	501 161 zł	3,55	2,98	806 112 zł	0,57	1 408 219 zł/QALY	1 712,83 zł	1 960,83 zł	5 138,46 zł	5 882,50 zł
AW: 5	Populacja MDS RS+	1 508 775 zł	1 051 645 zł	534 935 zł	4,58	3,24	973 840 zł	1,33	730 383 zł/QALY	2 074,14 zł	2 374,46 zł	6 222,41 zł	7 123,40 zł
AW: 6	Dawkowanie leków wg średniego zużycia w badaniu COMMANDS	1 299 750 zł	864 975 zł	521 602 zł	4,21	3,32	778 148 zł	0,90	866 423 zł/QALY	1 960,34 zł	2 244,19 zł	5 881,02 zł	6 732,59 zł
AW: 7	Modelowanie krzywej OS u pacjentów bez odpowiedzi	1 429 176 zł	952 192 zł	603 952 zł	4,58	3,88	825 224 zł	0,70	1 177 154 zł/QALY	1 798,88 zł	2 059,35 zł	5 396,65 zł	6 178,07 zł

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

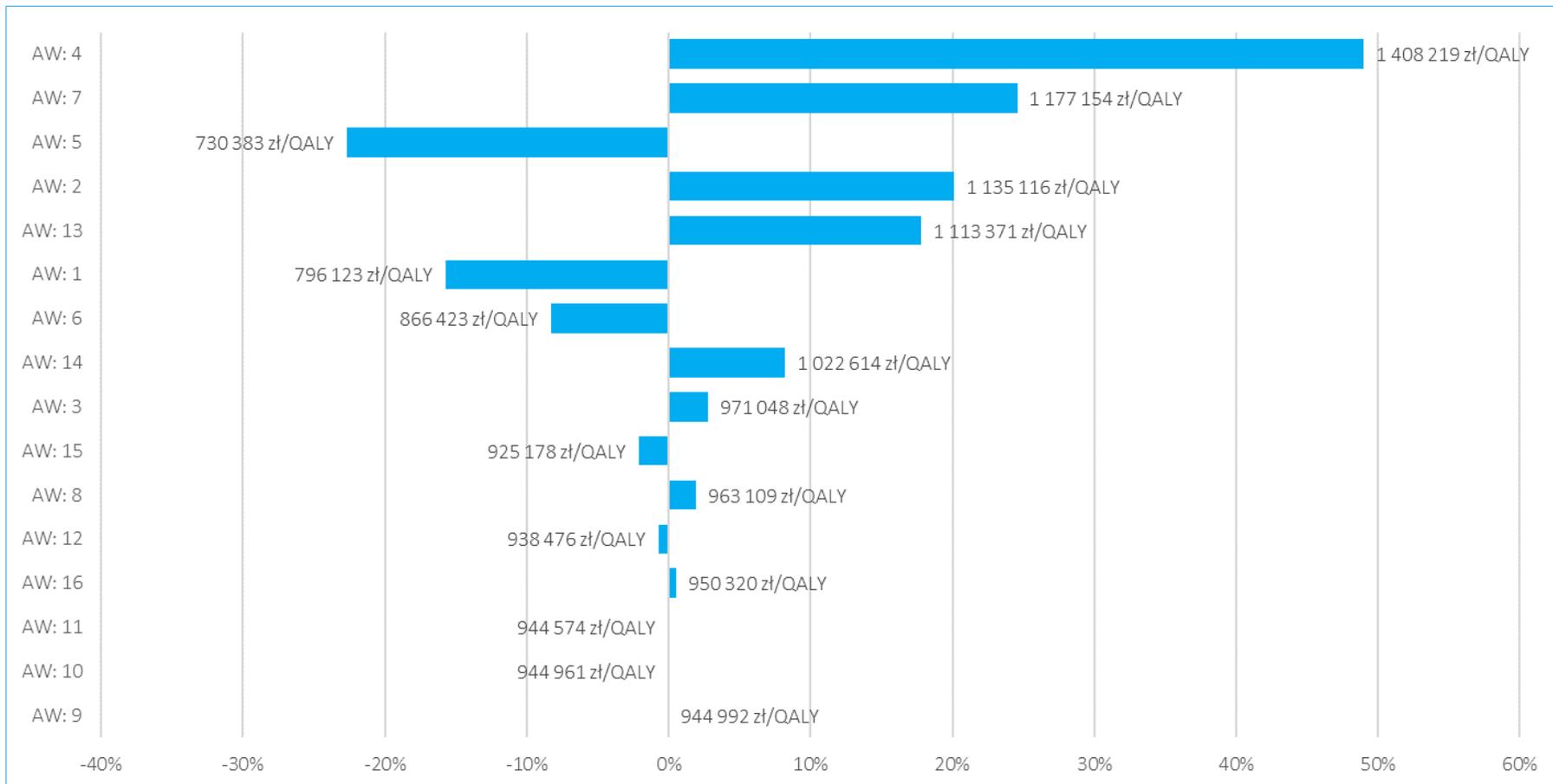
Nr	Scenariusz	Koszty terapii jednego pacjenta			Efekty zdrowotne		Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR	Reblozyl, 1 fiol. a 25 mg		Reblozyl, 1 fiol. a 75 mg	
		LUS	w tym Reblozyl	EPA	LUS	EPA				CZN	CHB	CZN	CHB
AW: 8	Modelowanie TTD u pacjentów z odpowiedzią na leczenie powyżej 24 tygodnia	1 403 281 zł	972 664 zł	538 335 zł	4,21	3,32	864 946 zł	0,90	963 109 zł/QALY	1 884,52 zł	2 157,39 zł	5 653,54 zł	6 472,17 zł
AW: 9	Modelowanie TTD u pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie powyżej 24 tygodnia	1 386 967 zł	952 192 zł	538 255 zł	4,21	3,32	848 712 zł	0,90	944 992 zł/QALY	1 895,82 zł	2 170,32 zł	5 687,43 zł	6 510,96 zł
AW: 10	Odsetek pacjentów otrzymujących HSCT z powodu HrMDS lub AML	1 385 081 zł	952 192 zł	536 397 zł	4,21	3,32	848 684 zł	0,90	944 961 zł/QALY	1 896,00 zł	2 170,53 zł	5 688,00 zł	6 511,61 zł
AW: 11	Nieuwzględnienie obniżenia użyteczności z powodu AEs	1 386 967 zł	952 192 zł	538 255 zł	4,21	3,32	848 712 zł	0,90	944 574 zł/QALY	1 896,34 zł	2 170,91 zł	5 689,00 zł	6 512,75 zł
AW: 12	Alternatywna definicja odpowiedzi na leczenie	1 328 473 zł	896 292 zł	529 099 zł	4,07	3,22	799 373 zł	0,85	938 476 zł/QALY	1 901,17 zł	2 176,45 zł	5 703,50 zł	6 529,36 zł
AW: 13	Alternatywna definicja odpowiedzi na leczenie	1 183 198 zł	756 773 zł	524 748 zł	3,74	3,15	658 450 zł	0,59	1 113 371 zł/QALY	1 833,05 zł	2 098,47 zł	5 499,15 zł	6 295,41 zł
AW: 14	Przerwanie 1L leczenia w przypadku braku odpowiedzi na leczenie w 24 tygodniu	1 520 304 zł	1 087 625 zł	571 389 zł	4,15	3,22	948 915 zł	0,93	1 022 614 zł/QALY	1 907,11 zł	2 183,25 zł	5 721,34 zł	6 549,77 zł
AW: 15	Odsetek pacjentów zależnych od przetoczeń KKCz otrzymujących terapię chelatami żelaza	1 157 208 zł	952 192 zł	326 291 zł	4,21	3,32	830 917 zł	0,90	925 178 zł/QALY	2 018,73 zł	2 311,03 zł	6 056,17 zł	6 933,09 zł
AW: 16	Nieuwzględnienie korekty połowy cyklu	1 394 968 zł	957 534 zł	541 473 zł	4,21	3,32	853 496 zł	0,90	950 320 zł/QALY	1 889,07 zł	2 162,60 zł	5 667,20 zł	6 487,80 zł

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Kolejny wykres przedstawia uzyskane wyniki w sposób wizualny.

Wykres 16. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS (LUS vs EPA).



Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji
z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Największy wzrost wartości wskaźnika ICUR odnotowano w wariancie zakładającym skrócenie horyzontu czasowego do 10 lat oraz przy zmianie modelu parametrycznego zastosowanego do estymacji przeżycia całkowitego u pacjentów bez odpowiedzi na leczenie na model wykładniczy. Z kolei największe obniżenie wyniku inkrementalnego uzyskano przy zmianie populacji docelowej na pacjentów z podgrupy RS+.

9.1 Deterministyczna analiza wrażliwości (LUS vs DAR)

Wariant z uwzględnieniem RSS

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla 10 wariantów o największym wpływie na wyniki inkrementalnej analizy. Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w dwóch kolejnych tabelach, odrębnie dla wariantów minimalnych oszacowań parametrów oraz wariantów maksymalnych.

Tabela 62. Wyniki analizy kierunkowej z uwzględnieniem RSS (LUS vs DAR) – warianty minimalne.

Scenariusz AW	LUS			DAR		Ink. koszty	Ink. QALY	ICER	Progowa CZN Reblozyl 1 fiol. a 25 mg	Progowa CZN Reblozyl 1 fiol. a 75 mg
	Całkowite koszty	w tym Reblozyl	QALY	Całkowite koszty	QALY					
Analiza podstawowa	██████	██████	4,21	488 257 zł	3,32	██████	0,90	██████	██████	██████
Odsetek pacjentów z progresją do AML w 2+L leczenia (ramię LUS)	██████	██████	4,30	488 257 zł	3,32	██████	0,99	██████	██████	██████
Dyskontowanie efektów	██████	██████	5,10	488 257 zł	3,86	██████	1,24	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na 1L leczenia DAR	██████	██████	4,21	471 888 zł	3,12	██████	1,10	██████	██████	██████

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Scenariusz AW	LUS			DAR		Ink. koszty	Ink. QALY	ICER	Progowa CZN Reblozyl 1 fiol. a 25 mg	Progowa CZN Reblozyl 1 fiol. a 75 mg
	Całkowite koszty	w tym Reblozyl	QALY	Całkowite koszty	QALY					
Dyskontowanie kosztów			4,21	586 514 zł	3,32		0,90			
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na 1L leczenia LUS			3,98	488 257 zł	3,32		0,66			
Odsetek pacjentów z progresją do HrMDS w 2+L leczenia (ramię LUS)			4,34	488 257 zł	3,32		1,03			
Odsetek pacjentów z progresją do AML w 2+L leczenia (ramię DAR)			4,21	490 709 zł	3,39		0,82			
Odsetek pacjentów z progresją do AML w 1L leczenia (ramię LUS)			4,27	488 257 zł	3,32		0,95			
Odsetek pacjentów z progresją do HrMDS w 2+L leczenia (ramię DAR)			4,21	497 435 zł	3,40		0,81			
Odsetek pacjentów z progresją do HrMDS w 1L leczenia (ramię LUS)			4,29	488 257 zł	3,32		0,98			

Tabela 63. Wyniki analizy kierunkowej z uwzględnieniem RSS (LUS vs DAR) – warianty maksymalne.

Scenariusz AW	LUS			DAR		Ink. koszty	Ink. QALY	ICER	Progowa CZN Reblozyl 1 fiol. a 25 mg	Progowa CZN Reblozyl 1 fiol. a 75 mg
	Całkowite koszty	w tym Reblozyl	QALY	Całkowite koszty	QALY					
Analiza podstawowa			4,21	488 257 zł	3,32		0,90			
Odsetek pacjentów z progresją do AML w 2+L leczenia (ramię LUS)			3,91	488 257 zł	3,32		0,59			

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji
z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

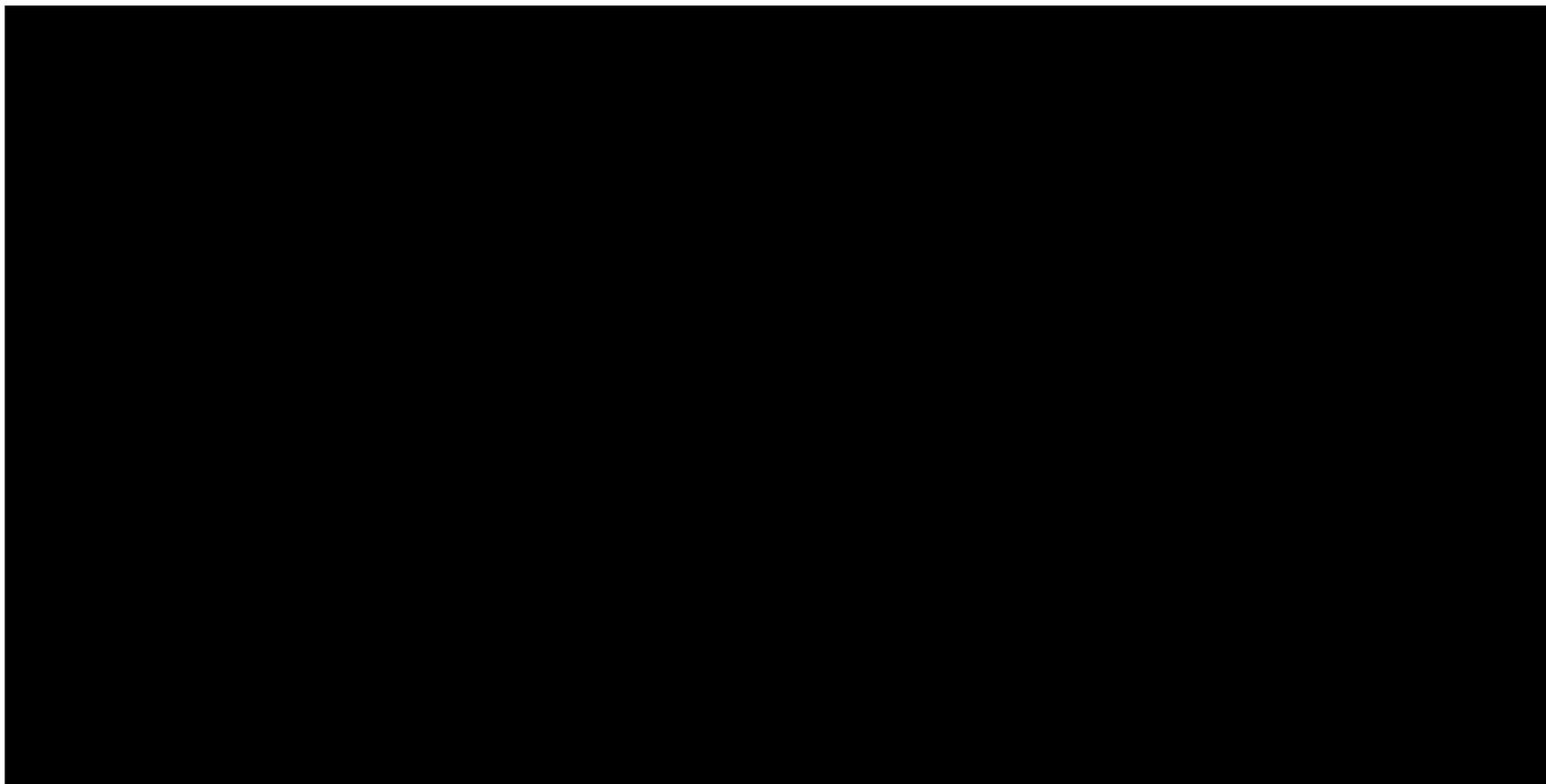
Scenariusz AW	LUS			DAR			Ink. koszty	Ink. QALY	ICER	Progowa CZN Reblozyl 1 fiol. a 25 mg	Progowa CZN Reblozyl 1 fiol. a 75 mg
	Całkowite koszty	w tym Reblozyl	QALY	Całkowite koszty	QALY						
Dyskontowanie efektów	██████	██████	3,75	488 257 zł	3,02	██████	0,73	██████	██████	██████	
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na 1L leczenia DAR	██████	██████	4,21	505 811 zł	3,53	██████	0,68	██████	██████	██████	
Dyskontowanie kosztów	██████	██████	4,21	473 333 zł	3,32	██████	0,90	██████	██████	██████	
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na 1L leczenia LUS	██████	██████	4,44	488 257 zł	3,32	██████	1,12	██████	██████	██████	
Odsetek pacjentów z progresją do HrMDS w 2+L leczenia (ramię LUS)	██████	██████	4,03	488 257 zł	3,32	██████	0,71	██████	██████	██████	
Odsetek pacjentów z progresją do AML w 2+L leczenia (ramię DAR)	██████	██████	4,21	481 304 zł	3,10	██████	1,12	██████	██████	██████	
Odsetek pacjentów z progresją do AML w 1L leczenia (ramię LUS)	██████	██████	4,01	488 257 zł	3,32	██████	0,69	██████	██████	██████	
Odsetek pacjentów z progresją do HrMDS w 2+L leczenia (ramię DAR)	██████	██████	4,21	469 550 zł	3,14	██████	1,07	██████	██████	██████	
Odsetek pacjentów z progresją do HrMDS w 1L leczenia (ramię LUS)	██████	██████	4,09	488 257 zł	3,32	██████	0,78	██████	██████	██████	

Poniższy wykres przedstawia wyniki uzyskane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości, w wariantcie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka.

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Wykres 17. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach jednokierunkowej analizy wrażliwości, z uwzględnieniem RSS (LUS vs DAR).



Największą zmianę wyniku uzyskano w wariantach zakładających zmianę dyskontowania efektów (między -27,8% a 23,3%) oraz przy zmianie odsetka pacjentów z progresją do AML w trakcie dalszego leczenia w ramieniu luspaterceptu (od -7,9% do 44,7%).

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji
z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy scenariuszowej.

Tabela 64. Wyniki analizy scenariuszowej (LUS vs DAR) – z uwzględnieniem RSS.

Nr	Scenariusz	Koszty terapii jednego pacjenta			Efekty zdrowotne		Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR	Reblozyl, 1 fiol. a 25 mg		Reblozyl, 1 fiol. a 75 mg	
		LUS	w tym Reblozyl	DAR	LUS	DAR				CZN	CHB	CZN	CHB
AW: 0	Analiza podstawowa	██████	██████	488 257 zł	4,21	3,32	██████	0,90	██████	T	T	T	T
AW: 1	Brak dyskontowania kosztów i efektów	██████	██████	586 514 zł	5,10	3,86	██████	1,24	██████	T	T	T	T
AW: 2	Dyskontowanie kosztów i efektów równe 6%	██████	██████	473 333 zł	3,75	3,02	██████	0,73	██████	T	T	T	T
AW: 3	Horyzont czasowy 20 lat	██████	██████	485 892 zł	4,16	3,29	██████	0,87	██████	T	T	T	T
AW: 4	Horyzont czasowy 10 lat	██████	██████	451 367 zł	3,55	2,98	██████	0,57	██████	T	T	T	T
AW: 5	Populacja MDS RS+	██████	██████	490 320 zł	4,57	3,24	██████	1,33	██████	T	T	T	T
AW: 6	Dawkowanie leków wg średniego zużycia w badaniu COMMANDS	██████	██████	476 582 zł	4,21	3,32	██████	0,90	██████	T	T	T	T
AW: 7	Modelowanie krzywej OS u pacjentów bez odpowiedzi	██████	██████	553 956 zł	4,58	3,88	██████	0,70	██████	T	T	T	T
AW: 8	Modelowanie TTD u pacjentów z odpowiedzią na leczenie powyżej 24 tygodnia	██████	██████	489 556 zł	4,21	3,32	██████	0,90	██████	T	T	T	T

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

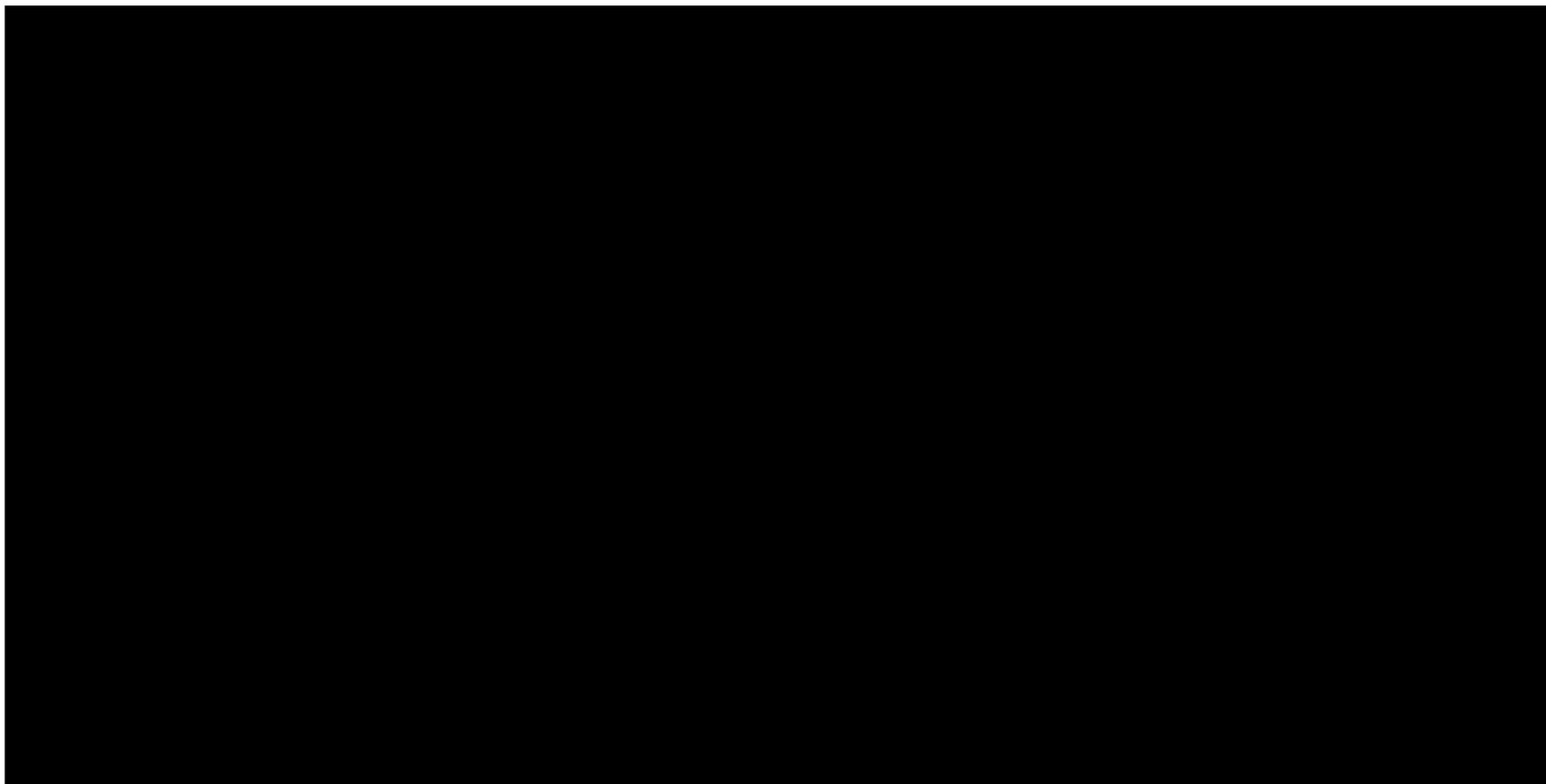
Nr	Scenariusz	Koszty terapii jednego pacjenta			Efekty zdrowotne		Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR	Reblozyl, 1 fiol. a 25 mg		Reblozyl, 1 fiol. a 75 mg	
		LUS	w tym Reblozyl	DAR	LUS	DAR				CZN	CHB	CZN	CHB
AW: 9	Modelowanie TTD u pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie powyżej 24 tygodnia	██████	██████	488 257 zł	4,21	3,32	██████	0,90	██████	⊥	⊥	⊥	⊥
AW: 10	Odsetek pacjentów otrzymujących HSCT z powodu HrMDS lub AML	██████	██████	486 399 zł	4,21	3,32	██████	0,90	██████	⊥	⊥	⊥	⊥
AW: 11	Nieuwzględnienie obniżenia użyteczności z powodu AEs	██████	██████	488 257 zł	4,21	3,32	██████	0,90	██████	⊥	⊥	⊥	⊥
AW: 12	Alternatywna definicja odpowiedzi na leczenie	██████	██████	481 829 zł	4,07	3,22	██████	0,85	██████	⊥	⊥	⊥	⊥
AW: 13	Alternatywna definicja odpowiedzi na leczenie	██████	██████	483 416 zł	3,74	3,15	██████	0,59	██████	⊥	⊥	⊥	⊥
AW: 14	Przerwanie 1L leczenia w przypadku braku odpowiedzi na leczenie w 24 tygodniu	██████	██████	505 905 zł	4,15	3,22	██████	0,93	██████	⊥	⊥	⊥	⊥
AW: 15	Odsetek pacjentów zależnych od przetoczeń KKCz otrzymujących terapię chelatami żelaza	██████	██████	276 292 zł	4,21	3,32	██████	0,90	██████	⊥	⊥	⊥	⊥
AW: 16	Nieuwzględnienie korekty połowy cyklu	██████	██████	491 194 zł	4,21	3,32	██████	0,90	██████	⊥	⊥	⊥	⊥

Wykres 18 przedstawia obrazowo wyniki uzyskane w ramach analizy scenariuszowej.

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Wykres 18. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS (LUS vs DAR).



Największą zmianę wskaźnika ICUR odnotowano w wariantcie zakładającym skrócenie horyzontu czasowego do 10 lat (wzrost o 38%), z kolei największe obniżenie wyniku inkrementalnego uzyskano przy zmianie populacji docelowej na pacjentów MDS RS+, gdzie obniżenie wyniku wyniosło 18%.

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji
z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Wariant bez uwzględnienia RSS

W kolejnych dwóch tabelach przedstawiono wyniki kierunkowej analizy wrażliwości, w wariantcie analizy nieuwzględniającym zaproponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka dla 10 parametrów mających największy wpływ na inkrementalny wynik analizy.

Tabela 65. Wyniki analizy kierunkowej, bez uwzględnienia RSS (LUS vs DAR) – warianty minimalne.

Scenariusz AW	LUS			DAR		Ink. koszty	Ink. QALY	ICER	Progowa CZN Reblo- zyl 1 fiol. a 25 mg	Progowa CZN Reblo- zyl 1 fiol. a 75 mg
	Całkowite koszty	w tym Re- blozyl	QALY	Całkowite koszty	QALY					
Analiza podstawowa	1 386 967 zł	952 192 zł	4,21	488 257 zł	3,32	898 710 zł	0,90	1 001 307 zł/QALY	1 549,69 zł	4 649,08 zł
Odsetek pacjentów z progresją do AML w 2+L leczenia (ramię LUS)	1 391 484 zł	952 192 zł	4,30	488 257 zł	3,32	903 227 zł	0,99	913 288 zł/QALY	1 638,75 zł	4 916,25 zł
Dyskontowanie efektów	1 386 967 zł	952 192 zł	5,10	488 257 zł	3,86	898 710 zł	1,24	722 907 zł/QALY	2 004,24 zł	6 012,70 zł
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na 1L leczenia DAR	1 386 967 zł	952 192 zł	4,21	471 888 zł	3,12	915 078 zł	1,10	834 277 zł/QALY	1 698,73 zł	5 096,20 zł
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na 1L leczenia LUS	1 302 899 zł	877 383 zł	3,98	488 257 zł	3,32	814 643 zł	0,66	1 226 243 zł/QALY	1 418,43 zł	4 255,28 zł
Odsetek pacjentów z progresją do HrMDS w 2+L leczenia (ramię LUS)	1 400 656 zł	952 192 zł	4,34	488 257 zł	3,32	912 400 zł	1,03	889 120 zł/QALY	1 624,31 zł	4 872,92 zł
Odsetek pacjentów z progresją do AML w 2+L leczenia (ramię DAR)	1 386 967 zł	952 192 zł	4,21	490 709 zł	3,39	896 258 zł	0,82	1 088 744 zł/QALY	1 468,88 zł	4 406,65 zł
Odsetek pacjentów z progresją do AML w 1L leczenia (ramię LUS)	1 400 597 zł	963 824 zł	4,27	488 257 zł	3,32	912 340 zł	0,95	956 707 zł/QALY	1 590,22 zł	4 770,67 zł
Odsetek pacjentów z progresją do HrMDS w 2+L leczenia (ramię DAR)	1 386 967 zł	952 192 zł	4,21	497 435 zł	3,40	889 532 zł	0,81	1 094 049 zł/QALY	1 502,01 zł	4 506,02 zł

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji
z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Scenariusz AW	LUS			DAR		Ink. koszty	Ink. QALY	ICER	Progowa CZN Reblozyl 1 fiol. a 25 mg	Progowa CZN Reblozyl 1 fiol. a 75 mg
	Całkowite koszty	w tym Reblozyl	QALY	Całkowite koszty	QALY					
Dyskontowanie kosztów	1 630 264 zł	1 054 698 zł	4,21	586 514 zł	3,32	1 043 750 zł	0,90	1 162 904 zł/QALY	1 133,84 zł	3 401,52 zł
Odsetek pacjentów z progresją do HrMDS w 1L leczenia (ramię LUS)	1 409 536 zł	968 603 zł	4,29	488 257 zł	3,32	921 280 zł	0,98	943 841 zł/QALY	1 583,17 zł	4 749,53 zł

Tabela 66. Wyniki analizy kierunkowej, bez uwzględnienia RSS (LUS vs DAR) – warianty maksymalne.

Scenariusz AW	LUS			DAR		Ink. koszty	Ink. QALY	ICER	Progowa CZN Reblozyl 1 fiol. a 25 mg	Progowa CZN Reblozyl 1 fiol. a 75 mg
	Całkowite koszty	w tym Reblozyl	QALY	Całkowite koszty	QALY					
Analiza podstawowa	1 386 967 zł	952 192 zł	4,21	488 257 zł	3,32	898 710 zł	0,90	1 001 307 zł/QALY	1 549,69 zł	4 649,08 zł
Dyskontowanie efektów	1 371 604 zł	952 192 zł	3,91	488 257 zł	3,32	883 348 zł	0,59	1 498 381 zł/QALY	1 250,78 zł	3 752,34 zł
Odsetek pacjentów z progresją do AML w 2+L leczenia (ramię LUS)	1 386 967 zł	952 192 zł	3,75	488 257 zł	3,02	898 710 zł	0,73	1 235 006 zł/QALY	1 326,35 zł	3 979,05 zł
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na 1L leczenia DAR	1 386 967 zł	952 192 zł	4,21	505 811 zł	3,53	881 155 zł	0,68	1 288 653 zł/QALY	1 389,86 zł	4 169,57 zł
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na 1L leczenia LUS	1 467 671 zł	1 024 009 zł	4,44	488 257 zł	3,32	979 415 zł	1,12	873 381 zł/QALY	1 657,67 zł	4 973,00 zł
Odsetek pacjentów z progresją do HrMDS w 2+L leczenia (ramię LUS)	1 367 041 zł	952 192 zł	4,03	488 257 zł	3,32	878 785 zł	0,71	1 235 403 zł/QALY	1 442,47 zł	4 327,40 zł
Odsetek pacjentów z progresją do AML w 2+L leczenia (ramię DAR)	1 386 967 zł	952 192 zł	4,21	481 304 zł	3,10	905 662 zł	1,12	812 240 zł/QALY	1 787,67 zł	5 362,99 zł

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

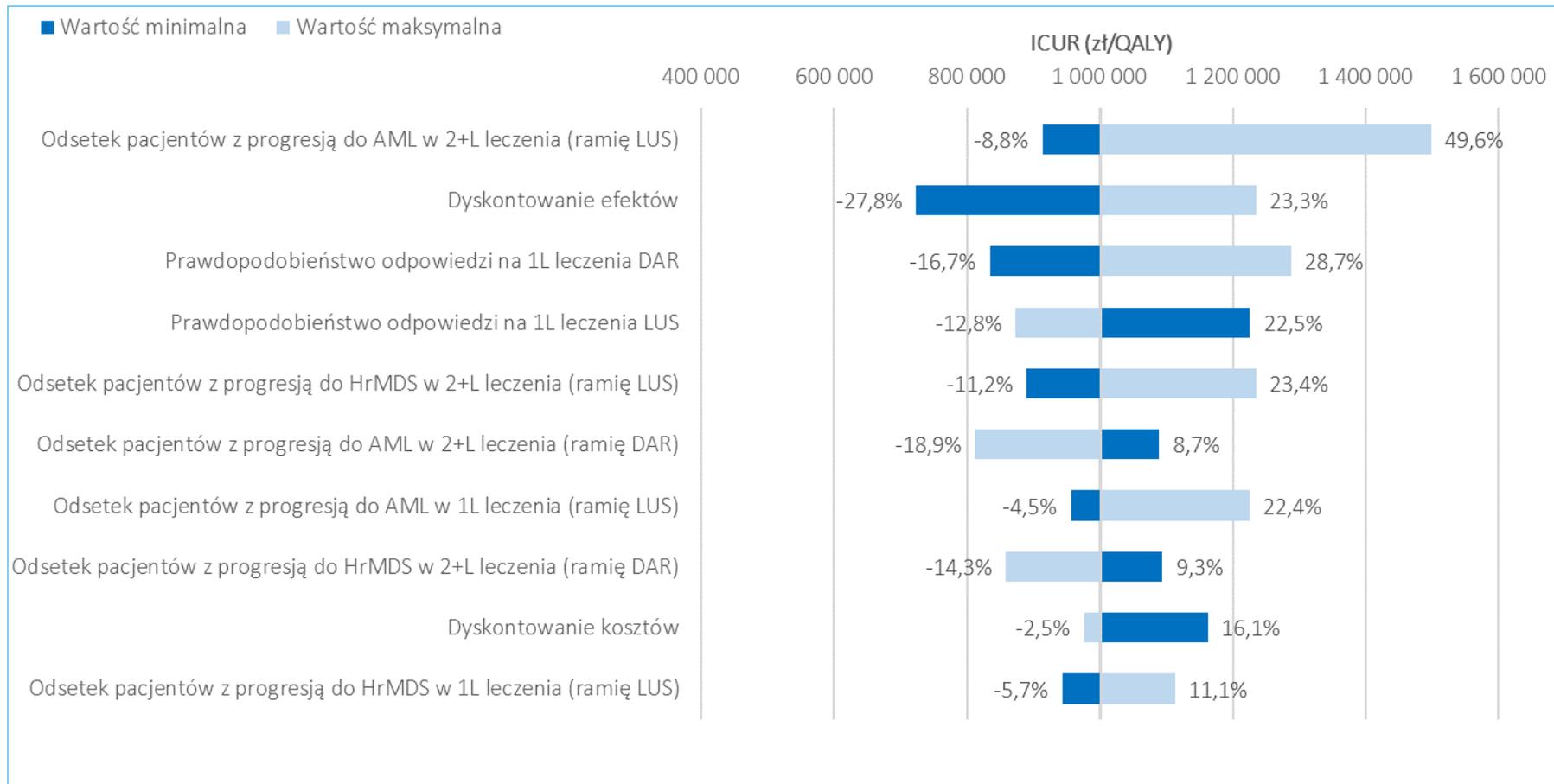
Scenariusz AW	LUS			DAR		Ink. koszty	Ink. QALY	ICER	Progowa CZN Reblozyl 1 fiol. a 25 mg	Progowa CZN Reblozyl 1 fiol. a 75 mg
	Całkowite koszty	w tym Re- blozyl	QALY	Całkowite koszty	QALY					
Odsetek pacjentów z progresją do HrMDS w 2+L leczenia (ramię DAR)	1 337 223 zł	909 801 zł	4,01	488 257 zł	3,32	848 967 zł	0,69	1 225 863 zł/QALY	1 392,93 zł	4 178,79 zł
Odsetek pacjentów z progresją do AML w 1L leczenia (ramię LUS)	1 386 967 zł	952 192 zł	4,21	469 550 zł	3,14	917 416 zł	1,07	858 546 zł/QALY	1 645,40 zł	4 936,18 zł
Dyskontowanie kosztów	1 349 371 zł	934 770 zł	4,21	473 333 zł	3,32	876 037 zł	0,90	976 046 zł/QALY	1 615,53 zł	4 846,58 zł
Odsetek pacjentów z progresją do HrMDS w 1L leczenia (ramię LUS)	1 352 189 zł	926 945 zł	4,09	488 257 zł	3,32	863 933 zł	0,78	1 112 720 zł/QALY	1 495,91 zł	4 487,74 zł

Wykres poniżej przedstawia wyniki uzyskane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości, w wariancie nieuwzględniającym RSS.

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji
z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Wykres 19. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach jednokierunkowej analizy wrażliwości, bez uwzględnienia RSS (LUS vs DAR).



Największą zmienność wyniku inkrementalnego uzyskano w wariancie testującym różne wartości stopy dyskontowania efektów (zmiana w przedziale od -27,0% do 22,4%). Znaczącą zmienność uzyskano również w wariantach dotyczących progresji choroby do AML lub HrMDS oraz przy zmianie parametrów związanych z odpowiedzią na leczenie w trakcie pierwszej linii terapii niedokrwistości.

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy scenariuszowej.

Tabela 67. Wyniki analizy scenariuszowej (LUS vs DAR) – bez uwzględnienia RSS.

Nr	Scenariusz	Koszty terapii jednego pacjenta			Efekty zdrowotne		Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR	Reblozyl, 1 fiol. a 25 mg		Reblozyl, 1 fiol. a 75 mg	
		LUS	w tym Reblozyl	DAR	LUS	DAR				CZN	CHB	CZN	CHB
AW: 0	Analiza podstawowa	1 386 967 zł	952 192 zł	488 257 zł	4,21	3,32	898 710 zł	0,90	1 001 307 zł/QALY	1 549,69 zł	1 774,08 zł	4 649,08 zł	5 322,26 zł
AW: 1	Brak dyskontowania kosztów i efektów	1 630 264 zł	1 054 698 zł	586 514 zł	5,10	3,86	1 043 750 zł	1,24	839 575 zł/QALY	1 544,20 zł	1 767,79 zł	4 632,60 zł	5 303,39 zł
AW: 2	Dyskontowanie kosztów i efektów równe 6%	1 349 371 zł	934 770 zł	473 333 zł	3,75	3,02	876 037 zł	0,73	1 203 849 zł/QALY	1 388,02 zł	1 589,00 zł	4 164,05 zł	4 767,00 zł
AW: 3	Horyzont czasowy 20 lat	1 381 980 zł	952 140 zł	485 892 zł	4,16	3,29	896 088 zł	0,87	1 029 111 zł/QALY	1 532,30 zł	1 754,16 zł	4 596,88 zł	5 262,50 zł
AW: 4	Horyzont czasowy 10 lat	1 307 273 zł	942 607 zł	451 367 zł	3,55	2,98	855 906 zł	0,57	1 496 711 zł/QALY	1 364,62 zł	1 562,20 zł	4 093,84 zł	4 686,62 zł
AW: 5	Populacja MDS RS+	1 540 723 zł	1 089 339 zł	490 320 zł	4,57	3,24	1 050 403 zł	1,33	790 358 zł/QALY	1 762,74 zł	2 017,98 zł	5 288,21 zł	6 053,94 zł
AW: 6	Dawkowanie leków wg średniego zużycia w badaniu COMMANDS	1 299 750 zł	864 975 zł	476 582 zł	4,21	3,32	823 168 zł	0,90	917 140 zł/QALY	1 617,19 zł	1 851,35 zł	4 851,55 zł	5 554,05 zł
AW: 7	Modelowanie krzywej OS u pacjentów bez odpowiedzi	1 429 176 zł	952 192 zł	553 956 zł	4,58	3,88	875 220 zł	0,70	1 249 502 zł/QALY	1 452,79 zł	1 663,14 zł	4 358,35 zł	4 989,43 zł

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

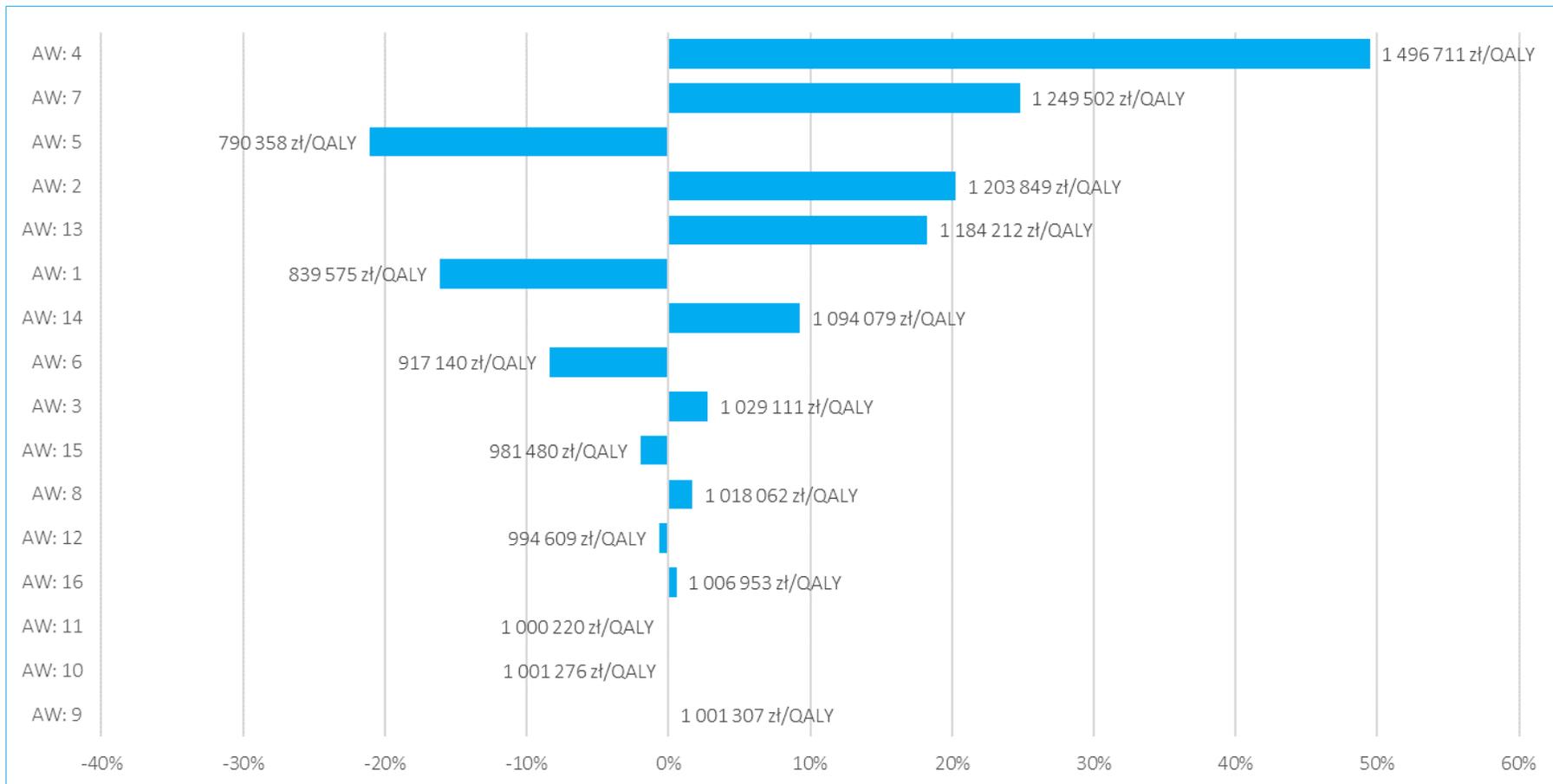
Nr	Scenariusz	Koszty terapii jednego pacjenta			Efekty zdrowotne		Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR	Reblozyl, 1 fiol. a 25 mg		Reblozyl, 1 fiol. a 75 mg	
		LUS	w tym Reblozyl	DAR	LUS	DAR				CZN	CHB	CZN	CHB
AW: 8	Modelowanie TTD u pacjentów z odpowiedzią na leczenie powyżej 24 tygodnia	1 403 281 zł	972 664 zł	489 556 zł	4,21	3,32	913 725 zł	0,90	1 018 062 zł/QALY	1 553,95 zł	1 778,95 zł	4 661,84 zł	5 336,87 zł
AW: 9	Modelowanie TTD u pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie powyżej 24 tygodnia	1 386 967 zł	952 192 zł	488 257 zł	4,21	3,32	898 710 zł	0,90	1 001 307 zł/QALY	1 549,69 zł	1 774,08 zł	4 649,08 zł	5 322,26 zł
AW: 10	Odsetek pacjentów otrzymujących HSCT z powodu HrMDS lub AML	1 385 081 zł	952 192 zł	486 399 zł	4,21	3,32	898 682 zł	0,90	1 001 276 zł/QALY	1 549,89 zł	1 774,30 zł	4 649,66 zł	5 322,92 zł
AW: 11	Nieuwzględnienie obniżenia użyteczności z powodu AEs	1 386 967 zł	952 192 zł	488 257 zł	4,21	3,32	898 710 zł	0,90	1 000 220 zł/QALY	1 550,98 zł	1 775,55 zł	4 652,94 zł	5 326,67 zł
AW: 12	Alternatywna definicja odpowiedzi na leczenie	1 328 473 zł	896 292 zł	481 829 zł	4,07	3,22	846 644 zł	0,85	994 609 zł/QALY	1 553,53 zł	1 778,47 zł	4 660,59 zł	5 335,43 zł
AW: 13	Alternatywna definicja odpowiedzi na leczenie	1 183 198 zł	756 773 zł	483 416 zł	3,74	3,15	699 782 zł	0,59	1 184 212 zł/QALY	1 473,05 zł	1 686,34 zł	4 419,15 zł	5 059,03 zł
AW: 14	Przerwanie 1L leczenia w przypadku braku odpowiedzi na leczenie w 24 tygodniu	1 520 304 zł	1 087 625 zł	505 905 zł	4,15	3,22	1 014 399 zł	0,93	1 094 079 zł/QALY	1 510,24 zł	1 728,91 zł	4 530,70 zł	5 186,74 zł
AW: 15	Odsetek pacjentów zależnych od przetoczeń KKCz otrzymujących terapię chelatami żelaza	1 157 208 zł	952 192 zł	276 292 zł	4,21	3,32	880 915 zł	0,90	981 480 zł/QALY	1 672,62 zł	1 914,80 zł	5 017,83 zł	5 744,40 zł
AW: 16	Nieuwzględnienie korekty połowy cyklu	1 394 968 zł	957 534 zł	491 194 zł	4,21	3,32	903 774 zł	0,90	1 006 953 zł/QALY	1 542,96 zł	1 766,37 zł	4 628,86 zł	5 299,11 zł

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Wykres 20 przedstawia w sposób obrazowy uzyskane wyniki.

Wykres 20. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach analizy wrażliwości, bez uwzględnienia RSS (LUS vs DAR).



Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji
z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Największy wzrost wyniku inkrementalnego uzyskano w wariancie dotyczącym skrócenia horyzontu czasowego o 10 lat (wzrost o 49%) oraz przy ekstrapolacji przeżycia całkowitego pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie w trakcie pierwszej linii na krzywą wykładniczą (wzrost o 25%), a także przy wzroście stopy dyskontowania kosztów i efektów do 6%, gdzie wartość ICUR wzrosła o 20%. Z kolei największy spadek wartości wskaźnika ICUR uzyskano przy zmianie populacji pacjentów na podgrupę chorych RS+ (spadek o 21%).

9.2 Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA)

Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu przedstawiono w Rozdziale 7.3. Opisywane wyniki wygenerowano przeprowadzając 1 000 niezależnych powtórzeń modelu po ustawieniu go w tryb probabilistyczny.

9.2.1 Luspatercept vs epoetyna alfa

Poniżej przedstawiono wyniki analizy probabilistycznej dla porównania schematów LUS vs EPA.

Wariant z uwzględnieniem RSS

Tabela 68 przedstawia średnie wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 68. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS (LUS vs EPA).

Kategoria	LUS	EPA	Inkrementalne	Zmiana
Całkowity koszt	██████████	532 177 zł	██████████	-2,80%
Całkowite QALY	3,99 QALY	3,16 QALY	0,82 QALY	-8,23%
ICUR		██████████		5,92%

Otrzymane wyniki analizy probabilistycznej są zbliżone do wyników analizy podstawowej, co wskazuje na zbieżność modelu ekonomicznego i względną stabilność otrzymanych wyników.

Wartość wskaźnika ICUR w ramach analizy podstawowej wyniosła ██████████, natomiast w ramach analizy probabilistycznej otrzymano wartość ██████████. Rozbieżność wyników wynika przede wszystkim z różnicy w inkrementalnych efektach terapii (zmiana o 8,2%).

Spośród 1 000 iteracji jedna wskazywała, że wnioskowana interwencja jest kosztowo-efektywna w porównaniu z komparatorem, przy gotowości do zapłaty wynoszącej 190 380 zł/QALY.

Poniższa tabela przedstawia zestawienie statystyk rozkładów empirycznych inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych.

Tabela 69. Statystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych wyników analizy, wariant z RSS (LUS vs EPA).

Statystyka	Rozkład inkrementalnych kosztów	Rozkład inkrementalnych efektów zdrowotnych
Średnia	██████████	0,82

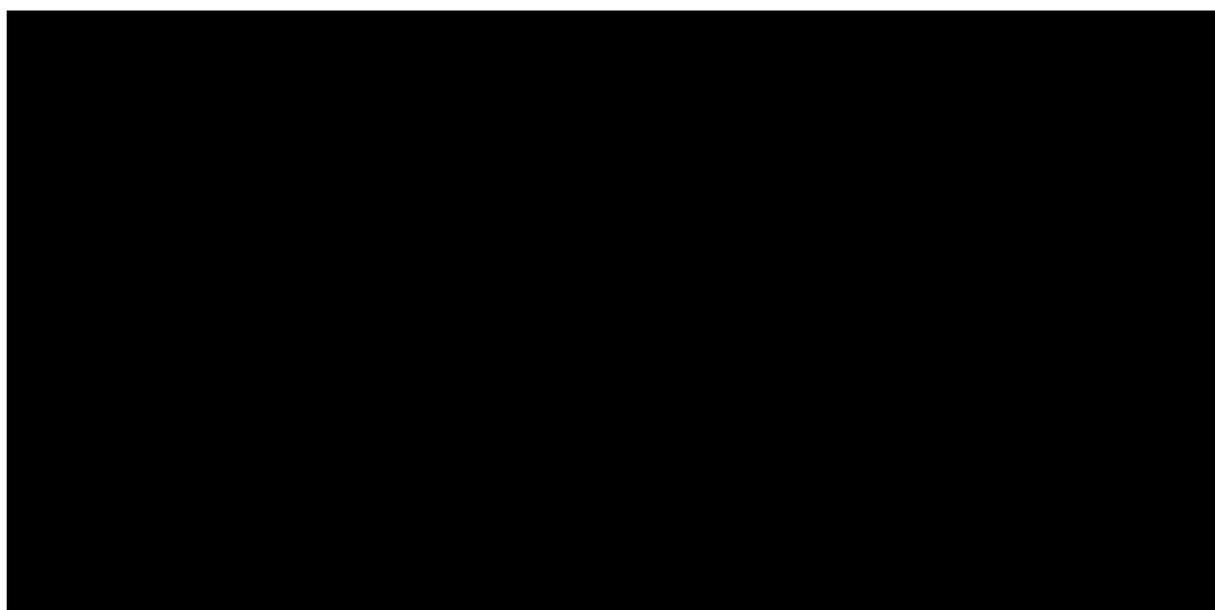
Rebloyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Statystyka	Rozkład inkrementalnych kosztów	Rozkład inkrementalnych efektów zdrowotnych
Przedział ufności ($\alpha = 0,05$)	██████████	0,33; 1,43
Skośność	0,158	0,387
Kurtoza	-0,178	-0,068
Korelacja z kosztami		0,743

Następny wykres przedstawia prawdopodobieństwo efektywności kosztów schematu NIR+AAP w zależności od przyjętej gotowości do zapłaty płatnika za jednostkę QALY.

Wykres 21. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, wariant z RSS (LUS vs EPA).



Na poziomie ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych (190 tys. zł) prawdopodobieństwo to wynosi ██████. Począwszy od gotowości do zapłaty równej ok ██████, LUS jest interwencją o najwyższym prawdopodobieństwie efektywności kosztów.

Wariant nieuwzględniający RSS

Tabela 68 przedstawia średnie wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przy nieuwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 70. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant nieuwzględniający RSS (LUS vs EPA).

Kategoria	LUS	EPA	Inkrementalne	Zmiana względem analizy podstawowej
Całkowity koszt	1 366 366 zł	532 177 zł	834 189 zł	-1,71%

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Kategoria	LUS	EPA	Inkrementalne	Zmiana względem analizy podstawowej
Całkowite QALY	3,99 QALY	3,16 QALY	0,82 QALY	-8,23%
ICUR	1 012 084 zł/QALY			

Otrzymane wyniki analizy probabilistycznej są zbliżone do wyników analizy podstawowej, co wskazuje na zbieżność modelu ekonomicznego i względną stabilność otrzymanych wyników.

Wartość wskaźnika ICUR w ramach analizy podstawowej wyniosła 945 tys. zł/QALY, natomiast w ramach analizy probabilistycznej otrzymano wartość 1,0 mln zł/QALY. Rozbieżność wyników wynika przede wszystkim z różnicy w całkowitych efektach terapii (zmiana o 8,2%).

Spośród 1 000 iteracji, 0,0% z nich wskazywało, że wnioskowana interwencja jest kosztowo-efektywna w porównaniu z komparatorem, przy gotowości do zapłaty wynoszącej 190 380 zł/QALY.

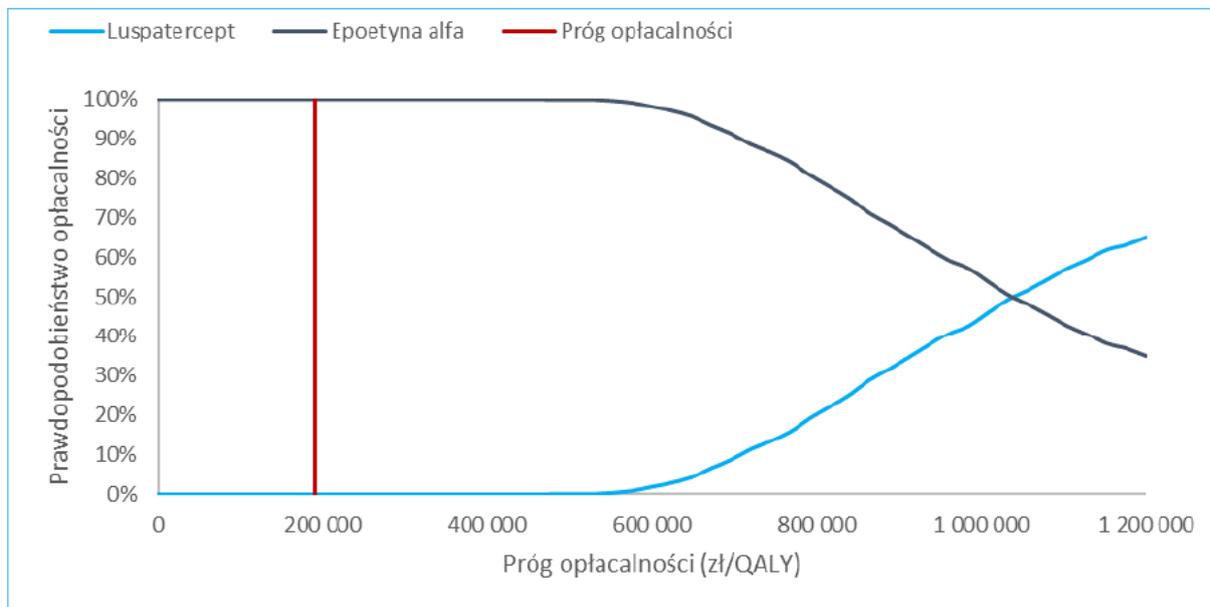
Poniższa tabela przedstawia zestawienie statystyk rozkładów empirycznych inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych.

Tabela 71. Statystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych wyników analizy, wariant bez RSS (LUS vs EPA).

Statystyka	Rozkład inkrementalnych kosztów	Rozkład inkrementalnych efektów zdrowotnych
Średnia	834 189 zł	0,82
Przedział ufności ($\alpha = 0,05$)	676 765 zł; 1 007 699 zł	0,33; 1,43
Skośność	0,185	0,387
Kurtoza	-0,298	-0,068
Korelacja z kosztami	0,531	

Następny wykres przedstawia prawdopodobieństwo efektywności kosztów luspaterceptu w zależności od przyjętej gotowości do zapłaty płatnika za jednostkę QALY.

Wykres 22. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, wariant bez RSS (LUS vs EPA).



Na poziomie ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych (190 tys. zł) prawdopodobieństwo to wynosi 0,0%. Począwszy od gotowości do zapłaty równej ok. 1,06 mln zł, schemat LUS jest interwencją o najwyższym prawdopodobieństwie efektywności kosztów.

9.2.2 Luspatercept vs darbepoetyna alfa

Poniżej przedstawiono wyniki analizy probabilistycznej dla porównania LUS vs DAR.

Wariant z uwzględnieniem RSS

Poniższa tabela przedstawia zebrane średnie wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania LUS vs DAR, w wariancie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 72. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS (LUS vs DAR).

Kategoria	LUS	DAR	Inkrementalne	Zmiana
Całkowity koszt	██████████	481 084 zł	██████████	-1,99%
Całkowite QALY	3,99 QALY	3,16 QALY	0,83 QALY	-7,52%
ICUR		██████████		5,97%

Wyniki analizy PSA odbiegają od wyników analizy podstawowej. Różnica wynika przede wszystkim z uzyskanego wyższego inkrementalnego kosztu.

Rebloyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

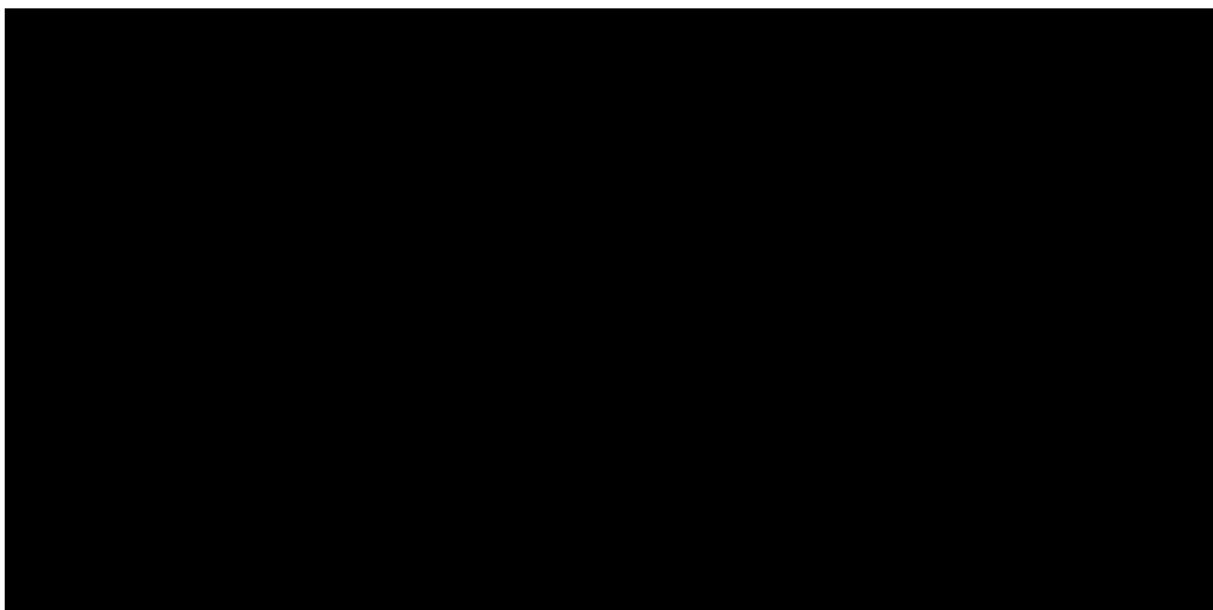
Kolejna tabela zestawia statystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych.

Tabela 73. Statystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych wyników analizy, wariant z RSS (LUS vs DAR).

Statystyka	Rozkład inkrementalnych kosztów	Rozkład inkrementalnych efektów zdrowotnych
Średnia	██████████	0,83
Przedział ufności ($\alpha = 0,05$)	████████████████████	0,32; 1,44
Skośność	0,116	0,279
Kurtoza	-0,037	-0,165
Korelacja z kosztami		0,734

Następny wykres przedstawia prawdopodobieństwo kosztowej efektywności luspaterceptu w zależności od przyjętej gotowości do zapłaty płatnika za jednostkę QALY.

Wykres 23. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, wariant z RSS (LUS vs DAR).



Na poziomie ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych (190 tys. zł) prawdopodobieństwo to wynosi ██████████

Wariant nieuwzględniający RSS

Poniższa tabela przedstawia zebrane średnie wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania LUS vs DAR, w wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Tabela 74. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant nieuwzględniający RSS (LUS vs DAR).

Kategoria	LUS	DAR	Inkrementalne	Zmiana
Całkowity koszt	1 366 366 zł	481 084 zł	885 283 zł	-1,49%
Całkowite QALY	3,99 QALY	3,16 QALY	0,83 QALY	-7,52%
ICUR	1 066 509 zł/QALY			

Wyniki analizy PSA odbiegają od wyników analizy podstawowej. Różnica wynika z uzyskanego wyższego inkrementalnego kosztu (spadek o 1,5%) oraz niższych inkrementalnych efektów zdrowotnych w postaci QALY (spadek o 7,5%).

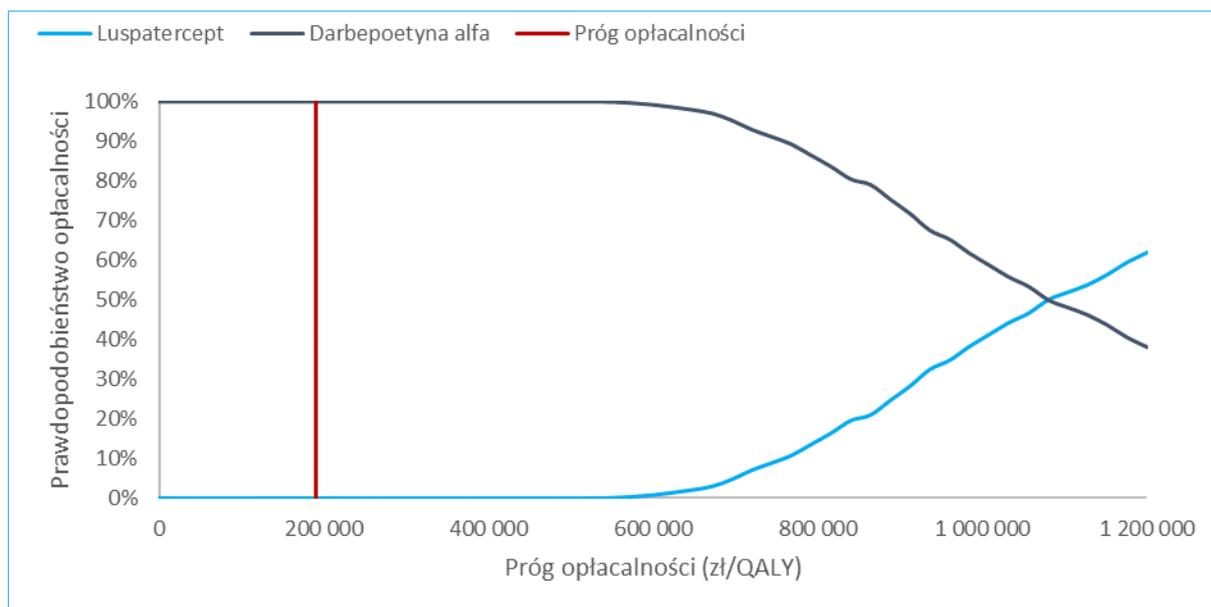
Kolejna tabela zestawia statystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych.

Tabela 75. Statystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych wyników analizy, wariant bez RSS (LUS vs DAR).

Statystyka	Rozkład inkrementalnych kosztów	Rozkład inkrementalnych efektów zdrowotnych
Średnia	885 283 zł	0,83
Przedział ufności ($\alpha = 0,05$)	729 564 zł; 1 063 094 zł	0,32; 1,44
Skośność	0,208	0,279
Kurtoza	-0,237	-0,165
Korelacja z kosztami	0,527	

Następny wykres przedstawia prawdopodobieństwo kosztowej efektywności schematu LUS w zależności od przyjętej gotowości do zapłaty płatnika za jednostkę QALY.

Wykres 24. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, wariant bez RSS (LUS vs DAR).



Na poziomie u stawowego progu opłacalności dla technologii medycznych (190 tys. zł) prawdopodobieństwo to wynosi 0%.

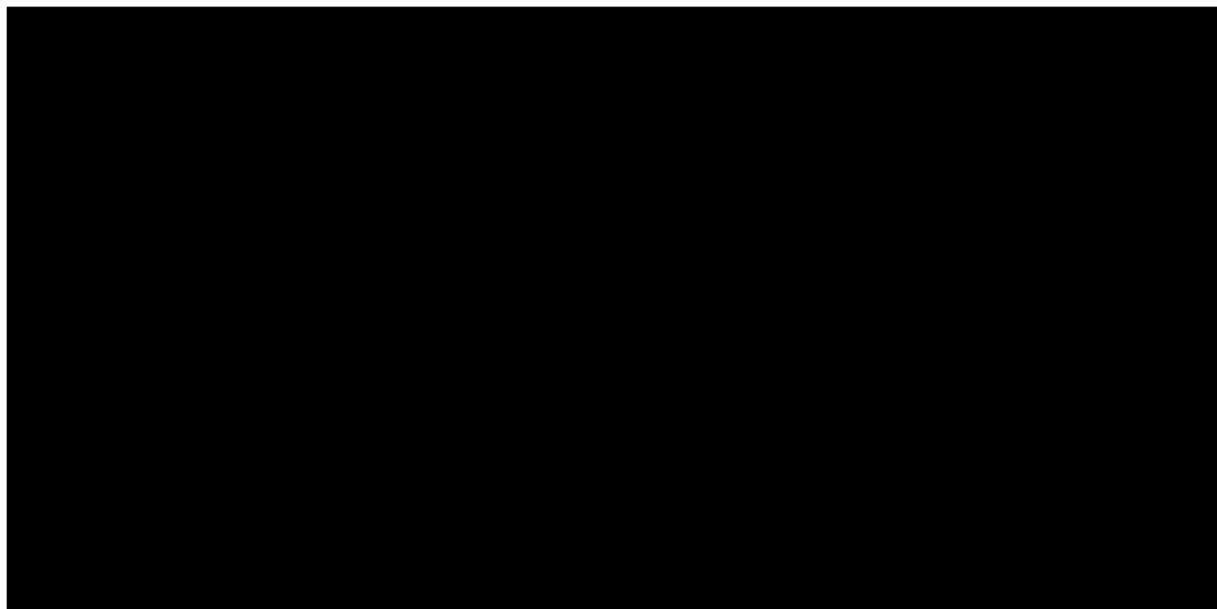
9.2.1 Zbiorcze porównanie analizy probabilistycznej

W kolejnym rozdziale przedstawiono zbiorczo rezultaty przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości.

Wariant z uwzględnieniem RSS

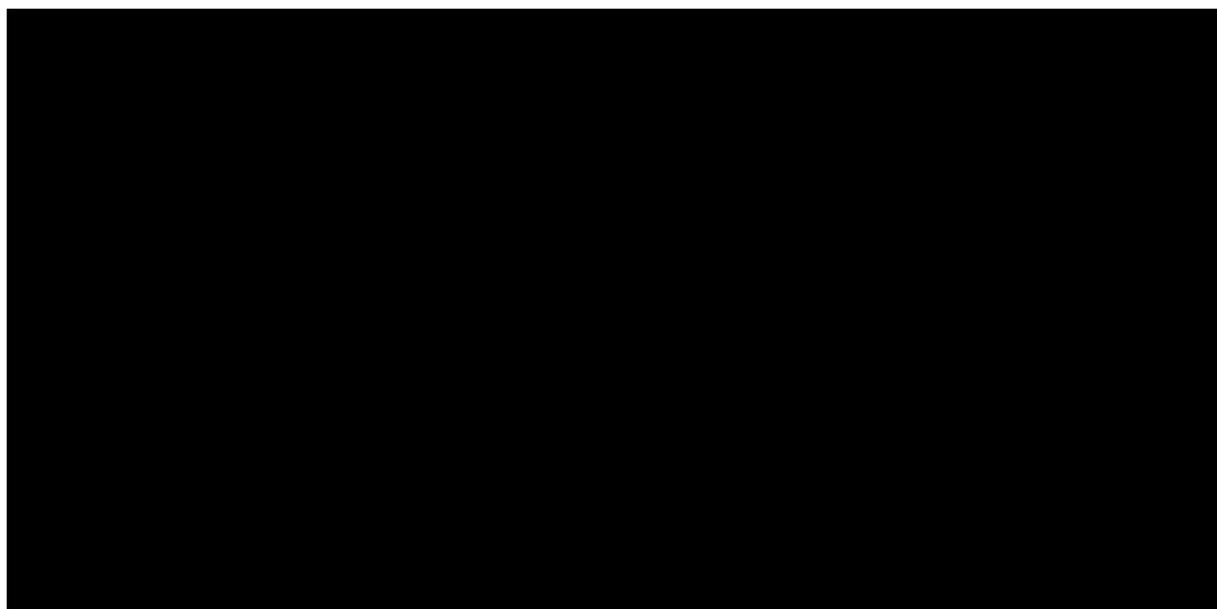
Niepewność wyników modelu zobrazowano w postaci graficznej za pomocą wykresu rozrzutu wyników (z ang. *scatterplot*), na którym każdy punkt, odpowiadający pojedynczej iteracji modelu umieszczony w płaszczyźnie inkrementalne koszty – inkrementalne QALY przedstawia wyniki każdej z uwzględnionych strategii leczenia.

Wykres 25. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie inkrementalne koszty – inkrementalne QALY, wariant z RSS.



Kolejny wykres przedstawia krzywe opłacalności porównywanych interwencji w łącznej (wieloramiennej) analizie.

Wykres 26. Krzywe akceptowalności kosztów – efektywności – zbiorczo, z uwzględnieniem RSS.



Prawdopodobieństwo opłacalności każdej z interwencji w łącznym porównaniu przy gotowości do zapłaty równej 190 380 zł/QALY przedstawia poniższa tabela.

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji
z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Tabela 76. Prawdopodobieństwo opłacalności schematów stosowanych w leczeniu niedokrwistości przy progu opłacalności równym 190 380 zł (wariant z RSS).

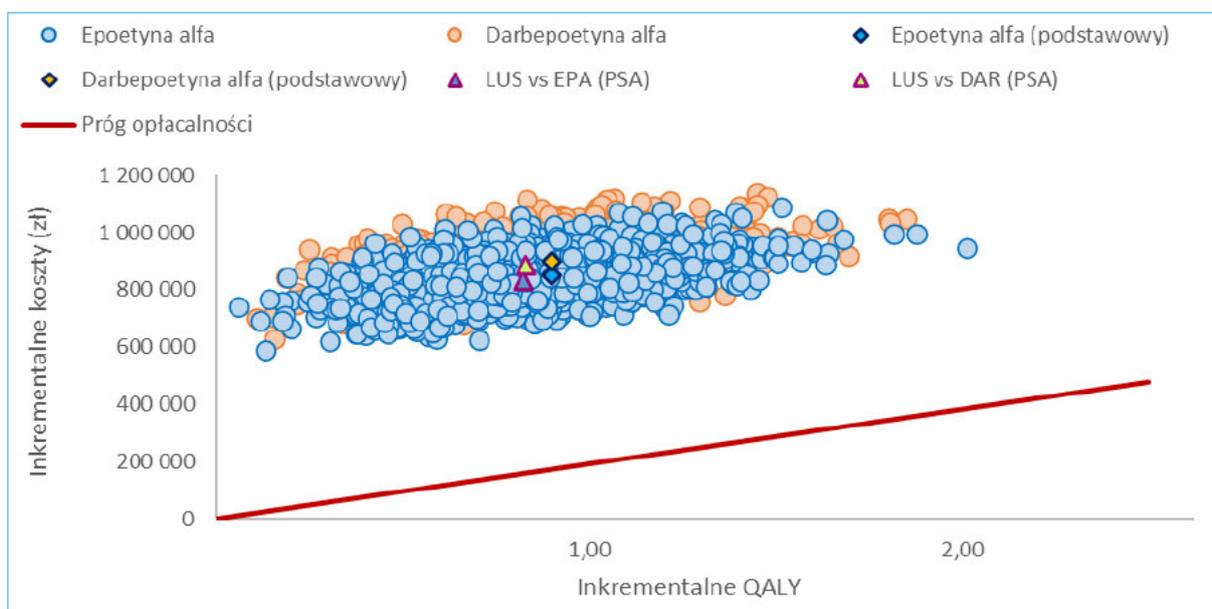
Schemat	Prawdopodobieństwo opłacalności przy WTP = 190 380 zł (porównanie zbiorcze)	Prawdopodobieństwo opłacalności LUS vs pojedynczy komparator przy WTP = 190 380 zł
LUS	■	■
EPA	■	■
DAR	■	■

Przy gotowości do zapłaty równej 190 380 zł, prawdopodobieństwo kosztowej efektywności luspaterceptu względem poszczególnych komparatorów wynosi ■. W wieloramiennym porównaniu wszystkich interwencji, LUS jest strategią kosztowo-efektywną z prawdopodobieństwem ■.

Wariant nieuwzględniający RSS

Niepewność wyników modelu zobrazowano w postaci graficznej za pomocą wykresu rozrzutu wyników, na którym każdy punkt, odpowiadający pojedynczej iteracji modelu umieszczony w płaszczyźnie inkrementalne koszty – inkrementalne QALY przedstawia wyniki każdej z uwzględnionych strategii leczenia.

Wykres 27. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie inkrementalne koszty – inkrementalne QALY, wariant bez RSS.

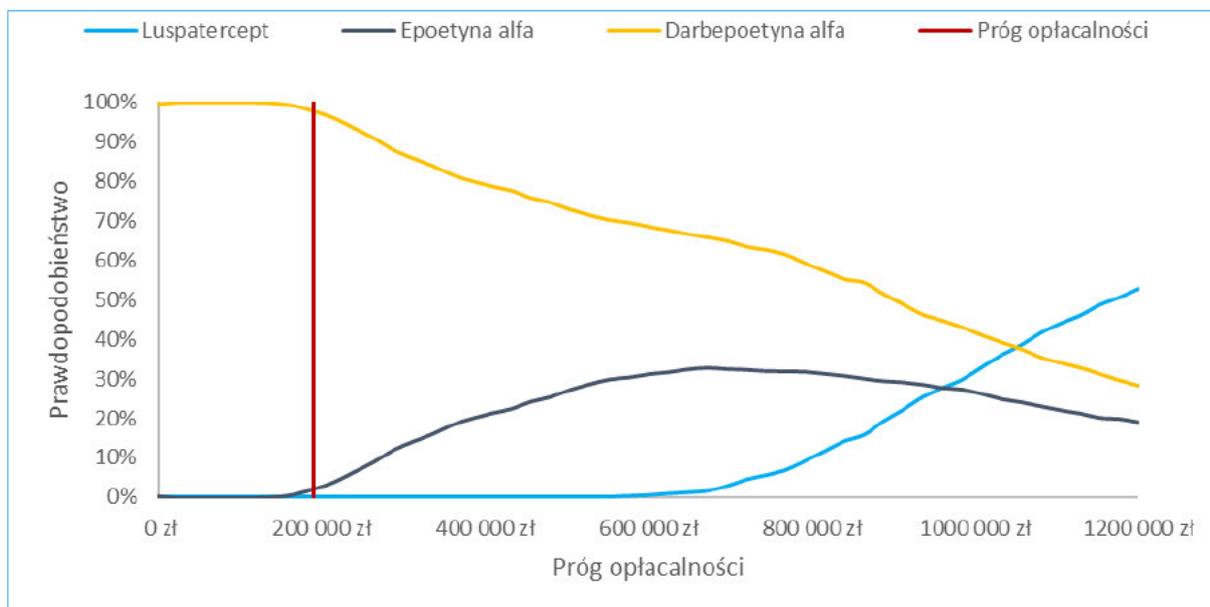


Kolejny wykres przedstawia krzywe opłacalności porównywanych interwencji w łącznej (wieloramiennej) analizie.

Rebzołyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Wykres 28. Krzywe akceptowalności kosztów – efektywności – zbiorczo, bez RSS.



Prawdopodobieństwo opłacalności każdej z interwencji w łącznym porównaniu przy gotowości do zapłaty równej 190 380 zł/QALY przedstawia poniższa tabela.

Tabela 77. Prawdopodobieństwo opłacalności schematów stosowanych w leczeniu niedokrwistości z powody MDS przy progu opłacalności równym 190 380 zł (wariant bez RSS).

Schemat	Prawdopodobieństwo opłacalności przy WTP = 190 380 zł (porównanie zbiorcze)	Prawdopodobieństwo opłacalności LUS vs pojedynczy komparator przy WTP = 190 380 zł
LUS	0%	-
EPA	2,1%	0%
DAR	97,9%	0%

Przy gotowości do zapłaty równej 190 380 zł, prawdopodobieństwo kosztowej efektywności schematu LUS względem poszczególnych komparatorów wynosi 0,0%. W wieloramiennym porównaniu wszystkich interwencji, LUS jest strategią kosztowo-efektywną z prawdopodobieństwem 0,0%.

10 Ograniczenia analizy

Na potrzeby analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu leczenia niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim, w przyjętym horyzoncie czasowym. W ramach modelowania wymagane było uwzględnienie wielu parametrów wpływających na wyniki zdrowotne oraz koszty, które to parametry pochodziły z różnych

źródeł lub cechowały się niepewnością estymacji, czego naturalną konsekwencją jest występowanie pewnych ograniczeń, które należy brać pod uwagę podczas interpretacji wyników analizy. Poniżej przedstawiono wybrane ograniczenia analizy odnoszące się do przeprowadzonego modelowania, które uznano za szczególnie istotne.

Porównanie z terapią darbepoetyną alfa

Analiza ekonomiczna została oparta o wyniki badania RCT III fazy *COMMANDS*, w ramach którego porównywano *head-to-head* leczenie niedokrwistości luspaterceptem oraz epoetyną alfa. W równoległej przeprowadzonej analizie klinicznej *ALK Reblozyl 2024* wykazano brak możliwości wykonania porównania pośredniego dla darbepoetyny alfa, w związku z czym przyjęto, że skuteczność jak i bezpieczeństwo darbepoetyny alfa jest identyczne jak w ramieniu epoetyny alfa. W ramach analizy klinicznej podjęto próbę oceny wzajemnej skuteczności epoetyny alfa i darbepoetyny alfa. W trakcie wyszukiwania systematycznego odnaleziono dwa badania retrospektywne oceniające obie interwencje – *Ak 2022* i *Ak 2023*. Z obu badań wynika, że w pierwszych 12 miesiącach obie interwencje działają podobnie: brak istotności statystycznej dla większości punktów końcowych, w tym zmiany stężeń hemoglobiny czy konieczności przetoczeń czerwonych krwinek. W dalszym okresie obserwacji odnotowano stabilizowanie się uzyskanych wyników, po czym od 24 miesiąca obserwowano stopniowe pogarszanie się ocenianych parametrów, ale w większości przypadków również nie prowadziło to do różnicowania ocenianych interwencji: wyjątek stanowiła ocena stężenia hemoglobiny w 36 oraz 48 miesiącu, w których odnotowano istotne różnice pomiędzy grupami ($p = 0,025$ i $p = 0,022$), wskazujące na wyższe wartości po stronie epoetyny (ale ogólnie niższe niż w 12 miesiącu, co świadczyło o wolniejszym spadku stężenia hemoglobiny w grupie otrzymującej EPA). W związku z powyższym przyjęcie założenia o podobnej skuteczności obu interwencji jest uzasadnione.

Prawdopodobieństwo progresji choroby do AML lub HrMDS

U pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim może dojść do progresji choroby do ostrej białaczki szpikowej lub zespołów mielodysplastycznych o ryzyku wysokim lub bardzo wysokim. W analizie podstawowej zarówno dla pierwszej linii leczenia niedokrwistości jak i dalszego leczenia przyjęto prawdopodobieństwo na podstawie badania *COMMANDS*, w którym pacjenci byli obserwowani przez cały okres trwania terapii, natomiast w przypadku braku odpowiedzi na leczenie przerywano terapię oraz poddawano ich dalszej obserwacji. Brak różnicowania prawdopodobieństwa wystąpienia obu zdarzeń ze względu na linię leczenia może powodować zawyżenie liczby

zdarzeń występujących w trakcie pierwszej linii leczenia oraz zaniżyć liczbę zdarzeń w trakcie dalszych linii leczenia, jednakże wyniki badania przedstawiają wartości odnoszące się zarówno do populacji pacjentów leczonych w trakcie pierwszej linii leczenia jak i kolejnych linii, w związku z czym przyjęte prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń AML i HrMDS dotyczą wszystkich uwzględnionych w analizie linii terapii.

Częstości przetoczeń KKCz

W analizie ekonomicznej roczne częstości wykonywania przetoczeń krwinek czerwonych przyjęto na podstawie badania *MEDALIST* będącego badaniem rejestracyjnym dla luspaterceptu we wskazaniu leczenia pacjentów z niedokrwistością wymagającą transfuzji krwinek czerwonych (≥ 2 jednostki/8 tygodni) z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim lub średnim według oceny na podstawie IPSS-R, z obecnością pierścieniowatych syderoblastów ($\geq 15\%$), którzy otrzymali wcześniejsze leczenie ESA z niedostateczną odpowiedzią, nie spełniali kryteriów kwalifikacyjnych do leczenia z zastosowaniem ESA (pacjenci, w przypadku których stwierdzono znikome prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem ESA w postaci stężenia erytropoetyny w surowicy (EPO) wynoszącego >200 U/l) lub wykazywali nietolerancję na leczenie ESA, w związku z czym przyjęte wartości nie odnoszą się bezpośrednio do wnioskowanej populacji. Należy jednak zaznaczyć, że analiza dotyczy stosowania luspaterceptu u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim, które obejmuje również pacjentów odpowiadających populacji włączonej do badania *MEDALIST*.

11 Dyskusja

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych w warunkach polskich produktu leczniczego Reblozyl (luspatercept) w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim. Powyższej oceny dokonano przeprowadzając analizę kosztów-użyteczności, z wykorzystaniem dostarczonego przez Wnioskodawcę modelu globalnego, zaadaptowanego do warunków polskiego systemu ochrony zdrowia.

Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym z perspektywy płatnika publicznego. W oparciu o przeprowadzoną równoległą analizę problemu decyzyjnego *APD Reblozyl 2024* zdefiniowano kontekst kliniczny posługując się schematem PICO. Jako właściwe komparatory dla wnioskowanej interwencji

w polskich warunkach uznano leczenie czynnikami stymulującymi erytropoezę, do których należą epoetyna alfa (główny komparator dla luspaterceptu w badaniu *COMMANDS*) i darbepoetyna alfa.

Głównymi wynikami analizy były inkrementalne koszty oraz efekty zdrowotne wyrażone w latach życia skorygowanych o jakość (QALY), które wyznaczono przy pomocy modelowania przeżycia pacjenta w dożywnym horyzoncie czasowym. Model ekonomiczny, w oparciu o który wyznaczono powyższe wartości, miał strukturę modelu Markowa, w którym predefiniowano 7 stanów zdrowotnych.

Przechodzenie pacjentów pomiędzy stanami zdrowotnymi, śmiertelność a także częstotliwość występowania istotnych klinicznie zdarzeń (przetoczenia KKCz, efektów niepożądanych) modelowano w oparciu o dane uzyskane w trakcie obserwacji w badaniach *COMMANDS* i *MEDALIST*, zarówno w ramieniu wnioskowanej interwencji, jak i komparatorów. Czas leczenia pacjentów oraz przeżycie całkowite pacjentów, zarówno w pierwszej linii leczenia jak i na dalszych etapach terapii estymowano poprzez dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera z badań *COMMANDS* (dane dla pierwszej linii leczenia) oraz *MEDALIST* (dane dla dalszych linii leczenia), których wyboru dokonano na podstawie oceny kryteriów statystycznych AIC i BIC oraz oceny wizualnej dopasowania. Następnie na podstawie uzyskanych krzywych oszacowano prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami.

Stanom zdrowotnym uwzględnionym w modelu przypisano wartości użyteczności określone na podstawie danych literaturowych odnalezionych w trakcie przeglądu systematycznego użyteczności właściwych dla pacjentów z niedokrwistością z powody zespołów mielodysplastycznych.

W ramach przeprowadzonej *de novo* analizy kosztów uwzględniono koszty lekowe, koszty hospitalizacji i podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania stanu pacjentów, koszty przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, koszty progresji choroby do ostrej białaczki szpikowej lub zespołów mielodysplastycznych o ryzyku wysokim, koszty dalszego leczenia oraz opieki terminalnej. Koszty jednostkowe leków oraz świadczeń opieki zdrowotnej oszacowano na podstawie danych publikowanych przez Ministerstwo Zdrowia oraz Narodowy Fundusz Zdrowia.

Wyniki analizy poddano wyczerpującej walidacji wewnętrznej i zewnętrznej. Kluczowym elementem walidacji wewnętrznej była szczegółowa analiza wrażliwości: deterministyczna (kierunkowa oraz scenariuszowa) oraz probabilistyczna. Kierunkowa analiza wrażliwości wykazała, że wyniki analizy podstawowej są względnie stabilne. Największe odchylenia wskaźnika ICUR, w wariacie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka, względem wariantu podstawowego w porównaniu z epoetyna alfa uzyskano w przypadku zmiany stopy dyskontowania efektów (od -27,8% do 23,3%), natomiast

w porównaniu z darbepoetyna alfa przy zmianie odsetka pacjentów z progresją do ostrej białaczki szpikowej w trakcie drugiej linii leczenia w ramieniu LUS (od -27,8% do 23,3%). Wysoką zmienność wyników uzyskano również dla parametrów związanych z prawdopodobieństwem odpowiedzi na leczenie oraz progresji choroby do AML lub HrMDS.

W ramach analizy probabilistycznej przeprowadzono 1 000 symulacji modelu w dwóch wariantach, w zależności od uwzględnienia zaproponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka. Uzyskane w ramach analizy probabilistycznej wyniki wskazują na stabilność wyników w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów.

W ramach walidacji konwergencji, zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*) przeprowadzono przegląd opracowań ekonomicznych dotyczących wnioskowanej interwencji w rozważanym wskazaniu. W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono publikacji zawierających wyniki analizy ekonomicznej dla luspaterceptu we wnioskowanym wskazaniu. W ramach dodatkowego przeglądu analiz ekonomicznych zagranicznych agencji HTA odnaleziono 3 oceny farmakoekonomiczne: niemieckich agencji GBA i IQWiG oraz kanadyjskiej agencji CADTH. Kanadyjska ocena dotyczyła wyłącznie wskazania zastosowania luspaterceptu w leczeniu pacjentów z MDS RS+ niekwalifikujących się do leczenia ESA lub z niepowodzeniem takiego leczenia. Z kolei analizy niemieckich agencji przedstawiały analizy dla wskazania leczenia pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji spowodowanej zespołami mielodysplastycznymi (MDS) o bardzo niskim, niskim lub po-średnim ryzyku, które nie otrzymały wcześniej terapii opartej na erytropoetynie (ESA) i kwalifikują się do leczenia oraz w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji spowodowanej zespołami mielodysplastycznymi (MDS) bez pierścieniowych syderoblastów, o bardzo niskim, niskim lub po-średnim ryzyku, u których nie wystąpiła zadowalająca odpowiedź na leczenie erytropoetyną (ESA) lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia w formie analizy kosztów-konsekwencji (CCA), gdzie zestawiono roczne koszty porównywanych interwencji.

12 Wnioski końcowe

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej pokazują, że zastosowanie luspaterceptu u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim wiąże się z uzyskaniem dodatkowych efektów zdrowotnych w postaci QALY (inkrementalny wynik 0,89 QALY dla porównania z obydwojema komparatorami) w porównaniu z terapią czynnikami stymulującymi erytropoezę. Wartości wskaźnika ICUR w analizie podstawowej przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka wynosi [REDACTED] w porównaniu

z epoetyną alfa oraz ██████████ w porównaniu z darbepoetyną alfa. Zarówno w analizie podstawowej jak i analizie wrażliwości wartość ICUR dla porównania z obydwoma komparatorami znajdowała się powyżej obowiązującego progu opłacalności kosztowej wynoszącego 190 380 zł/QALY.

Luspatercept jest fuzyjnym białkiem składającym się z domeny zewnątrzkomórkowej ludzkiego receptora aktywiny (ActRIIA) związanej z fragmentem Fc ludzkiej immunoglobuliny G1. Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują na dodatkowe efekty zdrowotne wynikające z zastosowania luspaterceptu w leczeniu pacjentów z niedokrwistością zależną od przetoczeń KKCz z powodu zespołów mielodysplastycznych.

Objęcie refundacją produktu leczniczego Reblozyl pozwoli na rozszerzenie spektrum terapii dostępnych w ramach leczenia pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim. Ponad to w przypadku wydania pozytywnej opinii o rozszerzeniu wskazań dla produktu leczniczego Reblozyl będzie on stanowił jedyną terapię refundowaną w ramach programu lekowego B.142 umożliwiającą leczenie pacjentów nieleczonych lekami stymulującymi erytropoezę (ESA) oraz o chorych, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, bez pierścieniowatych syderoblastów.

13 Załączniki

13.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa bieżące konsultacje projekt metodologiczny ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[ANALIZA]	założenia i opis metodyki analizy analiza kosztów modelowanie, w tym dostosowanie modelu do warunków polskich przegląd systematyczny analiz ekonomicznych przegląd systematyczny użyteczności walidacja modelu przeprowadzenie obliczeń i opis wyników opis ograniczeń analizy, dyskusja
[KONSULTACJE]	założenia analizy bieżące konsultacje korekta i formatowanie tekstu
[KONSULTACJE]	założenia analizy bieżące konsultacje korekta i formatowanie tekstu ocena jakości raportu i ostateczna weryfikacja raportu

13.2 Tablice trwania życia

W ramach analizy korzystano z danych dotyczących ryzyka zgonu w danym wieku, stratyfikowanych ze względu na płeć, publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny w ramach tablic statystycznych. Na potrzeby modelu ekonomicznego zdecydowano się korzystać z danych za 2023 rok (*GUS 2024*). Wykorzystane tablice przedstawiono poniżej.

Tabela 78. Roczne ryzyko zgonu (stratyfikacja ze względu na wiek oraz płeć), 2023 rok.

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
18	0,00048	0,00025	61	0,01564	0,00655
19	0,00058	0,00026	62	0,01717	0,00728
20	0,00066	0,00028	63	0,01886	0,00808
21	0,00074	0,00028	64	0,02066	0,00892
22	0,00080	0,00029	65	0,02254	0,00981
23	0,00085	0,00029	66	0,02446	0,01076
24	0,00090	0,00030	67	0,02640	0,01178
25	0,00095	0,00030	68	0,02832	0,01291
26	0,00100	0,00031	69	0,03029	0,01417
27	0,00106	0,00032	70	0,03234	0,01557
28	0,00112	0,00033	71	0,03454	0,01715
29	0,00119	0,00035	72	0,03693	0,01891
30	0,00126	0,00037	73	0,03961	0,02087
31	0,00134	0,00040	74	0,04260	0,02303
32	0,00143	0,00043	75	0,04593	0,02541
33	0,00153	0,00047	76	0,04962	0,02807
34	0,00164	0,00052	77	0,05375	0,03109
35	0,00177	0,00057	78	0,05831	0,03451
36	0,00191	0,00061	79	0,06339	0,03846
37	0,00206	0,00067	80	0,06914	0,04309
38	0,00222	0,00072	81	0,07571	0,04853
39	0,00238	0,00077	82	0,08318	0,05486
40	0,00254	0,00083	83	0,09176	0,06231
41	0,00272	0,00089	84	0,10141	0,07089
42	0,00291	0,00097	85	0,11203	0,08058
43	0,00313	0,00105	86	0,12345	0,09130
44	0,00338	0,00115	87	0,13550	0,10303

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
45	0,00367	0,00127	88	0,14792	0,11554
46	0,00400	0,00141	89	0,16071	0,12884
47	0,00437	0,00156	90	0,17387	0,14294
48	0,00479	0,00174	91	0,18744	0,15788
49	0,00525	0,00193	92	0,20148	0,17364
50	0,00575	0,00215	93	0,21602	0,19025
51	0,00629	0,00238	94	0,23100	0,20761
52	0,00689	0,00264	95	0,24637	0,22563
53	0,00755	0,00291	96	0,26204	0,24417
54	0,00828	0,00321	97	0,27794	0,26308
55	0,00907	0,00354	98	0,29398	0,28220
56	0,00993	0,00390	99	0,31007	0,30138
57	0,01087	0,00430	100	0,32612	0,32044
58	0,01190	0,00476			
59	0,01302	0,00528			
60	0,01426	0,00588			

13.3 Dane z postępowań przetargowych wykorzystanych w oszacowaniach kosztów

Tabela 79. Zestawienie danych przetargowych (platformazakupowa.pl).

Substancja czynna	Postępowanie	Link do przetargu	Data składania ofert	Podmiot ofer.	liczba jednostek	jednostka	wartość brutto
Darbepoetyna alfa	ZP/p/13/2024 DOSTAWA PRODUKTÓW LECZNICZYCH, W TYM LEKÓW STOSOWANYCH W RAMACH PROGRAMÓW LEKOWYCH ORAZ WYROBÓW MEDYCZNYCH	https://platformazakupowa.pl/transakcja/931350	24.06.2024	Amgen	180	1 amp.-wstrz. a 500 mcg	528 738,84 zł
Darbepoetyna alfa	4WSzKzP.SZP.2612.66.2024 DOSTAWA PRODUKTÓW LECZNICZYCH	https://platformazakupowa.pl/transakcja/942046	15.07.2024	Amgen	320	1 wstrz. a 500 mcg	921 597,70 zł
Darbepoetyna alfa	Szp-241/ZP-033/2024 DOSTAWA LEKÓW STOSOWANYCH W PROGRAMACH LEKOWYCH I CHEMOTERAPII	https://platformazakupowa.pl/transakcja/930125	24.06.2024	Amgen	250	1 wstrz. a 500 mcg	734 359,50 zł
Epoetyna alfa	Z/121/PN/23 Dostawy leków oraz wyrobów medycznych-Z/121/PN/23	https://platformazakupowa.pl/transakcja/869190	24.01.2024	Lek SA	300+150+250	6 amp. strz. a 2 000 jm + 6 amp. strz. a 3 000 jm + 6 amp. strz. a 4 000 jm	205 902,00 zł
Epoetyna alfa	ZP/37/PN/2024 DOSTAWA PRODUKTÓW LECZNICZYCH I WYROBÓW MEDYCZNYCH	https://platformazakupowa.pl/transakcja/928773	20.06.2024	Amgen	10+610+660+130	6 amp. strz. a 1 000 jm + 6 amp. strz. a 2 000 jm + 6 amp. strz. a 3 000 jm + 6 amp. strz. a 4 000 jm	76 377,60 zł
Epoetyna alfa	ZP-23-193UN DOSTAWA LEKÓW 72 (PROGRAMY LEKOWE I CHEMIOTERAPIA)	https://platformazakupowa.pl/transakcja/854706	03.01.2024	Lek SA	2100+1260	6 amp. strz. a 2 000 jm + 6 amp. strz. a 4 000 jm	189 604,80 zł

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Substancja czynna	Postępowanie	Link do przetargu	Data składania ofert	Podmiot ofer.	liczba jednostek	jednostka	wartość brutto
Idarubicinum	ZP 36/23 dostawa leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, surowców recepturowych- 17 pakietów.	https://platformazakupowa.pl/transakcja/811491	26.09.2023	Asclepios	30+30	1 fiol. a 5 mg + 1 fiol a 10 mg	31 074,84 zł
Idarubicinum	Zp/36/PN/23 Dostawa leków, opatrunków, płynów infuzyjnych, rękawic, diet dojelitowych, żywienia pozajelitowego, koncentratu do dializ, alkoholu, formaliny, pieluchomajtek, środków kontrastowych, składników do receptury, mleka i preparatów mlekozastępczych na okres 12 miesięcy	https://platformazakupowa.pl/transakcja/783838	20.07.2023	Salus	6+24	1 fiol. a 5 mg + 1 fiol a 10 mg	18 667,07 zł
Idarubicinum	W.Sz.Z:TZ-280-50/23 (W.Sz.Z:TZ-280-50/23) Dostawa leków do realizacji programów lekowych i chemioterapii	https://platformazakupowa.pl/transakcja/774389	07.07.2023	Ismed	5+20	1 fiol. a 5 mg + 1 fiol a 10 mg	31 111,78 zł

Reblozyl (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

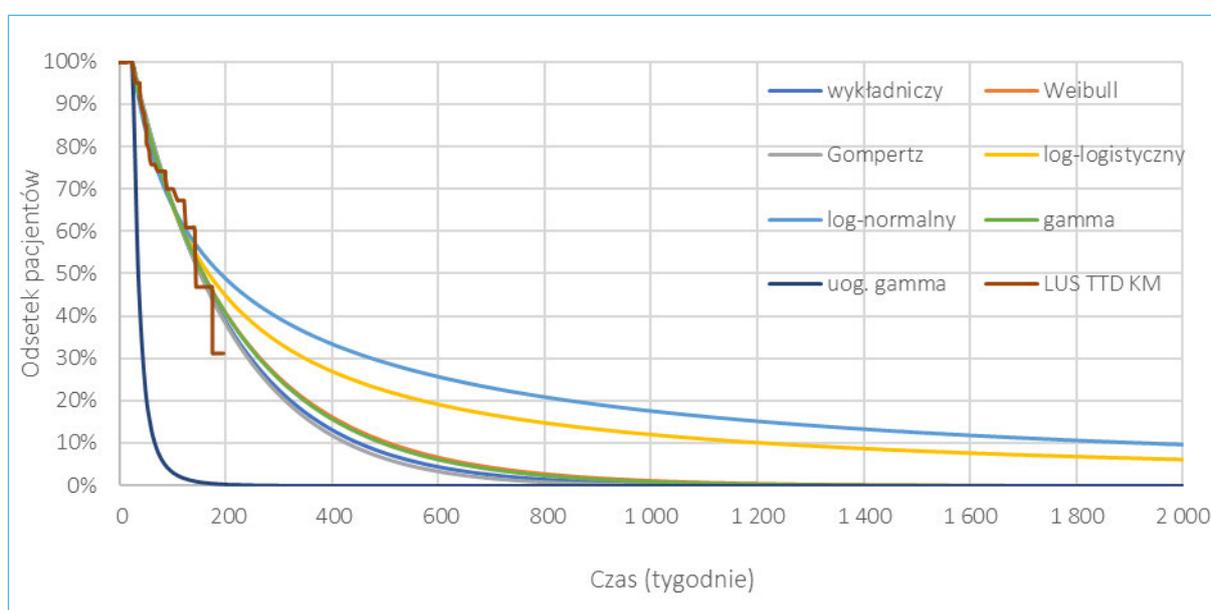
13.4 Modelowanie parametrów klinicznych w podgrupie MDS RS+

13.4.1 Czas do rozpoczęcia drugiej i kolejnej linii leczenia

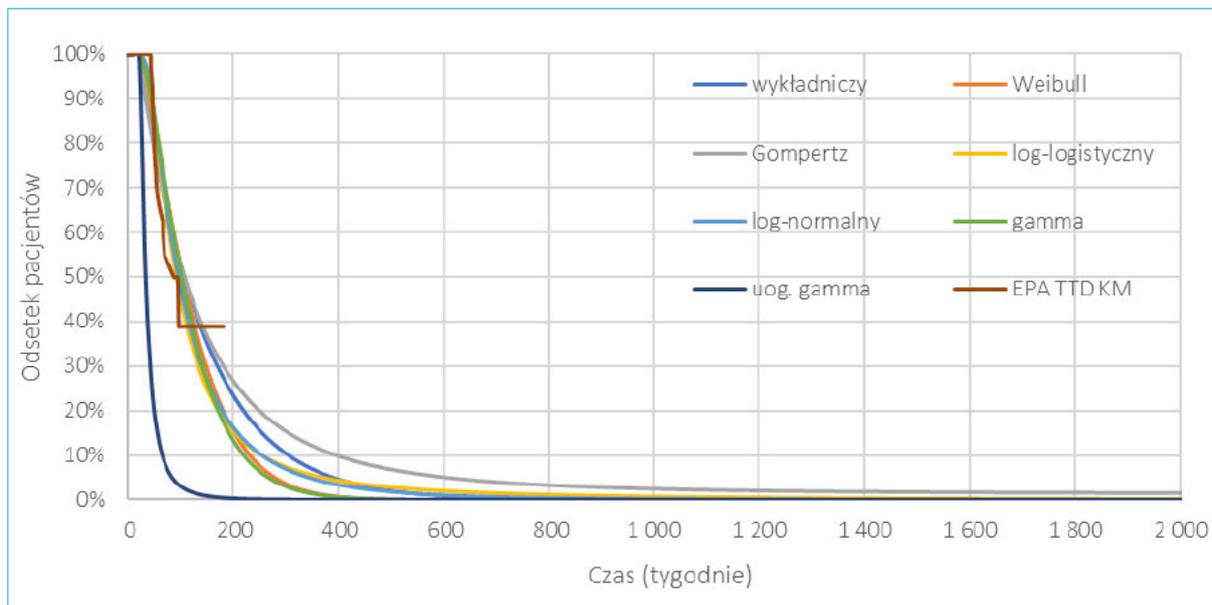
Odpowiedź na leczenie (TI)

Dopasowane krzywe dla LUS i EPA na podstawie danych z badania *COMMANDS* dla podgrupy RS+ przedstawiono na dwóch kolejnych wykresach.

Wykres 29. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych KM dla TTD – pacjenci TI, ramię LUS (podgrupa RS+).



Wykres 30. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych KM dla TTD – pacjenci TI, ramię EPA (podgrupa RS+).



W poniższej tabeli przedstawiono ocenę dopasowania krzywych na podstawie kryteriów AIC i BIC.

Tabela 80. Ocena dopasowania modeli parametrycznych dla TTD – pacjenci TI (podgrupa RS+).

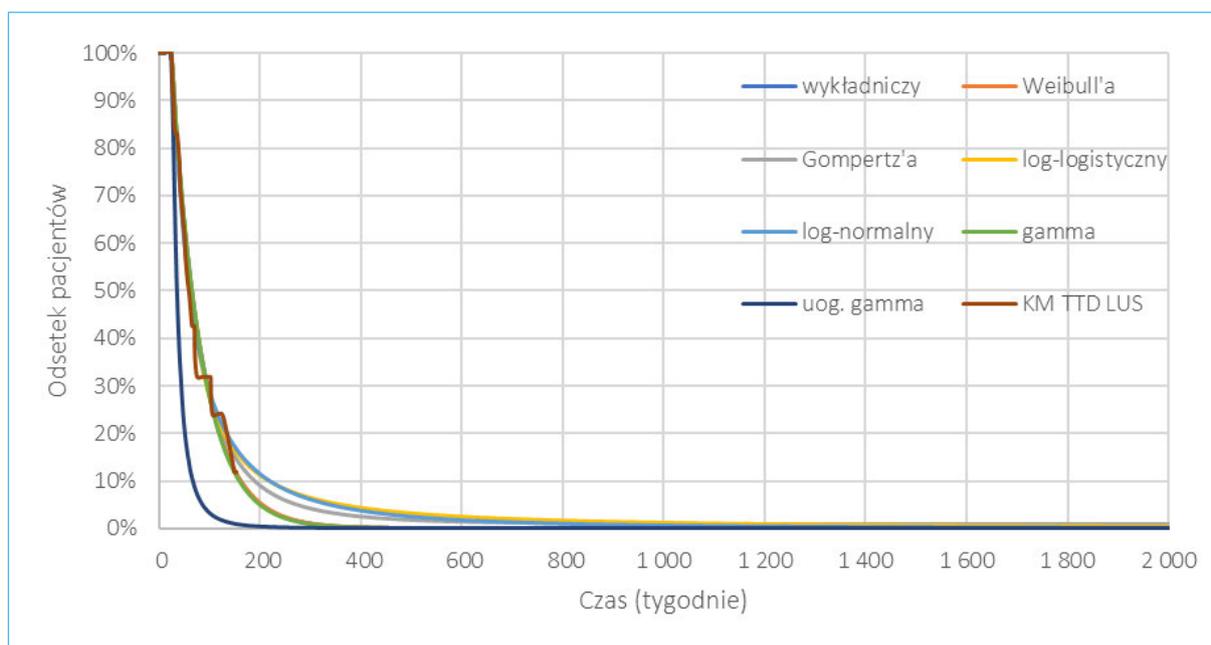
Model parametryczny	LUS		EPA	
	AIC	BIC	AIC	BIC
wykładniczy	204,00	206,43	101,76	103,32
Weibulla	205,80	210,66	102,28	105,39
Gompertza	205,99	210,86	103,68	106,79
log-logistyczny	206,67	211,53	98,11	101,22
log-normalny	209,12	213,98	96,48	99,59
gamma	205,75	210,61	101,00	104,11
uog. gamma	0,00	0,00	0,00	0,00

Na podstawie oceny dopasowania modeli parametrycznych z wykorzystaniem kryteriów AIC i BIC najlepszym dopasowaniem w ramieniu LUS cechuje się model wykładniczy, natomiast w ramieniu EPA – model log-normalny, jednakże na podstawie wizualnej oceny dopasowania w analizie podstawowej, zarówno dla LUS jak i EPA, przyjęto model gamma. Analogiczne założenie przyjęto w ramieniu darbepoetyny alfa.

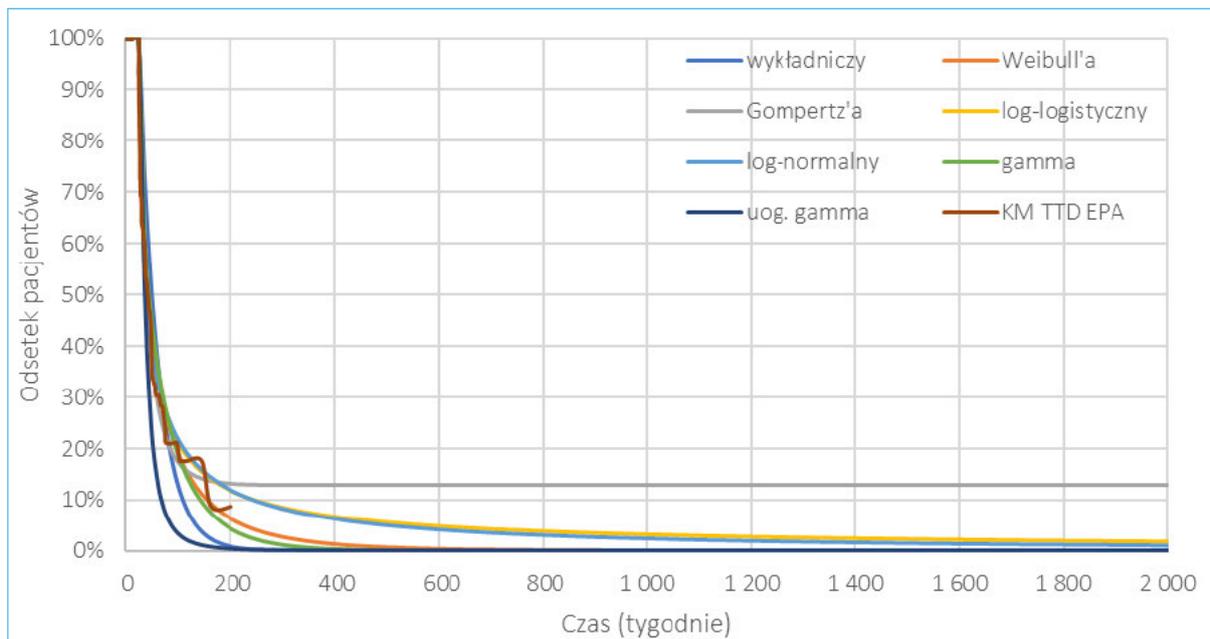
Brak odpowiedzi leczenie (TD)

Czas do zakończenia pierwszej linii leczenia pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie w trakcie pierwszej linii terapii, modelowano na podstawie krzywych Kaplana-Meiera z badania *COMMANDS*, do których dopasowano standardowo stosowane modele parametryczne. Dopasowane krzywe do ramienia LUS i EPA przedstawiono na dwóch kolejnych wykresach.

Wykres 31. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych KM dla TTD – pacjenci TD, ramię LUS (podgrupa RS+).



Wykres 32. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych KM dla TTD – pacjenci TD, ramię EPA.



W poniższej tabeli przedstawiono ocenę dopasowania krzywych na podstawie kryteriów AIC i BIC.

Tabela 81. Ocena dopasowania modeli parametrycznych dla TTD – pacjenci TD (podgrupa RS+).

Model parametryczny	LUS		EPA	
	AIC	BIC	AIC	BIC
wykładniczy	127,03	128,61	200,47	202,60
Weibull'a	129,03	132,19	179,36	183,61
Gompertza	128,71	131,88	184,88	189,13
log-logistyczny	127,89	131,06	178,40	182,66
log-normalny	127,52	130,69	178,25	182,51
gamma	129,01	132,17	181,65	185,90
uog. gamma	0,00	0,00	0,00	0,00

Na podstawie oceny dopasowania modeli parametrycznych z wykorzystaniem kryteriów AIC i BIC najlepszym dopasowaniem w ramieniu luspaterceptu cechuje się model wykładniczy, natomiast w przypadku epoetyny alfa – model log-normalny. Na podstawie oceny wizualnej dopasowania w analizie podstawowej dla obu interwencji przyjęto model gamma. Analogiczne założenie przyjęto w ramieniu DAR.

13.4.1 Przeżycie całkowite (OS)

Śmiertelność pacjentów w modelu dla pierwszych 24 tygodni określono na podstawie danych z badania *COMMANDS*, niezależnie od stosowanego schematu oraz linii leczenia (jednakowe

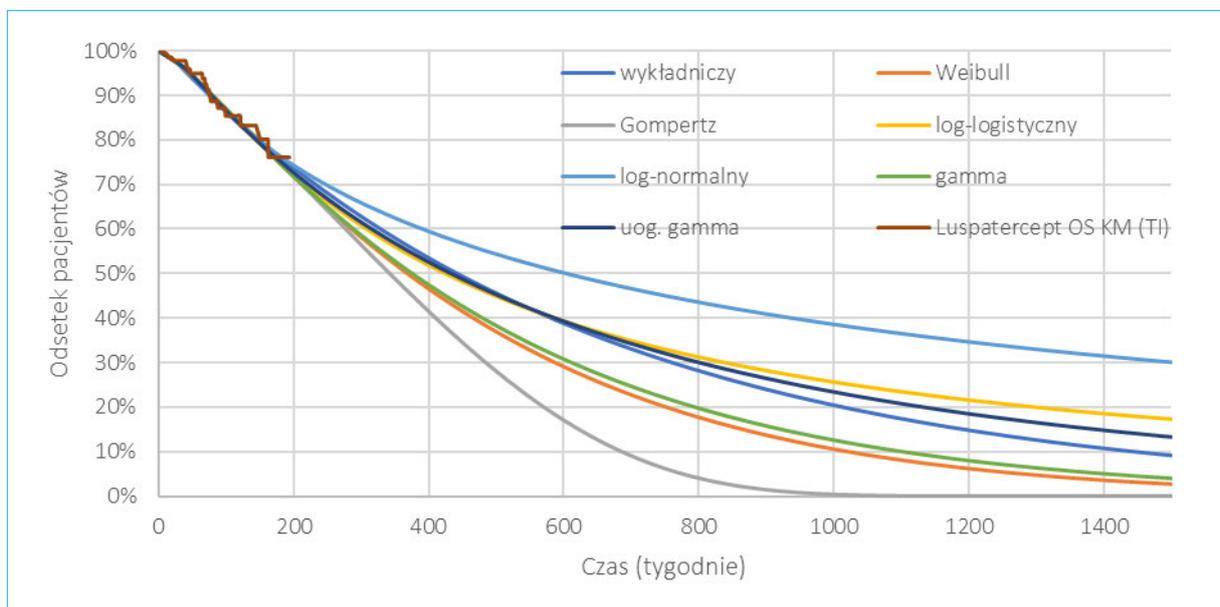
Rebzozył (luspatercept)

u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

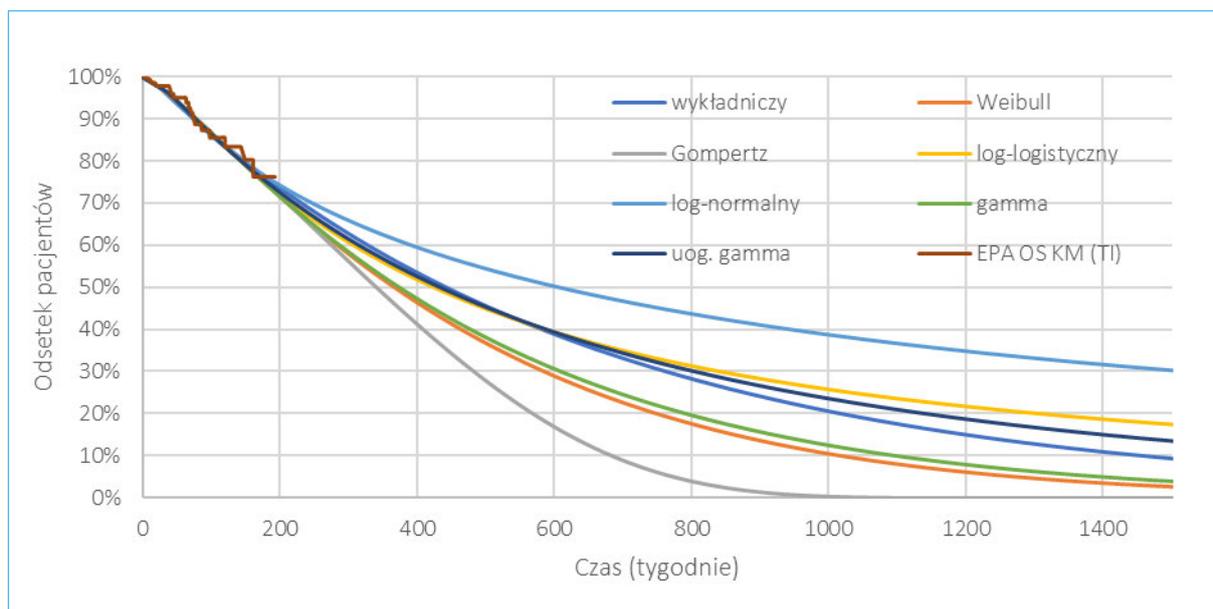
prawdopodobieństwo zgonu dla wszystkich pacjentów). Po 24 tygodniu oceny odpowiedzi na leczenie krzywe Kaplana-Meiera z badania *COMMANDS* poddano stratyfikacji ze względu na status odpowiedzi na leczenie z wykorzystaniem modeli parametrycznych dopasowanych wspólnie do krzywych czasu leczenia. Szczegóły dotyczące modelowania przeżycia całkowitego przedstawiono poniżej.

Na kolejnych wykres (Wykres 5, Wykres 6, Wykres 7, Wykres 8) przedstawiono dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera z badania *COMMANDS* dla podgrupy RS+ zarówno u pacjentów z odpowiedzią na leczenie jak i z brakiem odpowiedzi.

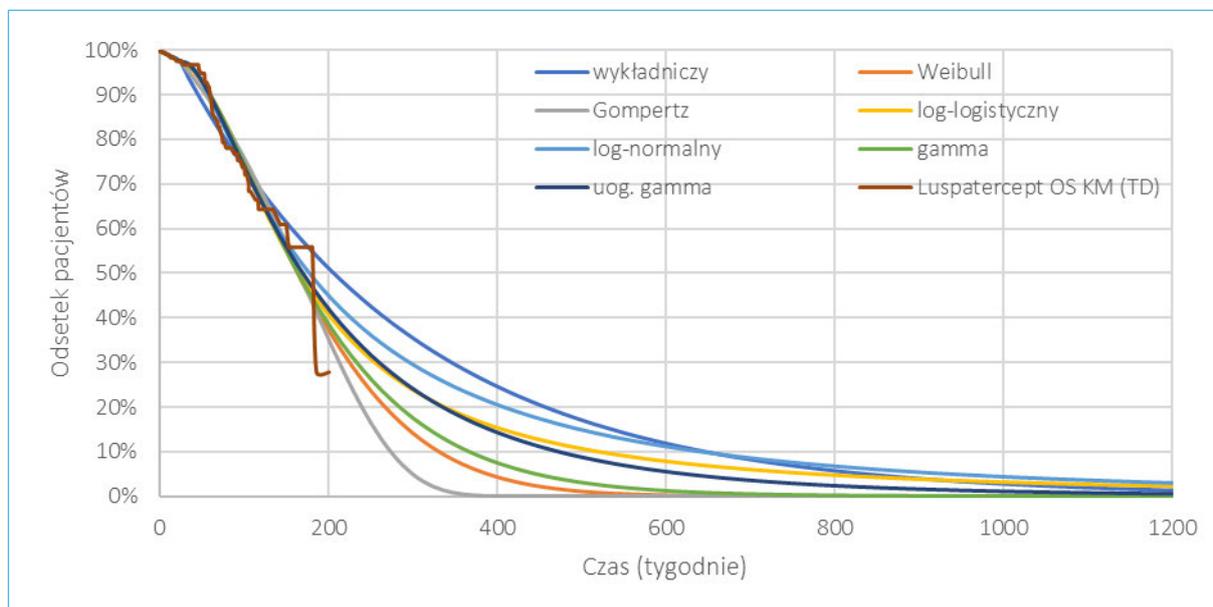
Wykres 33. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z odpowiedzią na leczenie– luspatercept (podgrupa RS+).



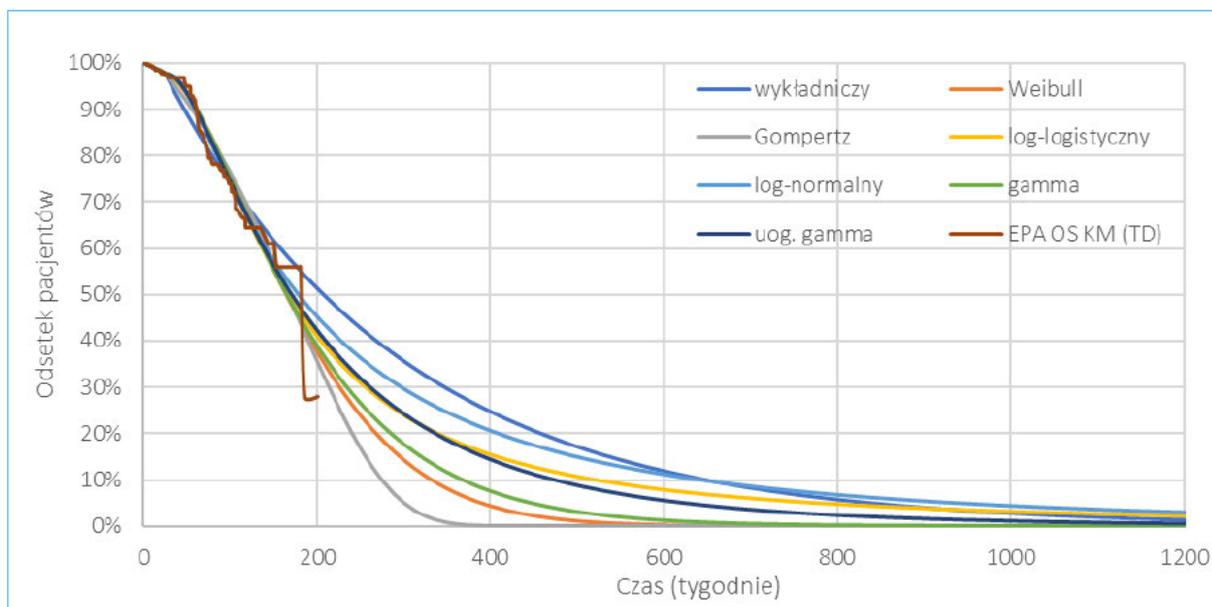
Wykres 34. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z odpowiedzią na leczenie – epoetyna alfa (podgrupa RS+).



Wykres 35. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie – luspatercept (podgrupa RS+).



Wykres 36. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie– epoetyna alfa (podgrupa RS+).



W kolejnej tabeli przedstawiono ocenę dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC.

Tabela 82. Ocena dopasowania modeli parametrycznych dla przeżycia całkowitego – podgrupa RS+.

Model parametryczny	Odpowiedź na leczenie (TI)		Brak odpowiedzi na leczenie (TD)	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	140,64	143,46	241,28	244,11
Weibulla	142,27	147,91	236,03	241,69
Gompertza	142,51	148,15	239,47	245,13
Log-logistyczny	142,20	147,84	235,12	240,78
Log-normalny	142,44	148,08	235,31	240,97
gamma	142,25	147,89	235,38	241,04
Uog. gamma	144,18	152,64	236,91	245,40

Na podstawie oceny kryteriów AIC i BIC najlepszym dopasowaniem dla pacjentów z odpowiedzią na leczenie cechuje się model wykładniczy, natomiast w przypadku dopasowanie dla pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie najlepszym dopasowaniem cechują się model log-logistyczny, jednakże bazując na ocenie wizualnej jakości dopasowania w analizie podstawowej dla pacjentów z odpowiedzią na leczenie jako najlepiej dopasowaną krzywą uznano model log-normalny, natomiast dla pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie jako najlepsze dopasowanie uznano model Gompertza, co jest zgodne z założeniami przyjętymi w modelowaniu dla populacji ITT. Estymowane przeżycie całkowite skorygowano o przeżycie ludności w populacji ogólnej (*GUS 2024*, dostępne dane za 2023 r.) tak, by śmiertelność

chorych z MDS nie była niższa niż w przypadku populacji ogólnej. Analogiczne założenia zostały przyjęte w ramieniu darbepoetyny alfa.

13.5 Kwestionariusz walidacji wewnętrznej modelu

Tabela 83. Walidacja wewnętrzna modelu - testowanie scenariuszy.

Przeprowadzony test	Modyfikowana zmienna modelu	Oczekiwany wynik	Potwierdzenie/brak potwierdzenia otrzymanego wyniku
Parametry związane z kosztami leków			
Cena opakowania Reblozyl 25 mg = x2	Arkusz „Tx Costs”, komórka Q41	wzrost kosztów lekowych w ramieniu LUS, EPA i DAR, wzrost ICER	Potwierdzenie
Cena opakowania Reblozyl 25 mg = 0zł	Arkusz „Tx Costs”, komórka Q41	obniżenie kosztów lekowych w ramieniu LUS, EPA i DAR, spadek ICER	Potwierdzenie
Cena opakowania Reblozyl 75 mg = x2	Arkusz „Tx Costs”, komórka Q42	wzrost kosztów lekowych w ramieniu LUS, EPA i DAR, wzrost ICER	Potwierdzenie
Cena opakowania Reblozyl 75 mg = 0zł	Arkusz „Tx Costs”, komórka Q42	obniżenie kosztów lekowych w ramieniu LUS, EPA i DAR, spadek ICER	Potwierdzenie
Cena opakowania epoetyny alfa = 0zł	Arkusz „Tx Costs”, komórka O43	obniżenie kosztów lekowych w ramieniu LUS, EPA i DAR, wzrost ICER	Potwierdzenie
Cena opakowania darbepoetyny alfa = 0zł	Arkusz „Tx Costs”, komórka O49	obniżenie kosztów lekowych w ramieniu LUS, EPA i DAR, wzrost ICER	Potwierdzenie
Parametry związane z horyzontem analizy			
Skrócenie horyzontu analizy (do 10 lat)	Arkusz „Settings”, komórka K11	obniżka wszystkich kosztów; koszty kwalifikacji bez zmian, wzrost ICER	Potwierdzenie
Skrócenie horyzontu analizy (do 20 lat)	Arkusz „Settings”, komórka K11	obniżka wszystkich kosztów; koszty kwalifikacji bez zmian, wzrost ICER	Potwierdzenie
Parametry związane z innymi kosztami			
Koszt podania leków w chemioterapii = 0	Arkusz „Tx Costs”, komórka M154	obniżenie kosztów podania leków, koszty lekowe bez zmian	Potwierdzenie
Koszt podania leków w chemioterapii = x2	Arkusz „Tx Costs”, komórka M154	wzrost kosztów podania leków, koszty lekowe bez zmian	Potwierdzenie
Koszt wizyty ambulatoryjnej związany z podaniem leków w programie = 0	Arkusz „Tx Costs”, komórki M155:M156; M158	obniżenie kosztów podania leków, koszty lekowe bez zmian	Potwierdzenie
Koszt wizyty ambulatoryjnej związany z podaniem leków w programie = x2	Arkusz „Tx Costs”, komórki M155:M156; M158	wzrost kosztów podania leków, koszty lekowe bez zmian	Potwierdzenie

Spis Tabel

Tabela 1. Obecne warunki finansowania produktu leczniczego Reblozyl (<i>MZ 18/09/2024</i>).	21
Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Reblozyl (<i>Iuspaterecept</i>).	22
Tabela 3. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Reblozyl w leczeniu MDS – Pubmed	23
Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Reblozyl w leczeniu MDS – Cochrane Library. ...	23
Tabela 5. Charakterystyka włączonych analiz ekonomicznych.	26
Tabela 6. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym (badanie <i>COMMANDS</i>).	36
Tabela 7. Odpowiedź na leczenie MDS (<i>COMMANDS</i>).	36
Tabela 8. Ocena dopasowania modeli parametrycznych dla TTD – pacjenci TI (populacja ITT).	39
Tabela 9. Prawdopodobieństwa przejścia do stanów AML i HrMDS.	40
Tabela 10. Ocena dopasowania modeli parametrycznych dla przeżycia całkowitego – populacja ITT.	43
Tabela 11. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3 (<i>COMMANDS</i>).	45
Tabela 12. Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w raku gruczołu krokowego.	47
Tabela 13. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie <i>Pubmed</i>	47
Tabela 14. Użyteczności oszacowane w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.	49
Tabela 15. Użyteczności stanu zdrowia obliczone na podstawie danych z badania <i>COMMANDS</i>	54
Tabela 16. Zestaw użyteczności przyjętych w analizie podstawowej.	56
Tabela 17. Obniżenie użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych.	56
Tabela 18. Średnie ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej.	58
Tabela 19. Koszty jednostkowe opakowań leku Reblozyl.	58
Tabela 20. Ceny jednostkowe porównywanych interwencji.	59
Tabela 21. Ceny jednostkowe substancji stosowanych w ramach dalszych linii leczenia oraz leczenia wspomagającego.	59
Tabela 22. Średnie tygodniowe zużycie substancji czynnych.	60
Tabela 23. Koszty lekowe ponoszone w trakcie pierwszej linii leczenia niedokrwistości z powodu MDS.	61
Tabela 24. Koszty świadczeń związanych z podaniem substancji czynnych.	62
Tabela 25. Zestawienie stanów zdrowotnych w badaniu <i>COMMANDS</i> i <i>MEDALIST</i>	63
Tabela 26. Liczba jednostek KKCz i roczna częstość wykonywania przetoczeń KKCz w zależności od stanu zdrowia (na podst. <i>MEDALIST</i>).	63
Tabela 27. Oszacowanie zużycia zasobów związanych z przetoczeniem KKCz w stanie TD.	64
Tabela 28. Wycena świadczeń związanych z przetoczeniem KKCz.	64
Tabela 29. Oszacowanie kosztu przetoczeń KKCz.	65
Tabela 30. Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie ICT z powodu MDS (na podst. <i>Liu 2019</i>).	65
Tabela 31. Dawkowanie i udziały leków stosowanych w leczeniu HrMDS i AML.	66
Tabela 32. Koszt terapii HSCT (na podst. <i>statystyki.nfz.gov.pl</i>).	67

Tabela 33. Koszt hospitalizacji pacjentów leczonych HSCT z powodu AML (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i> , NFZ 68/2024/DSOZ).	67
Tabela 34. Koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym B.142 (NFZ 76/2024/DGL).	68
Tabela 35. Świadczenia związane z diagnostyką i monitorowaniem przebiegu choroby (NFZ 57/2023/DSOZ).	69
Tabela 36. Świadczenia związane z diagnostyką i monitorowaniem przebiegu choroby (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i> , dane za 2023 rok).	69
Tabela 37. Koszty diagnostyki i monitorowania pacjentów w stanach TI, TD, HrMDS i AML.	70
Tabela 38. Podział pacjentów leczonych ICT ze względu na dawkę w stanie TD.	71
Tabela 39. Oszacowanie rocznej częstości zużycia zasobów w związku z terapią ICT w stanie TD.	72
Tabela 40. Koszt monitorowania pacjentów w trakcie terapii chelatami żelaza.	72
Tabela 41. Odsetki stosowania poszczególnych substancji leczniczych w ramach dalszych linii leczenia (na podst. badania <i>COMMANDS</i>).	73
Tabela 42. Dawkowanie leków w dalszych liniach leczenia.	73
Tabela 43. Koszty dalszego leczenia niedokrwistości z powodu MDS.	74
Tabela 44. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w analizie (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i> dla 2023 r.).	74
Tabela 45. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.	75
Tabela 46. Porównanie efektów zdrowotnych w modelu ekonomicznym i literaturze.	78
Tabela 47. Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej.	78
Tabela 48. Wybrane parametry modelu testowane w jednokierunkowej analizie wrażliwości.	81
Tabela 49. Scenariusze testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości.	83
Tabela 50. Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu.	85
Tabela 51. Zestawienie kosztów osiągniętych w analizie kosztów-użyteczności.	87
Tabela 52. Efekty zdrowotne osiągnięte w analizie kosztów-użyteczności.	88
Tabela 53. Wyniki inkrementalne – wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.	90
Tabela 54. Wyniki inkrementalne – wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.	90
Tabela 55. Oszacowane ceny progowe produktu leczniczego Reblozyl.	91
Tabela 56. Wyniki analizy kierunkowej z uwzględnieniem RSS (LUS vs EPA) – warianty minimalne.	92
Tabela 57. Wyniki analizy kierunkowej z uwzględnieniem RSS (LUS vs EPA) – warianty maksymalne.	93
Tabela 58. Wyniki analizy scenariuszowej (LUS vs EPA) – z uwzględnieniem RSS.	96
Tabela 59. Wyniki analizy kierunkowej, bez uwzględnienia RSS (LUS vs EPA) – warianty minimalne.	99
Tabela 60. Wyniki analizy kierunkowej, bez uwzględnienia RSS (LUS vs EPA) – warianty maksymalne.	100
Tabela 61. Wyniki analizy scenariuszowej (LUS vs EPA) – bez uwzględnienia RSS.	103
Tabela 62. Wyniki analizy kierunkowej z uwzględnieniem RSS (LUS vs DAR) – warianty minimalne.	106
Tabela 63. Wyniki analizy kierunkowej z uwzględnieniem RSS (LUS vs DAR) – warianty maksymalne.	107
Tabela 64. Wyniki analizy scenariuszowej (LUS vs DAR) – z uwzględnieniem RSS.	110

Tabela 65. Wyniki analizy kierunkowej, bez uwzględnienia RSS (LUS vs DAR) – warianty minimalne.....	113
Tabela 66. Wyniki analizy kierunkowej, bez uwzględnienia RSS (LUS vs DAR) – warianty maksymalne.	114
Tabela 67. Wyniki analizy scenariuszowej (LUS vs DAR) – bez uwzględnienia RSS.	117
Tabela 68. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS (LUS vs EPA).	121
Tabela 69. Statystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych wyników analizy, wariant z RSS (LUS vs EPA)..	121
Tabela 70. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant nieuwzględniający RSS (LUS vs EPA).	122
Tabela 71. Statystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych wyników analizy, wariant bez RSS (LUS vs EPA).	123
Tabela 72. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS (LUS vs DAR).	124
Tabela 73. Statystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych wyników analizy, wariant z RSS (LUS vs DAR).	125
Tabela 74. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant nieuwzględniający RSS (LUS vs DAR).	126
Tabela 75. Statystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych wyników analizy, wariant bez RSS (LUS vs DAR).	126
Tabela 76. Prawdopodobieństwo opłacalności schematów stosowanych w leczeniu niedokrwistości przy progu opłacalności równym 190 380 zł (wariant z RSS).	129
Tabela 77. Prawdopodobieństwo opłacalności schematów stosowanych w leczeniu niedokrwistości z powodu MDS przy progu opłacalności równym 190 380 zł (wariant bez RSS).	130
Tabela 78. Roczne ryzyko zgonu (stratyfikacja ze względu na wiek oraz płeć), 2023 rok.	137
Tabela 79. Zestawienie danych przetargowych (<i>platformazakupowa.pl</i>).	139
Tabela 80. Ocena dopasowania modeli parametrycznych dla TTD – pacjenci TI (podgrupa RS+).	142
Tabela 81. Ocena dopasowania modeli parametrycznych dla TTD – pacjenci TD (podgrupa RS+).	144
Tabela 82. Ocena dopasowania modeli parametrycznych dla przeżycia całkowitego – podgrupa RS+.	147
Tabela 83. Walidacja wewnętrzna modelu - testowanie scenariuszy.	148

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Reblozyl.....	25
Wykres 2. Struktura modelu ekonomicznego produktu Reblozyl.....	34
Wykres 3. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych KM dla TTD – pacjenci TI, ramię LUS (populacja ITT).....	38
Wykres 4. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych KM dla TTD – pacjenci TI, ramię EPA (populacja ITT).....	38
Wykres 5. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z odpowiedzią na leczenie– luspatercept.	41
Wykres 6. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z odpowiedzią na leczenie – epoetyna alfa.	41
Wykres 7. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie– luspatercept.	42
Wykres 8. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie– epoetyna alfa.	42
Wykres 9. Rozkład przeżycia całkowitego pacjentów otrzymujących dalsze linie leczenia.	44
Wykres 10. Modelowanie czasu przeżycia całkowitego pacjentów z AML (na podst. badania <i>MEDALIST</i>).	45
Wykres 11. Diagram opisujący proces wyszukiwania użyteczności wyróżnionych w modelu w stanach związanych z MDS.	48
Wykres 12. Porównanie kosztów całkowitych – analiza CUA, z uwzględnieniem RSS.	88
Wykres 13. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach jednokierunkowej analizy wrażliwości, z uwzględnieniem RSS (LUS vs EPA).	95
Wykres 14. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS (LUS vs EPA).	98
Wykres 15. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach jednokierunkowej analizy wrażliwości, bez uwzględnienia RSS (LUS vs EPA).	102
Wykres 16. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS (LUS vs EPA).	105
Wykres 17. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach jednokierunkowej analizy wrażliwości, z uwzględnieniem RSS (LUS vs DAR).	109
Wykres 18. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS (LUS vs DAR).....	112
Wykres 19. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach jednokierunkowej analizy wrażliwości, bez uwzględnienia RSS (LUS vs DAR).	116

Wykres 20. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach analizy wrażliwości, bez uwzględnienia RSS (LUS vs DAR).....	119
Wykres 21. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, wariant z RSS (LUS vs EPA).....	122
Wykres 22. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, wariant bez RSS (LUS vs EPA).....	124
Wykres 23. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, wariant z RSS (LUS vs DAR).....	125
Wykres 24. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, wariant bez RSS (LUS vs DAR).....	127
Wykres 25. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie inkrementalne koszty – inkrementalne QALY, wariant z RSS.	128
Wykres 26. Krzywe akceptowalności kosztów – efektywności – zbiorczo, z uwzględnieniem RSS.	128
Wykres 27. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie inkrementalne koszty – inkrementalne QALY, wariant bez RSS.	129
Wykres 28. Krzywe akceptowalności kosztów – efektywności – zbiorczo, bez RSS.	130
Wykres 29. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych KM dla TTD – pacjenci TI, ramię LUS (podgrupa RS+).....	141
Wykres 30. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych KM dla TTD – pacjenci TI, ramię EPA (podgrupa RS+).....	142
Wykres 31. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych KM dla TTD – pacjenci TD, ramię LUS (podgrupa RS+).....	143
Wykres 32. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych KM dla TTD – pacjenci TD, ramię EPA.	144
Wykres 33. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z odpowiedzią na leczenie– luspatercept (podgrupa RS+).....	145
Wykres 34. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z odpowiedzią na leczenie – epoetyna alfa (podgrupa RS+).....	146
Wykres 35. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie– luspatercept (podgrupa RS+).....	146
Wykres 36. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie– epoetyna alfa (podgrupa RS+).....	147

Piśmiennictwo

- AE Reblozyl 2021** Luspatercept (Reblozyl®) w leczeniu niedokrwistości w przebiegu zespołów mielodysplastycznych. Analiza Ekonomiczna. HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, 2021
- AKL Reblozyl 2024** Kaczor MP i wsp. Reblozyl (luspatercept) u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim. Analiza kliniczna. Aestimo s.c. Kraków, 2024.
- Angelucci 2014** Angelucci E, Santini V, Di Tucci AA, Quaresmini G, Finelli C, Volpe A, et al. Deferasirox for transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes: safety, efficacy, and beyond (GIMEMA MDS0306 Trial). *Eur J Haematol.* 2014;92(6):527–36. <https://doi.org/10.1111/ejh.12300>.
- Angelucci 2018** Angelucci ELJ, Greenberg PL, Depei W, Hou M, Montañó Figueroa E, Rodriguez G, Dong X, Ghosh J, Bornstein O, Garcia-Manero G. Safety and efficacy, including event-free survival, of deferasirox versus placebo in iron-overloaded patients with low- and int-1-risk myelodysplastic syndromes (mds): outcomes from the randomized, double-blind telecto study. *Blood.* 2018;132(Suppl 1):234.
- AOTMiT 13/06/2024** Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 czerwca 2024 r. w sprawie rekomendacji nr 48/2024 z dnia 24 maja 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej
- AOTMiT 2016** Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytoczne-hta/>
- AOTMiT WT.543.5.2024** Raport w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia wprowadzanym ustawą z dnia 26 maja 2022 r. o zmianie ustawy o sposobie ustalania najniższego wynagrodzenia zasadniczego niektórych pracowników zatrudnionych w podmiotach leczniczych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2022 r. poz. 2139)
- APD Reblozyl 2024** Kaczor MP i wsp. Reblozyl (luspatercept) u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim. Analiza problemu decyzyjnego. Aestimo s.c. Kraków, 2024.
- BIA Venclyxto 2021** WENETOKLAKS (VENCLYXTO®) w leczeniu ostrej białaczki szpikowej. Analiza wpływu na budżet, HTA Consulting, Kraków, 2021
- BSH 2021** BSH 2021 Killick SB, Ingram W, Culligan D, Enright H, Kell J, Payne EM, Krishnamurthy P, Kulasekararaj A, Raghavan M, Stanworth SJ, Green S, Mufti G, Quek L, Cargo C, Jones GL, Mills J, Sternberg A, Wiseman DH, Bowen D. British Society for Haematology guidelines for the management of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 2021 Jul;194(2):267-281.
- CADTH 2021** Luspatercept (Reblozyl) for the treatment of adult patients with very low- to intermediate-risk myelodysplastic syndromes (MDS)-associated anemia who have ring sideroblasts and require red blood cell (RBC) transfusions. Project Number: SR0670-000
- CHMP Aranesp 2018** CHMP. 23 marca 2018 r. EMA/165563/2018. EMEA/H/C/000332. Withdrawal of application for a change to the marketing authorisation for Aranesp (darbepoetin alfa). Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/medicine-qa/wc500246342_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 15.04.2024 r.
- ChPL Aranesp 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Aranesp z dnia 28 października 2022 r. - EMEA/H/C/000332/N/0162
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aranesp>

Data ostatniego dostępu: 15.04.2024 r.

- ChPL Binocrit 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Binocrit z dnia 20 listopada 2023 r. - EMEA/H/C/000725/N/0107
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/binocrit>
Data ostatniego dostępu: 15.04.2024 r.
- ChPL Desferal** Charakterystyka Produktu Leczniczego Desferal
Dostęp on-line pod adresem: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/1815/leaflet>
Charakterystyka Produktu Leczniczego Gerodaza
- ChPL Gerodaza** Dostęp on-line: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/42025/characteristic>
- ChPL Hydroxycarbamid Teva** Charakterystyka Produktu Leczniczego Hydroxycarbamid Teva
Dostęp on-line pod adresem: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/24134/characteristic>
- ChPL MabThera** Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mabthera>
- ChPL Reblozyl 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Reblozyl z dnia 27 marca 2024 r. - EMEA/H/C/004444/II/0021
Dostępne online pod adresem: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240327162170/anx_162170_pl.pdf
Charakterystyka Produktu Leczniczego Revlimid
- ChPL Revlimid** Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/revlimid>
Charakterystyka Produktu Leczniczego Venclyxto
- ChPL Venclyxto** Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/venclyxto>
Charakterystyka Produktu Leczniczego Xospata
- ChPL Xospata** Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xospata>
- COMP 2014** Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). EU/3/14/1331 - orphan designation for treatment of myelodysplastic syndromes. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-14-1331>
Data ostatniego dostępu: 15.04.2024 r.
- Crott 2010** Crott R, Briggs A. Mapping the QLQ-C30 quality of life cancer questionnaire to EQ-5D patient preferences. Eur J Health Econ. 2010;11(4):427–434
- Crott 2013** Crott R, Versteegh M, Uyl-de-Groot C. An assessment of the external validity of mapping QLQ-C30 to EQ-5D preferences. Qual Life Res. 2013;22(5):1045–1054.
- Cusatis 2023** Cusatis R, Martens MJ, Nakamura R, Cutler CS, Saber W, Lee SJ, Logan BR, Shaw BE, Gregory A, D'Souza A, Hamilton BK, Horowitz MM, Flynn KE. Health-related quality of life in reduced-intensity hematopoietic cell transplantation based on donor availability in patients aged 50-75 with advanced myelodysplastic syndrome: BMT CTN 1102. Am J Hematol. 2023 Feb;98(2):229-250. doi: 10.1002/ajh.26768. Epub 2022 Nov 21. PMID: 36251401; PMCID: PMC9839494.

- Delforge 2014** Delforge M, Selleslag D, Beguin Y, Trifet A, Mineur P, Theunissen K, et al. Adequate iron chelation therapy for at least 6 months improves survival in transfusion-dependent patients with lower risk myelodysplastic syndromes. *Leuk Res.* 2014;38(5):557–63. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2014.02.003>.
- DGL 01/03/2024** Raport refundacyjny z dnia 01-03-2024 r. w związku z art. 102 ust. 5 pkt. 31 i 31a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Centrala NFZ podaje do wiadomości informację o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–grudzień 2023 r.
Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8565.html>
Data ostatniego dostępu: 20.08.2024 r.
- DGL 02/07/2024** Raport refundacyjny z dnia 02-07-2024 r. o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–kwiecień 2024 r.
- DGL 02/09/2024** Raport refundacyjny z dnia 02-09-2024 r. o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń – czerwiec 2024 r.
- DGL 07/08/2024** Raport refundacyjny z dnia 07-08-2024 w związku z art. 102 ust. 5 pkt. 31 i 31a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Centrala NFZ podaje do wiadomości informację o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–maj 2024 r.
Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8658.html>
Data ostatniego dostępu: 20.08.2024 r.
- EMA 2015** EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/703715/2012 Rev. 2. 17 December 2015. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/evaluation-anticancer-medicinal-products-man-appendix-4-condition-specific-guidance-revision-2_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 15.04.2024 r.
- EPAR 2024** EMA/112157/2024. Assessment report – Reblozyl. Procedure No. EMEA/H/C/004444/II/0021.
Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/reblozyl-h-c-4444-ii-0021-epar-assessment-report-variation_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 22 lipca 2024 r.
- Eriksson 2016** Eriksson D, Goldsmith D, Teitsson S, Jackson J, van Nooten F. Cross-sectional survey in CKD patients across Europe describing the association between quality of life and anaemia. *BMC Nephrol.* Jul 26 2016;17(1):97. doi:10.1186/s12882-016-0312-9
- ESMO 2020** Fenaux P., Haase D., Santini V. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* November 19, 2020. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.002>.
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2943129-1>
- Forsythe 2018** Forsythe A, Brandt PS, Dolph M, Patel S, Rabe APJ, Tremblay G. Systematic review of health state utility values for acute myeloid leukemia. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2018;10:83-92. doi:10.2147/CEOR.S153286

- Gamper 2021** Gamper EM, Cottone F, Sommer K, Norman R, King M, Breccia M, Caocci G, Patriarca A, Palumbo GA, Stauder R, Niscola P, Platzbecker U, Caers J, Vignetti M, Efficace F. The EORTC QLU-C10D was more efficient in detecting clinical known group differences in myelodysplastic syndromes than the EQ-5D-3L. *J Clin Epidemiol.* 2021 Sep;137:31-44. doi: 10.1016/j.jclinepi.2021.03.015. Epub 2021 Mar 20. PMID: 33753228.
- Garcia-Manero 2022** Garcia-Manero G, Platzbecker U, Santini V, Zeidan AM, Fenaux P, Komrokji RS, Shortt J, Valcarcel D, Jonasova A, Dimicoli-Salazar S, Tiong IS, Lin C-C, Li J, Zhang J, Giuseppi AC, Kreitz S, Pozharskaya V, Keeperman KL, Rose S, Prebet T, Degulys A, Paolini S, Cluzeau T, Della Porta MG. Efficacy and Safety of Luspatercept Versus Epoetin Alfa in Erythropoiesis-Stimulating Agent (ESA)-Naive Patients (Pts) with Transfusion-Dependent (TD) Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes (LR-MDS): Full Analysis of the COMMANDS Trial. *Blood* 2023; 142:193. DOI:10.1182/blood-2023-178596
- GBA 2024** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Reblozyl wird angewendet bei Erwachsenen für die Behandlung von transfusions-abhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko
- Gidwani 2012** Gidwani R, Khan ZM, Fenaux P, Beach CL, Pashos CL. A cost-effectiveness analysis of using azacitidine vs. decitabine in treating patients with myelodysplastic syndromes. *J Med Econ.* 2012;15(1):145-54. doi:10.3111/13696998.2011.631067
- GUS 2024** Baza demograficzna. Wyniki badań bieżących
Dostęp on-line: <https://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx>
Data ostatniego dostępu: 02.08.2024 r.
- IQWiG 2024** Luspatercept (myelodysplastische Syndrome, nicht vorbehandelt sowie vorbehandelt ohne Ringsideroblasten) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
Komrokji RS, Al Ali NH, Padron E, Lancet JE, List AF. Impact of iron chelation therapy on overall survival and AML transformation in lower risk MDS patients treated at the Mofft cancer center. *Blood.* 2011;118(21):1196-7.
- Komrokji 2011** Langemeijer S, De Swart L, Yu G, Smith A, Crouch S, Johnston T, et al. Impact of treatment with iron chelators in lower-risk MDS patients participating in the European leukemia net MDS (EUMDS) registry. *Blood.* 2016;128(22):3186.
- Lathia 2013** Lathia N, Isogai PK, De Angelis C, et al. Cost-effectiveness of filgrastim and pegfilgrastim as primary prophylaxis against febrile neutropenia in lymphoma patients. *J Natl Cancer Inst.* Aug 7 2013;105(15):1078-85. doi:10.1093/jnci/djt182
- Leitch 2008** Leitch HALC, Goodman TA, Wong KK, Wong DHC, Ramadan KM, Rollins MD, Barnett MJ, Galbraith PF, Vickars LM. Improved survival in patients with myelodysplastic syndrome receiving iron chelation therapy. *Clin Leuk.* 2008;2:205-11
- Leitch 2017** Leitch HA, Parmar A, Wells RA, Chodirker L, Zhu N, Nevill TJ, et al. Overall survival in lower IPSS risk MDS by receipt of iron chelation therapy, adjusting for patient-related factors and measuring from time of first red blood cell transfusion dependence: an MDS-CAN analysis. *Br J Haematol.* 2017;179(1):83-97. <https://doi.org/10.1111/bjh.14825>.
- Levy 2014** Levy AR, Zou D, Risebrough N, Buckstein R, Kim T, Brereton N. Cost-effectiveness in Canada of azacitidine for the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes. *Curr Oncol.* 2014 Feb;21(1):e29-40. doi: 10.3747/co.21.1311. PMID: 24523619; PMCID: PMC3921046.
- Liu 2019** Liu H, Yang N, Meng S, Zhang Y, Zhang H, Zhang W. Iron chelation therapy for myelodysplastic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med.* 2020 Feb;20(1):1-9. doi: 10.1007/s10238-019-00592-5. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31712933.
- Lyons 2014** Lyons RM, Marek BJ, Paley C, Esposito J, Garbo L, DiBella N, et al. Comparison of 24-month outcomes in chelated and nonchelated lower-risk patients with myelodysplastic syndromes

- in a prospective registry. *Leuk Res.* 2014;38(2):149–54. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2013.11.004>.
- Mangen 2017** Mangen MJ, Huijts SM, Bonten MJ, de Wit GA. The impact of community-acquired pneumonia on the health-related quality-of-life in elderly. *BMC Infect Dis.* Mar 14 2017;17(1):208. doi:10.1186/s12879-017-2302-3
- Meunier 2022** Meunier A, Soare A, Chevrou-Severac H, Myren KJ, Murata T, Longworth L. Indirect and Direct Mapping of the Cancer-Specific EORTC QLQ-C30 onto EQ-5D-5L Utility Scores. *Appl Health Econ Health Policy.* Jan 2022;20(1):119-131. doi:10.1007/s40258-021-00682-0
- mp.pl** Portal Medycyna Praktyczna
- MZ 18/09/2024** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r.
- MZ 24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 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.
- NCCN 2.2024** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Myelodysplastic Syndromes. Version 2.2024 — May 22, 2024
- Neukirchen 2012** Neukirchen J, Fox F, Kundgen A, Nachtkamp K, Strupp C, Haas R, et al. Improved survival in MDS patients receiving iron chelation therapy—a matched pair analysis of 188 patients from the Dusseldorf MDS registry. *Leuk Res.* 2012;36(8):1067–70. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2012.04.006>.
- NFZ 10/2024/DGL** Zarządzenie Prezesa NFZ nr 10/2024/DGL z dnia 26-01-2024 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii
- NFZ 57/2023/DGL** Zarządzenie Prezesa NFZ nr 57/2023/DSOZ z dnia 30-03-2023 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- NFZ 68/2024/DSOZ** Zarządzenie Prezesa NFZ nr 68/2024/DSOZ z dnia 15-07-2024 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wyskosp specjalistyczne
- NFZ 76/2024/DGL** Zarządzenie Prezesa NFZ nr 76/2024/DGL z dnia 02-08-2024 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
- Oliva 2012** Oliva EN, Finelli C, Santini V, Poloni A, Liso V, Cilloni D, Impera S, Terenzi A, Levis A, Cortelezzi A, Ghio R, Musto P, Semenzato G, Clissa C, Lunghi T, Trappolini S, Gaidano V, Salvi F, Reda G, Villani O, Binotto G, Cufari P, Cavalieri E, Spiriti MA. Quality of life and physicians' perception in myelodysplastic syndromes. *Am J Blood Res.* 2012;2(2):136-47. Epub 2012 May 25. PMID: 22762033; PMCID: PMC3384400.
- PALG 2022** Mądry K, Budziszewska BK, Lis K, Drozd-Sokołowska J, Pogłódek B, Machowicz R, Subocz E, Wiśniewska-Piąty K, Wróbel T, Zaucha JM, Zarzycka E, Karakulska-Prystupik E, Gil L, Butrym A, Tomaszewska A, Basak GW, Waszczuk-Gajda A, Pluta A, Szwedek P, Jarmuż-Szymczak M, Rytel J, Dwilewicz-Trojaczek J. Treatment recommendations of Polish Adult Leukemia Group (PALG) for management of myelodysplastic syndromes (MDS) and other MDS-related conditions in Poland. *Acta Haematologica Polonica* 2022; 53(2): 75-93.
- platformazakupowa.pl** Platforma zakupowa platformazakupowa.pl Open Nexus Sp. z o.o.

- Platzbecker 2023** Platzbecker U, Götze KS, Kiewe P, Germing U, Mayer K, Radsak M, Wolff T, Chromik J, Sockel K, Oelschlägel U, Haase D, Illmer T, Al-Ali HK, Silling G, Reynolds JG, Zhang X, Attie KM, Shetty JK, Giagounidis A. Long-Term Efficacy and Safety of Luspatercept for Anemia Treatment in Patients With Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes: The Phase II PACE-MDS Study. *J Clin Oncol* 2022; 40(33):3800-3807. DOI:10.1200/JCO.21.02476
- Pleyer 2023** Pleyer L, Heibl S, Tinchon C, Vallet S, Schreder M, Melchardt T, Stute N, Föhrenbach Quiroz KT, Leisch M, Egle A, Scagnetti L, Wolf D, Beswick R, Drost M, Larcher-Senn J, Grochtdreis T, Vaisband M, Hasenauer J, Zaborsky N, Greil R, Stauder R. Health-Related Quality of Life as Assessed by the EQ-5D-5L Predicts Outcomes of Patients Treated with Azacitidine-A Prospective Cohort Study by the AGMT. *Cancers (Basel)*. 2023 Feb 22;15(5):1388. doi: 10.3390/cancers15051388. PMID: 36900181; PMCID: PMC10000211.
- Porta 2024** Porta MGD, Garcia-Manero G, Santini V, Zeidan AM, Komrokji RS, Shortt J, Valcárcel D, Jonasova A, Dimicoli-Salazar S, Tiong IS, Lin CC, Li J, Zhang J, Pilot R, Kreitz S, Pozharskaya V, Keeperman KL, Rose S, Prebet T, Lai Y, Degulys A, Paolini S, Cluzeau T, Fenaux P, Platzbecker U. Luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naive, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): primary analysis of a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Haematol*. 2024 Jul 19:S2352-3026(24)00203-5. doi: 10.1016/S2352-3026(24)00203-5. Epub ahead of print. PMID: 39038479.
- PTOK 2020** Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2021 rok.
Dostęp on-line: <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>
- Raptis 2010** Raptis A, Duh MS, Wang ST, Dial E, Fanourgiakis I, Fortner B, et al. Treatment of transfusional iron overload in patients with myelodysplastic syndrome or severe anemia: data from multicenter clinical practices. *Transfusion*. 2010;50(1):190-9. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2009.02361.x>.
- Remacha 2015** Remacha AF, Arrizabalaga B, Villegas A, Duran MS, Hermosin L, de Paz R, et al. Evolution of iron overload in patients with low-risk myelodysplastic syndrome: iron chelation therapy and organ complications. *Ann Hematol*. 2015;94(5):779-87. <https://doi.org/10.1007/s00277-014-2274-y>.
- Rencz 2023** Rencz F, Brodsky V, Janssen MF. A Direct Comparison of the Measurement Properties of EQ-5D-5L, PROMIS-29+2 and PROMIS Global Health Instruments and EQ-5D-5L and PROPR Utilities in a General Population Sample. *Value Health*. Jul 2023;26(7):1045-1056. doi:10.1016/j.jval.2023.02.002
- Rose 2010** Rose C, Brechignac S, Vassilief D, Pascal L, Stamatoullas A, Guerci A, et al. Does iron chelation therapy improve survival in regularly transfused lower risk MDS patients? A multicenter study by the GFM (Groupe Francophone des Myelodysplasies). *Leuk Res*. 2010;34(7):864-70. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2009.12.004>.
- Stanworth 2020** Stanworth SJ, Killick S, McQuilten ZK, Karakantza M, Weinkove R, Smethurst H, Pankhurst LA, Hodge RL, Hopkins V, Thomas HL, Deary AJ, Callum J, Lin Y, Wood EM, Buckstein R, Bowen D; REDDS Investigators. Red cell transfusion in outpatients with myelodysplastic syndromes: a feasibility and exploratory randomised trial. *Br J Haematol*. 2020 Apr;189(2):279-290. doi: 10.1111/bjh.16347. Epub 2020 Jan 20. PMID: 31960409.
- statystyki.nfz.gov.pl** Portal Statystyki NFZ Narodowego Funduszu Zdrowia
Dostęp on-line: <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a>
- Stauder 2018** Stauder R, Yu G, Koinig KA, Bagguley T, Fenaux P, Symeonidis A, Sanz G, Cermak J, Mittelman M, Hellström-Lindberg E, Langemeijer S, Holm MS, Mądry K, Malcovati L, Tatic A, Germing U, Savic A, van Marrewijk C, Guerci-Bresler A, Luño E, Droste J, Efficace F, Smith A, Bowen D, de Witte T. Health-related quality of life in lower-risk MDS patients compared with age- and sex-matched reference populations: a European LeukemiaNet study.

- Leukemia. 2018 Jun;32(6):1380-1392. doi: 10.1038/s41375-018-0089-x. Epub 2018 Mar 6. PMID: 29572506; PMCID: PMC5990524.
- Szende 2009** Szende A, Schaefer C, Goss TF, Heptinstall K, Knight R, Lübbert M, Deschler B, Fenaux P, Mufti GJ, Killick S, List AF. Valuation of transfusion-free living in MDS: results of health utility interviews with patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2009 Sep 8;7:81. doi: 10.1186/1477-7525-7-81. PMID: 19737399; PMCID: PMC2746210.
- UR NFZ 02/04/2024** Uchwała Nr 5/2024/IV z dnia 02-04-2024 w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r.
Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52024iv,6655.html>
Data ostatniego dostępu: 20.08.2024 r.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
- Watson 2021** Watson C, Barlev A, Worrall J, Duff S, Beckerman R. Exploring the burden of short-term CHOP chemotherapy adverse events in post-transplant lymphoproliferative disease: a comprehensive literature review in lymphoma patients. *J Drug Assess*. Dec 24 2020;10(1):18-26. doi:10.1080/21556660.2020.1854561
- Wong 2018** Wong SA, Leitch HA. Iron chelation therapy in lower IPSS risk myelodysplastic syndromes; which subtypes benefit? *Leuk Res*. 2018; 64:24–9. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2017.11.005>.
- Wouters 2021** Wouters HJCM, Conrads-Frank A, Koinig KA, Smith A, Yu G, de Witte T, Wolffenbuttel BHR, Huls G, Siebert U, Stauder R, van der Klauw MM; MDS-RIGHT partners. The anemia-independent impact of myelodysplastic syndromes on health-related quality of life. *Ann Hematol*. 2021 Dec;100(12):2921-2932. doi: 10.1007/s00277-021-04654-1. Epub 2021 Sep 2. PMID: 34476573; PMCID: PMC8592948.
- Zeidan 2015** Zeidan AM, Hendrick F, Friedmann E, Baer MR, Gore SD, Sasane M, et al. Deferasirox therapy is associated with reduced mortality risk in a medicare population with myelodysplastic syndromes. *J Comp Eff Res*. 2015;4(4):327–40. <https://doi.org/10.2217/ce.15.20>