

Analiza wpływu na budżet płatnika

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 Polska 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	8
ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA	13
1 Cel analizy.....	14
2 Metodyka	14
2.1 Porównywane scenariusze	16
2.2 Perspektywa analizy.....	16
2.3 Horyzont czasowy.....	17
3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Reblozyl oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	17
4 Populacja docelowa.....	19
4.1 Epidemiologia	20
4.2 Oszacowanie liczebności populacji docelowej.....	21
4.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana.....	28
4.3.1 Pacjenci z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim	29
4.3.1 Pacjenci z niedokrwistością związaną z β -talasemią zależną od transfuzji i niezależną od transfuzji.....	29
4.4 Oszacowanie populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	29
5 Struktura udziałów w liczbie leczonych pacjentów	30
5.1.1 Scenariusz istniejący.....	30
5.1.2 Scenariusz nowy.....	32
6 Modelowanie parametrów klinicznych	35
6.1 Charakterystyka populacji docelowej	35
6.2 Struktura modelu obliczeniowego.....	36
6.3 Odpowiedź na leczenie.....	38
6.4 Czas do zakończenia pierwszej linii leczenia.....	38
6.4.1 Populacja ITT	38
6.4.2 Podgrupa RS+	40
6.4.3 Podgrupa RS-.....	42

6.5	Czas do zakończenia dalszej linii leczenia	43
6.6	Zaostrzenie choroby do HrMDS lub AML.....	44
6.7	Przeżycie całkowite (OS)	45
6.7.1	Populacja ITT	45
6.7.1	Podgrupa RS+	48
6.7.2	Podgrupa RS-.....	51
6.7.3	Dalsze linie leczenia.....	53
7	Analiza kosztów	55
7.1	Koszty jednostkowe substancji czynnych.....	57
7.2	Zużycie leków i koszt cyklu leczenia.....	59
7.3	Koszty podania leczenia	60
7.4	Koszty przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (KKCz)	62
7.5	Koszty leczenia chelatami żelaza (ICT)	65
7.6	Koszty leczenia AML i HrMDS	66
7.7	Koszty diagnostyki i monitorowania	67
7.8	Koszty najlepszej opieki wspomagającej (BSC)	72
7.9	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	74
7.10	Koszty opieki końca życia.....	76
8	Podsumowanie danych wejściowych modelu (wariant podstawowy)	76
9	Założenia wariantów analizy wrażliwości	79
10	Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń	80
11	Wyniki analizy wpływu na budżet	81
11.1	Wariant podstawowy	81
11.1.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	81
11.1.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	83
11.1.3	Prognoza liczby leczonych i liczby zrefundowanych opakowań leku Reblozyl we wnioskowanym programie lekowym.....	85
11.2	Wariant minimalny	86
11.2.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	86
11.2.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	88
11.2.3	Prognoza liczby leczonych i liczby zrefundowanych opakowań leku Reblozyl we wnioskowanym programie lekowym.....	90

11.3	Wariant maksymalny.....	91
11.3.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	91
11.3.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	93
11.3.3	Prognoza liczby leczonych i liczby zrefundowanych opakowań leku Reblozyl we wnioskowanym programie lekowym.....	95
11.4	Analiza wrażliwości.....	96
11.4.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	96
11.4.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	98
12	Aspekty etyczne i społeczne.....	100
13	Dyskusja i ograniczenia	101
14	Wnioski końcowe	104
15	Załączniki.....	106
15.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	106
15.2	Wyniki analizy podstawowej (podgrupa RS+).....	107
15.2.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	107
15.2.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	109
15.2.3	Prognoza liczby leczonych i liczby zrefundowanych opakowań leku Reblozyl we wnioskowanym programie lekowym.....	111
15.3	Prognoza udziałów rynkowych i liczby leczonych pacjentów w scenariuszu nowym	113
15.4	Badanie ankietowe wśród polskich ekspertów klinicznych	115
15.4.1	Metodyka badania ankietowego.....	115
15.4.1	Wyniki badania ankietowego	115
15.4.2	Szablon kwestionariusza	118
	Spis Tabel.....	120
	Spis Wykresów	123
	Piśmiennictwo	125

Wykaz skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AKL	Analiza kliniczna
AML	ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myeloid leukemia</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AW	Analiza wrażliwości
BIA	Analiza wpływu na budżet (z ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
BSC	najlepsza opieka wspomagająca (ang. <i>best supportive care</i>)
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DAR	darbepoetyna alfa
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EPA	epoetyna alfa
ESA	leki stymulujące erytropoezę (ang. <i>erythropoiesis stimulating agents</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HrMDS	Zespoły mielodysplastyczne o ryzyku wysokim (ang. <i>higher-risk myelodysplastic syndrome</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICT	Terapia chelatami żelaza (ang. <i>iron chelation therapy</i>)
IPSS	<i>International Prognostic Scoring System</i>
ITT	<i>Intantion-to-treat</i>
KKCz	koncentrat krwinek czerwonych
MDS	zespoły mielodysplastyczne (ang. <i>myelodysplastic syndromes</i>)
MDS RS- ESA-naive	chorzy nieleczeni lekami stymulującymi erytropoezę, z brakiem obecności pierścieniowatych syderoblastów
MDS RS- nonESA- naive	chorzy, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, bez pierścieniowatych syderoblastów
MDS RS+	Chorzy z niedokrwistością z powodu zespołów mielodysplastycznych, z potwierdzoną obecnością pierścieniowatych syderoblastów
MDS RS+	Chorzy z niedokrwistością z powodu zespołów mielodysplastycznych, z brakiem obecności pierścieniowatych syderoblastów
MDS RS+ ESA-naive	chorzy nieleczeni lekami stymulującymi erytropoezę, z obecnością pierścieniowatych syderoblastów

MDS RS+ nonESA-naive	chorzy, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, z obecnością pierścieniowatych syderoblastów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PALG	Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (ang. <i>Polish Adult Leukemia Group</i>)
PPP	Perspektywa płatnika publicznego
PPP+P	Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta (świadczeniobiorcy)
R-IPSS	<i>revised IPSS</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>)
TD	<i>Transfusion dependent</i>
TI	<i>Transfusion independent</i>
TTD	Czas do zakończenia leczenia (ang. <i>Time-to-discontinuation</i>)

Streszczenie

Cel

Celem przeprowadzonej analizy było określenie prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją 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

Wykonana analiza obejmuje następujące główne etapy obliczeniowe:

- oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu Reblozyl we wnioskowanym wskazaniu w kolejnych latach złożonego horyzontu czasowego,
- określenie pozycji rynkowych (udziałów) technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (odzwierciedlającym stan aktualny, tj. brak refundacji luspaterceptu w leczeniu 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) oraz nowym (stan po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego),
- oszacowanie kosztów opcjonalnych strategii leczenia stosowanych w populacji docelowej,
- prognozę wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w porównywanych scenariuszach – istniejącym i nowym oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącego kwotę refundacji produktu Reblozyl we wnioskowanym wskazaniu.

Wpływ na budżet płatnika oszacowano przez porównanie wydatków płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach:

- scenariusz istniejący, którym produkt leczniczy Reblozyl (luspatercept) jest finansowany wyłącznie 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. Aktualnie we wnioskowanym wskazaniu chorzy mogą otrzymywać w ramach katalogu chemioterapii terapię darbepoetyną alfa (DAR), epoetyną alfa (EPA) lub najlepszą opiekę wspomagającą (BSC) (MZ 18/09/2024),
- scenariusz nowy, w który zakłada się, że Minister właściwy do spraw zdrowia wyda pozytywną decyzję o rozszerzeniu wskazań w programie lekowym B.142 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. W scenariuszu nowym, wnioskowana interwencja zastąpi częściowo lub w całości technologie opcjonalne stosowane w rozważanej populacji docelowej.

W analizie przyjęto horyzont czasowy obejmujący okres obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej interwencji (2 lata). [REDACTED]

Wynikiem inkrementalnej analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym i wydatkami w scenariuszu istniejącym dla każdego roku horyzontu czasowego.

W oszacowaniu liczebności populacji docelowej posłużono się danymi Głównego Urzędu Statystycznego, danymi literaturowymi oraz wynikami badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów z zakresu hematologii klinicznej.

Analizę wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), uwzględniając zarówno koszty ponoszone w okresie pierwszej linii leczenia niedokrwistości zależnej od transfuzji (nabycie i podanie leków, diagnostyka i monitorowanie leczenia w programie lekowym oraz w katalogu chemioterapii jak i koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych) oraz pozostałe koszty ponoszone po progresji choroby (dalsze linie leczenia systemowego, przetoczenie KKCz i koszty opieki końca życia).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu Reblozyl obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), w związku z czym obliczenia kosztów przeprowadzono równolegle w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS dla produktu Reblozyl we wnioskowanym wskazaniu.

Obliczenia przeprowadzono w alternatywnych wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym, skonstruowanych w oparciu o czynniki, które mają największy wpływ na stosowanie technologii (liczba pacjentów włączanych na terapię z powodu niedokrwistości, udziały stosowania terapii w ramach leczenia systemowego). Przeprowadzono ponadto analizę wrażliwości,

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Reblozyl we wnioskowanym wskazaniu w scenariuszu nowym, wynosi

Prognozowana w wariantcie podstawowym liczba zrefundowanych opakowań produktu Reblozyl 25 mg i Reblozyl 75 mg w pierwszych dwóch latach refundacji we wnioskowanym wskazaniu wyniesie odpowiednio [REDACTED] w drugim roku.

Warianty skrajne: minimalny i maksymalny

W wariantcie minimalnym analizy, prognozowane wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [REDACTED] w pierwszych dwóch latach po wydaniu pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Reblozyl.

Analiza wrażliwości

Analiza wrażliwości (AW) potwierdziła stabilność wyników podstawowych. We wszystkich wariantach analizy wrażliwości realizacja scenariusza nowego wiąże się z umiarkowanym wzrostem wydatków płatnika, wynoszącym od [REDACTED] w pierwszych dwóch latach refundacji leku Reblozyl.

Prognozowane wydatki NFZ na refundację produktu Reblozyl wynosiły od [REDACTED] łącznie w horyzoncie dwóch pierwszych lat refundacji.

Wpływ na budżet (bez uwzględnienia RSS dla Reblozyl)

Wariant podstawowy

W wariantcie podstawowym analizy, bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

(RSS), w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Reblozyl we wskazaniu leczenia niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim w ramach programu lekowego, prognozowane wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o 130,0 mln zł w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu finansowania wnioskowanej technologii ([REDACTED]).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Reblozyl we wnioskowanym wskazaniu w scenariuszu nowym, wynosi 57,1 mln zł (Rok 1) oraz 140,9 mln zł (Rok 2).

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, a zaproponowany RSS jest nierozzerwalną częścią analizy, kształtującym cenę efektywną produktu leczniczego Reblozyl.

Warianty skrajne: minimalny i maksymalny

W wariantcie minimalnym analizy, prognozowane wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o 23,3 mln zł oraz 50,1 mln zł, a w wariantcie maksymalnym – wzrosną o 38,9 mln zł oraz o 115,3 mln zł w pierwszych dwóch latach po wydaniu pozytywnej decyzji o refundacji leku Reblozyl w ramach leczenia dorosłych pacjentów z niedokrwistością z powodu MDS.

Analiza wrażliwości

Analiza wrażliwości (AW) potwierdziła stabilność wyników podstawowych. We wszystkich wariantach analizy wrażliwości realizacja

scenariusza nowego wiąże się z umiarkowanym wzrostem wydatków płatnika, wynoszącym od 115,2 mln zł do 137,1 mln zł w pierwszych dwóch latach refundacji leku Reblozyl.

Prognozowane wydatki NFZ na refundację produktu Reblozyl wynosiły od 133,4 mln zł do 156,4 mln zł łącznie w horyzoncie dwóch pierwszych lat refundacji.

Wnioski końcowe

W chwili obecnej pacjenci z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim wcześniej nieleczeni czynnikami stymulującymi erytropoezę mogą otrzymać aktywne leczenie darbepoetyną alfa lub epoetyną alfa, przy czym w chwili sporządzania raportu dostępność na polskim rynku epoetyny alfa jest marginalna, co bezpośrednio ogranicza dostępne opcje terapeutyczne dla pacjentów. Z kolei pacjenci z brakiem obecności syderoblastów, niekwalifikujący się do leczenia czynnikami stymulującymi erytropoezę lub z niepowodzeniem takiego leczenia w chwili obecnej mogą otrzymać wyłącznie najlepszą opiekę wspomagającą, która w głównej mierze polega na przetoczeniu koncentratu krwinek czerwonych.

Odpowiedzią na wspomniane niezaspokojone potrzeby zdrowotne jest terapia luspaterceptem (produkt leczniczy Reblozyl), dla którego wykazano wysoką skuteczność leczenia pacjentów z niedokrwistością z powodu MDS. Leczenie luspaterceptem pozwoli na zredukowanie liczby przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych, co wpłynie na obciążenie systemu zdrowia oraz poprawi jakość życia pacjentów.

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że w przypadku podjęcia decyzji o objęciu

refundacją produktu Reblozyl w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim, wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do stanu istniejącego o [REDAKTOWANE] w drugim roku obowiązywania decyzji refundacyjnej (wyniki z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka).

Analiza wariantów skrajnych oraz analiza wrażliwości potwierdziły względną stabilność uzyskanych wyników – w każdym z testowanych scenariuszy z uwzględnieniem RSS objęcie refundacją produktu Reblozyl we wnioskowanej populacji wiąże się z umiarkowanym wzrostem wydatków dla budżetu refundacyjnego NFZ.

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Reblozyl we wnioskowanym wskazaniu nie będzie nakładało dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielenia świadczeń zdrowotnych, jak również nie będzie wymagać dodatkowych nakładów związanych np. z potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych czy też zasad zmiany diagnostyki.

Wnioskowane objęcie refundacją produktu Reblozyl w programie leczenia dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z towarzyszącą niedokrwistością zależną od transfuzji pozwoli na rozszerzenie spektrum dostępnych terapii. Biorąc pod uwagę wyższą skuteczność schematu LUS nad komparatorami, przyczyni się do uzyskania w populacji docelowej dodatkowych korzyści zdrowotnych mierzonych w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość.

ANALIZA

WPŁYWU

NA BUDŻET PŁATNIKA

AE

1 Cel analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu określenia prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją 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 Metodyka

Populację docelową analizy stanowią chorzy z niedokrwistością zależną od przetoczeń z powodu zespołów mielodysplastycznych z:

- w przebiegu nowotworów mielodysplastycznych (MDS) o bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzyku wg R-IPSS;
- niedokrwistością zależną od przetoczeń (≥ 3 jednostki kkcw w ciągu 16 tygodni) przed kwalifikacją do programu;

- 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.

Szczegółowy zapis programu lekowego przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego *APD Reblozyl 2024*.

Wykonana analiza obejmuje następujące etapy obliczeniowe:

- oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Reblozyl we wnioskowanym wskazaniu, w kolejnych latach założonego horyzontu czasowego;
- określenie pozycji rynkowej (udziałów) technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym [odzwierciedlającym stan aktualny, tj. brak refundacji luspaterceptu w leczeniu 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) oraz nowym (stan po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego);
- oszacowanie kosztów opcjonalnych strategii leczenia stosowanych w populacji docelowej;
- prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia ze środków publicznych w porównywanych scenariuszach – istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącego kwotę refundacji produktu Reblozyl.

W toku przygotowywania analizy wpływu na budżet płatnika w pierwszej kolejności poszukiwano danych źródłowych odnoszących się do populacji polskiej, natomiast w przypadku ich braku wykorzystano dane pochodzące z odnalezionych w wyniku przeglądu literaturowego opracowań światowych.

Analizę przeprowadzono w wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym. Warianty skrajne, tj. wariant minimalny i maksymalny, oparto o alternatywne udziały stosowania terapii w leczeniu niedokrwistości z powodu MDS. W ramach walidacji modelu przeprowadzono również analizę wrażliwości, w której zmieniano wartości istotnych parametrów modelu i generowano wyniki przy nowych ustawieniach.

Model wpływu na budżet przygotowano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel. W załączonym arkuszu obliczeniowym wszystkie obliczenia przeprowadzono bez zaokrąglania poszczególnych wartości, natomiast w niniejszym dokumencie, dla zachowania przejrzystości prezentacji wyników i założeń, przedstawiono wartości zaokrąglone.

2.1 Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet (BIA) porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (aktualnym) i nowym (przyszłym).

Scenariusz istniejący obrazuje stan aktualny (obecnie obowiązujący status refundacyjny), zgodnie z którym produkt leczniczy Reblozyl (luspatercept) jest finansowany wyłącznie 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. Aktualnie we wnioskowanym wskazaniu chorzy mogą otrzymywać w ramach katalogu chemioterapii terapię darbepoetyną alfa (DAR), epoetyną alfa (EPA) lub najlepszą opiekę wspomagającą (BSC) (MZ 18/09/2024).

Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której Minister właściwy do spraw zdrowia wyda pozytywną decyzję o rozszerzeniu wskazań w programie lekowym B.142 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. W scenariuszu nowym, wnioskowana interwencja zastąpi częściowo lub w całości technologie opcjonalne stosowane w rozważanej populacji docelowej.

2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych w analizie wpływu na budżet w sytuacji, w której nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono z perspektywy pacjenta znikome, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego (AOTMiT 2016). Ze względu na znikome udziały wydatków świadczeniobiorców w łącznych kosztach leczenia, w szczególności pełne finansowanie ze środków budżetowych technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (w zakresie programu lekowego i chemioterapii), w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (w skrócie: perspektywa płatnika publicznego, PPP), uznając

tym samym, że przyjęta w analizie perspektywa jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców.

Koszty nie zostały poddane dyskontowaniu, gdyż analiza wpływu na budżet przedstawia przepływ środków finansowych w czasie (AOTMiT 2016).

2.3 Horyzont czasowy

W analizie wpływu na budżet zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych (AOTMiT 2016).

W niniejszej analizie oszacowano jednoroczny wpływ objęcia refundacją leku Reblozyl na budżet płatnika w horyzoncie pierwszych dwóch lat od przewidywanej daty wprowadzenia refundacji schematu LUS we wnioskowanym wskazaniu, tj. w okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej dla leku Reblozyl w rozważanym wskazaniu. Ponieważ w analizach założono wysokie udziały terapii luspaterceptem w pierwszej linii leczenia pacjentów w podgrupie RS+ oraz fakt, że obecnie Reblozyl finansowany jest w ramach programu lekowego można uznać, że horyzont czasowy analizy obejmuje osiągnięcie równowagi rynkowej w populacji docelowej.

Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, jako realistyczny termin wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii ustalono 1 stycznia 2026 roku. W związku z powyższym, horyzont analizy obejmował pełne lata kalendarzowe 2026-2027.

W ramach przeprowadzonego modelowania horyzont czasowy podzielono na 12-tygodniowe cykle (3 miesiące), w których wyznaczano koszty ponoszone przez płatnika w porównywanych scenariuszach. Długość cyklu pozwala na zachowanie spójności z modelem analizy ekonomicznej (AE Reblozyl 2024).

3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Reblozyl oraz 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 erythropoezę - 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 erythropoezę (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 [REDACTED]

[REDACTED]. Po uwzględnieniu propozycji Wnioskodawcy [REDACTED]:

- [REDACTED] oraz
- [REDACTED].

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Reblozyl podsumowano w poniższej tabeli (Tabela 2).

Reblozyl (luspatercept)

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

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

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe	
Substancja czynna	luspatercept	luspatercept
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⁾	■	■
Urzędowa cena zbytu ²⁾	■	■
Cena hurtowa ³⁾	■	■
Grupa limitowa ⁴⁾	1043.3, czynniki stymulujące erytropoezę- luspatercept	
Podstawa limitu	■	■
DDD ⁵⁾	3,33 mg/dzień	3,33 mg/dzień
Liczba DDD w opakowaniu	7,51	22,52
Cena hurtowa / DDD	■	■
Poziom odpłatności	bezpłatny	bezpłatny
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	0,00 zł	0,00 zł
Koszt dziennej terapii ⁶⁾	■	■

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;

4 Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim.

Zgodnie z projektem wnioskowanego programu lekowego do leczenia luspaterceptem kwalifikują się dorośli chorzy z zespołami mielodysplastycznymi z towarzyszącą niedokrwistością zależną od transfuzji (ICD-10: D46.0, D46.1) z:

Reblozyl (luspatercept)

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

- w przebiegu nowotworów mielodysplastycznych (MDS) o bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzyku wg R-IPSS;
- niedokrwistością zależną od przetoczeń (≥ 3 jednostki kkcw w ciągu 16 tygodni) przed kwalifikacją do programu;
- 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.

Wszystkie kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego opisano szczegółowo w analizie problemu decyzyjnego (*APD Reblozyl 2024*). Kolejne etapy oszacowania liczebności populacji docelowej przedstawiono w poniższych punktach.

4.1 Epidemiologia

Zgodnie z informacjami udostępnionymi przez NFZ, w oparciu o dane pacjentów z danym rozpoznaniem sprawozdanych w ramach systemu ochrony zdrowia finansowanego ze środków publicznych, w 2014 r. współczynnik zapadalności na zespoły mielodysplastyczne był równy 3,8/100 000, a chorobowość oszacowano na 11,5/100 000 (*Budziszewska 2017*). Z kolei, w analizie przeprowadzonej w 2012 r. na podstawie danych pacjentów leczonych w 21 ośrodkach hematologicznych, koordynowanych jest przez Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG, z ang. *Polish Adult Leukemia Group*) surowy współczynnik chorobowości dla całej analizowanej populacji chorych był równy 6,2/100 000 osobolat, był wyższy dla mężczyzn (6,86/100 000 osobolat) niż dla kobiet (5,58 /100 000 osobolat) (*Drozd-Sokołowska 2016*). Biorąc pod liczebność populacji Polski w maju 2024 r. równą 37,571 mln osób (*GUS 2024a*) oznacza to, że aktualnie w Polsce na zespoły mielodysplastyczne choruje 2,3-4,3 tys. osób.

Niedokrwistość jest najczęstszą cytopenią występującą w przebiegu zespołu mielodysplastycznego, w momencie diagnozy MDS jest obecna u 80-85% pacjentów. Najczęściej niedokrwistość związana z MDS ma charakter normocytarny lub makrocytarny. Rzadziej występuje niedokrwistość mikrocytarna, które może być wynikiem nabytej lub wrodzonej hemoglobinopatii lub współistniejącego niedoboru żelaza. Neutropenia występuje u 40% pacjentów w momencie diagnozy MDS, a w dalszym przebiegu choroby rozwija się u znacznie większego odsetka chorych. Z kolei, małopłytkowość obserwuje się w 35-45% przypadków zespołu mielodysplastycznego (*Steensma 2006*).

W analizie pacjentów z rozpoznaniem MDS, przeprowadzonej przez sekcję MDS Stowarzyszenia Polskiej Grupy Ds. Białaczek u Dorosłych (PALG) uwzględniono 966 chorych leczonych w jednym z 24 ośrodków

hematologicznych w Polsce w latach 2008–2009. W momencie rozpoznania MDS, u zdecydowanej większości (84,9%) pacjentów stężenie hemoglobiny mieściło się w zakresie 6–11,9 g/dl, a wartość hemoglobiny ≥ 12 g/dl obserwowano jedynie u 10,0% chorych. Ogółem, 44,4% chorych w analizowanej populacji było zależnych od powtarzanych transfuzji KKCz. Obniżenie liczby płytek krwi < 100 tys./ μ l obserwowano u 41,1% pacjentów, a neutropenia (ANC $< 1500/\mu$ l) występowała u 45,0% chorych (Mądry 2015).

4.2 Oszacowanie liczebności populacji docelowej

Zgodnie z proponowanym projektem programu lekowego, do terapii luspaterceptem włączani będą pacjenci z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim. Wynika z tego, że produkt leczniczy Reblozyl może być zastosowany u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniejszego leczenia lekami stymulującymi erytropoezę (ESA), u pacjentów nie kwalifikujących się do takiego leczenia oraz u pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na leczenie ESA, niezależnie od obecności syderoblastów pierścieniowatych w oparciu o przeprowadzone badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych z dziedziny hematologii (zob. Rozdział 15.4).

Liczba nowych zachorowań na zespoły mielodysplastyczne (ICD-10: D.46) w Polsce

Oszacowanie populacji rozpoczęto od określenia liczebności pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi w Polsce. W tym celu jako punkt wyjściowy do obliczeń przyjęto dane Głównego Urzędu Statystycznego o prognozie ludności rezydującej dla Polski na lata 2023–2060 (GUS 2023) oraz dane z rocznika demograficznego GUS 2023a i bazy demograficznej GUS 2024. Ze względu na fakt, że prognozowane dane przedstawiono w przedziałach 5-letnich, do wyekstrahowanych danych dopasowano trend liniowy w latach 2020–2031 (liczebność populacji = $-0,1285 \times \text{rok} + 0,0020$; $R^2 = 0,997$) umożliwiającą ekstrapolację danych w przyjętym horyzoncie czasowym.

Dane GUS oraz ekstrapolację na kolejne lata przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 3. Liczba ludności w Polsce w latach 2020–2060.

Dane GUS		Ekstrapolacja (trend liniowy)		Źródło
Rok	Liczba ludności (mln)	Rok	Liczba ludności (mln)	
2020	38,1	2020	38,1	GUS 2023
2021	37,9	2021	37,9	
2022	37,8	2022	37,8	
2023	37,6	2023	37,6	GUS 2024
2025	37,4	2024	37,5	GUS 2023a

Reblozyl (luspatercept)

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

Dane GUS		Ekstrapolacja (trend liniowy)		Źródło
Rok	Liczba ludności (mln)	Rok	Liczba ludności (mln)	
2030	36,6	2025	37,3	
2035	35,9	2026	37,2	
2040	35,3	2027	37,1	
2045	34,7	2028	37	
2050	34,2	2029	36,8	
2055	33,6	2030	36,7	
2060	32,9	2031	36,6	

Na podstawie dopasowanego trendu liniowego określono, że liczebność populacji polskiej w latach 2026-2027 będzie równa kolejno **37,2 mln** i **37,1 mln** mieszkańców.

W następnym kroku bazując na oszacowanej liczebności populacji polskiej oszacowano liczbę nowych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi. Do tego celu wykorzystano dane o zapadalności na zespoły mielodysplastyczne przedstawione w polskich źródłach. Zestawienie odnalezionych zapadalności przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 4. Zapadalność na zespoły mielodysplastyczne w Polsce.

Źródło	Zapadalność na zespoły mielodysplastyczne
<i>PTOK 2020</i>	ogólna: 4/100 000 osób osoby powyżej 60 r.ż.: 7-35/100 000 osób
<i>Budziszewska 2017</i>	3,8/100 000 osób
<i>Mądry 2015</i>	3,2-12,4/100 000 osób

Jako najlepsze źródło do oszacowania liczby pacjentów z MDS wykorzystano zapadalność przedstawioną w publikacji *Budziszewska 2017* równą 3,8 na 100 000 osób, która została również wykorzystana do oszacowania liczebności populacji docelowej dla luspaterceptu w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia (*BIA Reblozyl 2021*). Obliczone liczby nowych pacjentów z MDS w Polsce w kolejnych latach przedstawia poniższa tabela.

Tabela 5. Liczba nowych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi w Polsce.

Rok	Liczba ludności
2024	1 424

Rok	Liczba ludności
2025	1 419
2026	1 414
2027	1 410
2028	1 405
2029	1 400
2030	1 395
2031	1 390

W 2026 r. liczba chorych z MDS w Polsce będzie równa **1 414**, natomiast w 2027 r. – **1 410**.

Pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi można podzielić ze względu na obecność pierścieniowatych syderoblastów (RS+) lub jej brak (RS-). W celu określenia odsetka pacjentów, u których potwierdzono obecność pierścieniowatych syderoblastów przeprowadzono szybki przegląd literaturowy w ramach którego odnaleziono 5 publikacji, które przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 6. Odsetek pacjentów z obecnością pierścieniowatych syderoblastów.

Publikacja	RARS	RCMD-RS	MDS RS+ (łącznie)
<i>Mądry 2015</i>	6,7%	2,1%	8,8%
<i>Lauritsen 2023</i>	bd.	bd.	10,4%
<i>Gangat 2015</i>	13,6%	1,9%	15,5%
<i>Buccisano 2016</i>	2,9%	3,1%	6,1%
<i>Papaemmanuil 2013</i>	bd.	bd.	22,8%

Do określenia odsetka pacjentów z MDS RS+ w analizie podstawowej wykorzystano dane przedstawione w badaniu *Papaemmanuil 2013* dla populacji pacjentów z MDS. Do badania włączono 738 pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi, przy czym wyniki dostępne były dla 595 pacjentów. Obecność pierścieniowatych syderoblastów stwierdzono u 22,8% pacjentów co oznacza, że cecha RS- występuje u 77,2% chorych na MDS. Po odniesieniu powyższych odsetków do liczby pacjentów z MDS w Polsce obliczono, że liczba chorych na MDS RS+ w 2026 i 2027 r. będzie równa kolejno **322** i **321** pacjentów, natomiast liczba pacjentów z MDS RS- w tym samym okresie będzie wynosiła odpowiednio **1 092** i **1 089** chorych.

Zależność od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (KKCz)

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego oraz wskazaniem w karcie charakterystyki produktu leczniczego *ChPL Reblozyl 2024* luspatercept wskazany jest do stosowania u pacjentów zależnych

Reblozyl (luspatercept)

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

od przetoczeń koncentratu czerwonych krwinek. Analogicznie do analizy *BIA Reblozyl 2021* dla luspaterceptu w leczeniu 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 (*BIA Reblozyl 2021*) wykorzystano dane z publikacji *Mądry 2015* prezentującej wyniki analizy danych z polskiego rejestru *Polish MDS Registry* tworzonego przez grupę PALG-MDS. W rejestrze uwzględniono 966 pacjentów ze zdiagnozowanym MDS w latach 2008-2009. Na podstawie prezentowanych danych stwierdzono, że wśród pacjentów z MDS RS+ 44,1% chorych zależnych jest od KKCz, natomiast w podgrupie MDS RS- odsetek ten wynosi 43,4%.

Liczba pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Jednym z kluczowych kryteriów kwalifikacji do leczenia luspaterceptem w ramach programu lekowego jest stwierdzenie ryzyka bardzo niskiego, niskiego i średniego wg klasyfikacji R-IPSS (z ang. *revised IPSS*), w której wprowadzono 5 grup ryzyka (bardzo małe, małe, pośrednie, duże, bardzo duże). Do określenia liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia luspaterceptem wykorzystano dane z publikacji *Mądry 2015*. Dostępne dane o ryzyku zostały przedstawione wg klasyfikacji IPSS (z ang. *International Prognostic Scoring System*), wg której pacjenci mogą być sklasyfikowani do jednej z czterech grup: niskiego ryzyka, pośredniego -1 ryzyka, pośredniego -2 ryzyka oraz wysokiego ryzyka. W poniższej

Tabela 7. Klasyfikacja IPSS (*Dwilewicz-Trojaczek 2023, PALG 2022a*).

Czynnik rokowniczy	Liczba punktów IPSS				
	0 pkt	0,5 pkt	1 pkt	1,5 pkt	2 pkt
% blastów w szpiku kostnym	<5	5–10	–	11–20	21–30
kariotyp cytogenetyczny	korzystny/prawidłowy: -Y, del(5q), sel(20q)	pośredni/inne zmiany	niekorzystny/ złożony: ≥3 nieprawidłowości, zaburzenia chromosomu 7	–	–
cytopenia (Hb, płytki krwi, neutrofile)	0–1	2–3	–	–	–
Kategoria ryzyka IPSS					
ryzyko	niskie	pośrednie 1	pośrednie 2	wysokie	
liczba punktów IPSS	0	0,5–1,0	1,5–2,0	≥2,5	

a – cechy korzystne: prawidłowy, -Y, del(5q); cechy niekorzystne: zmiany złożone (≥3), anomalie chromosomu 7; cechy pośrednie: pozostałe;
b – liczba cytopenii (neutrofile <1800/μl, Hb <10 g/dl, płytki <100 000/μl).

Reblozyl (luspatercept)

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

Tabela 8. Klasyfikacja R-IPSS (Dwilewicz-Trojaczek 2023, PALG 2022a).

Czynnik rokowniczy	Liczba punktów						
	0	0,5	1	1,5	2	3	4
zmiany cytogenetyczne ^a	bardzo korzystne: -Y, del(11q)	–	korzystne: prawidłowy, del(5q), del(12p), del(20q), 2 zmiany w tym del(5q)	–	pośrednie: del(7q), +8, +19, i(17q), inne (1 zmiana), inne (2 zmiany)	-7, inv(3), t(3q), del(3q), 2 zmiany (w tym -7/del(7q))	bardzo niekorzystne: >3 zmiany
odsetek blastów w szpiku	≤2%	–	>2% i <5%	–	5–10%	>10%	–
stężenie hemoglobiny	≥10 g/dl	–	≥8 g/dl i <10 g/dl	<8 g/dl	–	–	–
liczba płytek	≥100 000/μl	50–100 000/μl	<50 000/μl	–	–	–	–
bezwzględna liczba neutrofilów	≥800/μl	<800/μl	–	–	–	–	–
Kategoria ryzyka R-IPSS							
ryzyko	bardzo małe	małe	pośrednie	duże	bardzo duże		
liczba punktów	≤1,5	>1,5 i ≤3	>3 i ≤4,5	>4,5 i ≤6	>6		

a – zmiany cytogenetyczne: bardzo korzystne: -Y, del(11q); korzystne: prawidłowy kariotyp, del(5q), del(12p), del(20q), zmiana podwójna, w tym del(5q); pośrednie: del(7q), +8, +19, i(17q), wszystkie inne pojedyncze lub podwójne klony; niekorzystne: -7, inv(3), t(3q) lub del(3q), zmiany podwójne w tym -7/del(7q); zmiany złożone (3 nieprawidłowości); bardzo niekorzystne: zmiany złożone (>3 nieprawidłowości).

Tabela 9. Liczba pacjentów z MDS o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim w latach 2026–2027.

Rok	MDS RS+	MDS RS-
■	■	■
■	■	■

W 2026 r. łączna liczba pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim wyniesie 451 chorych, natomiast w 2027 r. – 450 chorych.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie oszacowania liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Reblozyl.

Tabela 10. Oszacowanie populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia ESA.

Parametr	Rok 1		Rok 2		Źródło
	MDS RS+	MDS RS-	MDS RS+	MDS RS-	
Liczba ludności w Polsce	37,2 mln		37,1 mln		Ekstrapolacja danych GUS 2023, GUS 2023a i GUS 2024
Zapadalność na zespoły mielodysplastyczne	3,8/100 tys. osób				Budziszewska 2017
Liczba nowych pacjentów z MDS	1 414		1 410		
Odsetek pacjentów z MDS RS+/RS-	22,8%	77,2%	22,8%	77,2%	Papaemmanuil 2013
Liczba pacjentów z MDS RS+/RS-	322	1 092	321	1 089	
Odsetek pacjentów zależnych od przetoczeń KKCz	44,1%	43,4%	44,1%	43,4%	Mądry 2015
Pacjenci zależni od przetoczeń KKCz	142	474	142	473	
Odsetek pacjentów z ryzykiem bardzo niskim, niskim i średnim	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów z ryzykiem bardzo niskim, niskim i średnim	■	■	■	■	■

W Roku 1 liczba pacjentów w podgrupie MDS RS+ wyniesie ■, natomiast w podgrupie MDS RS- liczba pacjentów kwalifikujących się do pierwszej linii leczenia niedokrwistości wyniesie ■. Z kolei w Roku 2 liczba chorych w podgrupie MDS RS+ leczonych w pierwszej linii leczenia będzie równa ■, natomiast w podgrupie MDS RS- – ■.

Pacjenci z brakiem odpowiedzi lub niekwalifikujący się na leczenie czynnikami pobudzającymi erytropoezę (ESA)

Aktualnie produkt leczniczy Reblozyl refundowany jest 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

Reblozyl (luspatercept)

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

(MZ 17/06/2024). Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego (zob. APD Reblozyl 2024) wnioskowane jest rozszerzenie wskazań dla luspaterceptu o leczenie 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). Oznacza to, że terapia luspaterceptem będzie stosowany u pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie ESA w ramach pierwszej linii leczenia niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu MDS zarówno u pacjentów z obecnością pierścieniowatych syderoblastów jak i z ich brakiem.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] (zob. Tabela 10).

W przypadku pacjentów z brakiem obecności syderoblastów (MDS RS-) aktualnie pacjenci niekwalifikujący się do leczenia ESA lub z niepowodzeniem leczenia ESA mogą otrzymać wyłącznie najlepszą opiekę wspomagającą (BSC). Jako że wnioskowane jest rozszerzenie wskazań dla leku Reblozyl o pacjentów z brakiem obecności syderoblastów leczonych w ramach pierwszej linii leczenia założono, że do populacji docelowej nie będą kwalifikowali się pacjenci wcześniej leczeni luspaterceptem.

Do oszacowania liczebności populacji MDS RS- posłużono się danymi o chorobowości pacjentów na MDS w populacji polskiej. W publikacji *Budziszewska 2017* określono chorobowość na zespoły mielodysplastyczne równą 11,5/100 tys. mieszkańców co oznacza, że w 2026 r. liczba chorych na MDS wynosi 4 280 pacjentów, natomiast w 2027 r. – 4 266 pacjentów. Dla pozostałych kryteriów przyjęto analogiczne założenia jak w oszacowaniu liczebności pacjentów z anemią zależną od transfuzji kwalifikujących się do leczenia ESA. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe oszacowanie populacji 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).

Tabela 11. Oszacowanie liczebności populacji pacjentów niekwalifikujących się lub z niepowodzeniem leczenia ESA (podgrupa RS-).

Parametr	Rok 1	Rok 2
Liczba ludności w Polsce	37,2 mln	37,1 mln

Reblozyl (luspatercept)

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

4.3.1 Pacjenci z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

Produkt leczniczy Reblozyl wskazany jest do stosowania u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim. Powyższe wskazanie zgodne jest z wnioskowanym wskazaniem dla produktu leczniczego Reblozyl, w związku z czym liczebność populacji docelowej odpowiada populacji oszacowanej w Rozdziale 4.2.

4.3.1 Pacjenci z niedokrwistością związaną z β -talasemią zależną od transfuzji i niezależną od transfuzji

Talasemie to heterogenna grupa genetycznie uwarunkowanych niedokrwistości hemolitycznych wynikających z zaburzeń syntezy białkowych części hemoglobiny (Hb), spowodowanych mutacjami w kodujących je genach, w wyniku których dochodzi do obniżenia lub całkowitego braku ekspresji poszczególnych łańcuchów globin, a w konsekwencji do zachwiania wzajemnych proporcji między różnymi typami Hb występującymi u człowieka. Najczęściej zaburzenia dotyczą ekspresji α (alfa)-globiny (α -talasemia) lub β (beta)-globiny (β -talasemia), choć występują także talasemie związane z obniżoną syntezą innych globin, na przykład δ (delta)-globiny. Szacuje się, że co roku rodzi się około 60 tysięcy nowych nosicieli β -talasemii, a w sumie około 1,5% ogólnej populacji ludzkiej na ziemi (*Turowski 2013*). W Europie chorobowość na β -talasemię zawiera się w przedziale od 1 na 100 tys. osób (Austria, Finlandia, Irlandia, Portugalia, Hiszpania) do 563 na 100 tys. osób na Cyprze. W Niemczech chorobowość wynosi 3 na 100 tys. osób, natomiast we Francji czy Danii – 4 na 100 tys. osób. (*Kattamis 2020*). Z racji nieodnalezienia polskich danych dotyczących chorobowości na β -talasemię odpowiednie wydaje się wykorzystanie danych dla krajów bezpośrednio graniczących z Polską, dlatego liczebność chorych na β -talasemię w Polsce obliczono wykorzystując dane dla Niemiec. Biorąc pod liczebność populacji Polski w maju 2024 r. równą 37,571 mln osób (*GUS 2024a*) aktualna liczba pacjentów chorych na β -talasemię wynosi 1 503.

4.4 Oszacowanie populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Aktualnie produkt leczniczy Reblozyl jest stosowany w Polsce od 1 stycznia 2023 r. 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). W danych raportowanych przez NFZ na koniec II półrocza 2023 r. liczba pacjentów leczonych luspaterceptem w ramach programu lekowego „B.142. Leczenie dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z towarzyszącą niedokrwistością zależną od transfuzji (ICD-10: D46.1)” wynosiła 145 osób (UR NFZ 5/2024/IV).

5 Struktura udziałów w liczbie leczonych pacjentów

W kolejnych dwóch podrozdziałach przedstawiono udziały rynkowe przyjęte odpowiednio w scenariuszu istniejącym (brak refundacji leku Reblozyl we wskazaniu 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 i tym samym przedłużenie obowiązującej praktyki klinicznej na kolejne lata horyzontu czasowego analizy) oraz nowym, przedstawiającym sytuację, w której lek Reblozyl w opisanym wskazaniu otrzymuje pozytywną decyzję refundacyjną.

5.1.1 Scenariusz istniejący

Obecnie chorzy nieleczeni lekami stymulującymi erytropoezę, spełniający kryteria do zastosowania terapii mogą otrzymać leczenie darbepoetyną alfa lub epoetyną alfa w ramach katalogu chemioterapii (MZ 18/09/2024).

Chorzy, 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) otrzymują najlepszą opiekę wspomagającą (BSC), natomiast w pacjenci z syderoblastami pierścieniowatymi (MDS-RS definiowane jest przy $\geq 15\%$ syderoblastów pierścieniowatych lub $\geq 5\%$ syderoblastów pierścieniowatych w przypadku obecności mutacji SF3B1) mogą być leczeni luspaterceptem lub otrzymać najlepszą opiekę wspomagającą.

W oparciu o dane o kwocie refundacji produktów leczniczych opublikowaną przez Departament Gospodarki Lekami (DGL) określono, że kwota refundacji leku Binocrit (epoetyna alfa) wynosiła w kwietniu 2024 r. 66 009,91 zł (DGL 02/07/2024), natomiast w maju 2024 r. 77 246,23 zł (DGL 07/08/2024). Biorąc pod uwagę cenę hurtową brutto produktu Binocrit, roztwór do wstrzykiwań, 5000 j.m./0,5 ml, 6 amp.-strz.po 0,5 ml równą 686,88 zł (MZ 18/09/2024) oznacza to, że w okresie od styczeń-kwiecień 2024 r. zrefundowano 96 opakowań Binocrit, natomiast w okresie styczeń-maj 2024 r. – 112 opakowań,

co oznacza wzrost o 16 opakowań. W analogicznych okresach łączna kwota refundacji leku Aranesp (darbepoetyna alfa) w ramach katalogu chemioterapii wynosiła 24,2 mln zł w okresie styczeń-kwiecień 2024 r. oraz 31,1 mln zł w okresie styczeń-maj 2024 r. Wynika z tego, że aktualnie epoetyna alfa jest w marginalnym stopniu wykorzystywana w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych, dlatego w analizie podstawowej przyjęto, że udział epoetyny alfa u pacjentów kwalifikujących się do terapii ESA wynosi 1,1% (na podst. DGL 07/08/2024), natomiast udziały darbepoetyny alfa wynoszą 98,9% zarówno w podgrupie MDS RS+ jak i MDS RS-.

U pacjentów 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 R-IPSS, 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 udziały luspaterceptu ze względu na krótki okres obecności leku Reblozyl w programie lekowym (od stycznia 2023 r.) przyjęto na podstawie

w scenariuszu istniejącym w rozważanym horyzoncie czasowym przyjęto udziały luspaterceptu [REDACTED], a pozostały odsetek pacjentów otrzymuje BSC.

W przypadku 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*) aktualnie możliwe jest zastosowanie wyłącznie najlepszej opieki wspomagającej, dla której przyjęto udziały równe 100%. W poniższej tabeli zestawiono udziały terapii uwzględnionych w analizie w scenariuszu istniejącym.

Tabela 12. Udziały terapii stosowanych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu MDS – scenariusz istniejący.

Schemat leczenia	Udziały		Liczba pacjentów	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
MDS RS+ ESA-naive				
LUS	■	■	■	■
EPA	■	■	■	■

Reblozyl (luspatercept)

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

Schemat leczenia	Udziały		Liczba pacjentów	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
DAR	■	■	■	■
MDS RS- ESA-naive				
LUS	■	■	■	■
EPA	■	■	■	■
DAR	■	■	■	■
MDS RS+ nonESA-naive				
LUS	■	■	■	■
BSC	■	■	■	■
MDS RS- nonESA-naive				
LUS	■	■	■	■
BSC	■	■	■	■

MDS RS+ ESA-naive - chorzy nieleczeni lekami stymulującymi erytropoezę, z obecnością pierścieniowatych syderoblastów

MDS RS- ESA-naive - chorzy nieleczeni lekami stymulującymi erytropoezę, z brakiem obecności pierścieniowatych syderoblastów

MDS RS+ nonESA-naive - chorzy, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, z obecnością pierścieniowatych syderoblastów

MDS RS- nonESA-naive- chorzy, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, bez pierścieniowatych syderoblastów

Powyższe schematy, zgodnie z przeprowadzoną analizą problemu decyzyjnego (*APD Reblozyl 2024*) stanowią komparatory dla wnioskowanej interwencji. Powyższe udziały są właściwe przy założeniu, że wszyscy pacjenci kwalifikujący się do leczenia będą otrzymywali jedynie powyżej wymienione terapie.

5.1.2 Scenariusz nowy

Udziały luspaterceptu w scenariuszu nowym określono na podstawie prognoz udziałów dla Reblozylu w analizie wpływu na budżet *BIA Reblozyl 2021* oraz wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów klinicznych (zob. Rozdział 15.4). W analizie przyjęto założenie że pacjenci, u których raz zastosowano daną terapię nie będą mogli jej otrzymać ponownie, co oznacza że pacjenci leczeni luspaterceptem w pierwszej linii leczenia nie będą mogli otrzymać ponownie terapii z użyciem produktu leczniczego Reblozyl, dlatego liczbę pacjentów u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia obliczono jako różnicę liczby pacjentów w populacji docelowej w scenariuszu nowym i liczby pacjentów leczonych w pierwszej linii luspaterceptem w scenariuszu nowym. Zestawienie udziałów oraz liczby pacjentów leczonych danym schematem leczenia zestawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 13. Udziały terapii stosowanych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu MDS – scenariusz nowy.

Schemat leczenia	Udziały		Liczba pacjentów	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
MDS RS+ ESA-naive				
LUS	■	■	■	■
EPA	■	■	■	■
DAR	■	■	■	■
MDS RS- ESA-naive				
LUS	■	■	■	■
EPA	■	■	■	■
DAR	■	■	■	■
MDS RS+ nonESA-naive				
LUS	■	■	■	■
BSC	■	■	■	■
MDS RS- nonESA-naive				
LUS	■	■	■	■
BSC	■	■	■	■

MDS RS+ ESA-naive - chorzy nieleczeni lekami stymulującymi erytropoezę, z obecnością pierścieniowatych syderoblastów

MDS RS- ESA-naive - chorzy nieleczeni lekami stymulującymi erytropoezę, z brakiem obecności pierścieniowatych syderoblastów

MDS RS+ nonESA-naive - chorzy, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, z obecnością pierścieniowatych syderoblastów

MDS RS- nonESA-naive- chorzy, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, bez pierścieniowatych syderoblastów

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia dla wariantu minimalnego i maksymalnego, zakładających zmiany udziałów poszczególnych. Wartości dotyczące udziałów poszczególnych terapii zestawiono w kolejnych tabelach.

Tabela 14. Udziały schematów leczenia pacjentów – wariant minimalny.

Schemat leczenia	Udziały		Liczba pacjentów	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
MDS RS+ ESA-naive				
LUS	■	■	■	■
EPA	■	■	■	■
DAR	■	■	■	■
MDS RS- ESA-naive				
LUS	■	■	■	■

Schemat leczenia	Udziały		Liczba pacjentów	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
EPA	■	■	■	■
DAR	■	■	■	■
MDS RS+ nonESA-naive				
LUS	■	■	■	■
BSC	■	■	■	■
MDS RS- nonESA-naive				
LUS	■	■	■	■
BSC	■	■	■	■

MDS RS+ ESA-naive - chorzy nieleczeni lekami stymulującymi erytropoezę, z obecnością pierścieniowatych syderoblastów

MDS RS- ESA-naive - chorzy nieleczeni lekami stymulującymi erytropoezę, z brakiem obecności pierścieniowatych syderoblastów

MDS RS+ nonESA-naive - chorzy, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, z obecnością pierścieniowatych syderoblastów

MDS RS- nonESA-naive- chorzy, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, bez pierścieniowatych syderoblastów

Tabela 15. Udziały schematów leczenia pacjentów – wariant maksymalny.

Schemat leczenia	Udziały		Liczba pacjentów	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
MDS RS+ ESA-naive				
LUS	■	■	■	■
EPA	■	■	■	■
DAR	■	■	■	■
MDS RS- ESA-naive				
LUS	■	■	■	■
EPA	■	■	■	■
DAR	■	■	■	■
MDS RS+ nonESA-naive				
LUS	■	■	■	■
BSC	■	■	■	■
MDS RS- nonESA-naive				
LUS	■	■	■	■
BSC	■	■	■	■

MDS RS+ ESA-naive - chorzy nieleczeni lekami stymulującymi erytropoezę, z obecnością pierścieniowatych syderoblastów

MDS RS- ESA-naive - chorzy nieleczeni lekami stymulującymi erytropoezę, z brakiem obecności pierścieniowatych syderoblastów

MDS RS+ nonESA-naive - chorzy, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, z obecnością pierścieniowatych syderoblastów

MDS RS- nonESA-naive- chorzy, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, bez pierścieniowatych syderoblastów

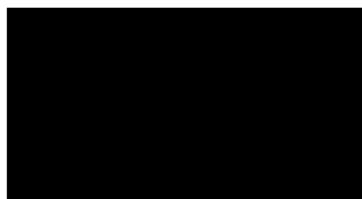
Reblozyl (luspatercept)

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

Alternatywne założenia dotyczące stopnia zastępowania obecnie stosowanych schematów przez schemat LUS testowano w ramach analizy wrażliwości.

6 Modelowanie parametrów klinicznych

W niniejszym rozdziale opisano szczegółowo metodykę naliczania kosztów w analizie wpływu na budżet płatnika. Modelowanie parametrów związanych z terapią pacjentów naliczano osobno dla podgrupy RS+ i RS-. Z racji braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z darbepoetyną alfa (zob. *AKL Reblozyl 2024*) parametry związane z czasem leczenia oraz czasem przeżycia pacjentów przyjęto jak w ramieniu epoetyny alfa. Obliczenia przeprowadzono niezależnie dla podgrupy pacjentów MDS RS+ oraz MDS RS-. Jako że w badaniu *COMMANDS* (główna publikacja *Porta 2024*) część parametrów klinicznych (m.in. charakterystyka populacji, czas leczenia) przedstawiono wyłącznie dla populacji ITT podgrupy MDS RS+. W badaniu *COMMANS* w populacji ITT było łącznie 363 pacjentów, z czego 263 należało do podgrupy RS+, a 100 pacjentów do podgrupy RS-. Na potrzeby analizy parametry dla podgrupy pacjentów MDS RS- obliczono na podstawie poniższego wzoru:



gdzie: RS- - parametr właściwy dla populacji MDS RS-; ITT - parametr właściwy dla populacji ITT, RS+ - parametr właściwy dla populacji MDS RS+

6.1 Charakterystyka populacji docelowej

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

Tabela 16. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym (badanie *COMMANDS*).

Parametr	Populacja ITT	Podgrupa RS+	Podgrupa RS-
Wiek (SD)	73,4 (9,3)	73,5 (8,9)	73,2
Odsetek mężczyzn	55,4%	56,3%	53,1%
Wzrost (SD)	165,7 (10,7) cm	166,0 (10,6) cm	165,0 cm
Waga (SD)	72,2 (16,3) kg	72,7 (16,0) kg	70,8 kg

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

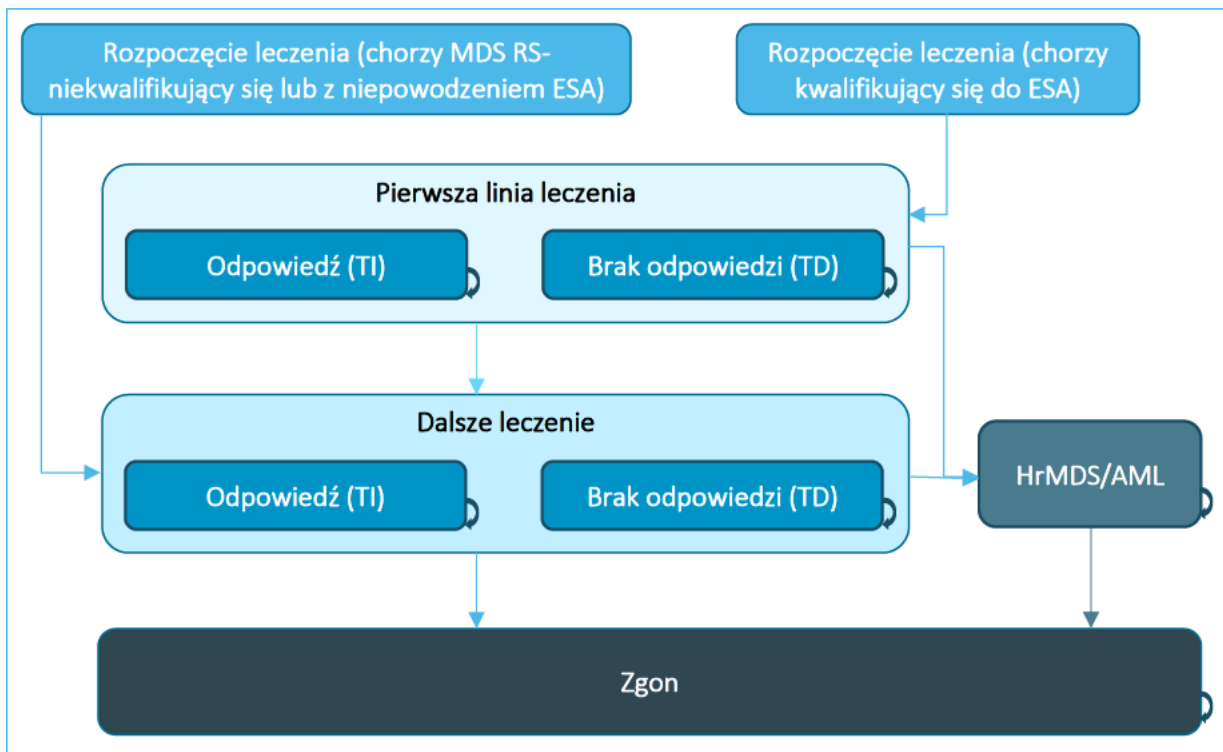
6.2 Struktura modelu obliczeniowego

Do przeprowadzenia obliczeń na potrzeby analizy wpływu na budżet sporządzono model obliczeniowy bazujący na modelu ekonomicznym wykorzystanym w obliczeniach do *AE Reblozyl* 2024. Model ma strukturę modelu Markova z wyszczególnieniem 7 stanów zdrowia, w których mogą znajdować się pacjenci:

- odpowiedź na pierwszą linię leczenia definiowaną jako uzyskanie RBC-TI, przy jednoczesnym utrzymaniu stężenia hemoglobiny $\geq 1,5$ g/dl,
- brak odpowiedzi na pierwszą linię leczenia (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 1. Struktura modelu obliczeniowego 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+), zaostżenia 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 jest od odpowiedzi na leczenie w ramach pierwszej linii leczenia. Pacjenci pozostają w stanie dalsze leczenie (linia 2+) do momentu zaostżenia choroby do HrMDS lub AML, lub zgonu pacjenta.

Pacjenci, którzy rozpoczynają leczenie od drugiej linii leczenia pozostają w stanie drugiej linii leczenia do czasu progresji choroby do HrMDS lub AML lub wystąpienia zdarzenia zgonu.

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.

6.3 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* i *MEDALIST* (główna publikacja *Fenaux 2020*).

Tabela 17. Odpowiedź na leczenie MDS (*COMMANDS*, *MEDALIST*).

Odpowiedź na leczenie	Luspatercept	Epoetyna alfa	BSC
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%)	-
Pierwsza linia leczenia (ocena w 24 tyg., populacja RS-)	46,9% (95% CI: 32,5%- 61,7%)	50,0% (95% CI: 35,5%- 64,5%)	-
Dalsze linie leczenia	37,9% (95% CI: 30%-46%)	-	13,2% (95% CI: 6,5-22,9)

Powyższe wartości posłużyły do początkowego podziału pacjentów ze względu na odpowiedź na leczenie niedokrwistości z powodu MDS. W ramieniu darbepoetyny alfa przyjęto analogiczne wartości jak w ramieniu epoetyny alfa.

6.4 Czas do zakończenia pierwszej 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 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.

6.4.1 Populacja ITT

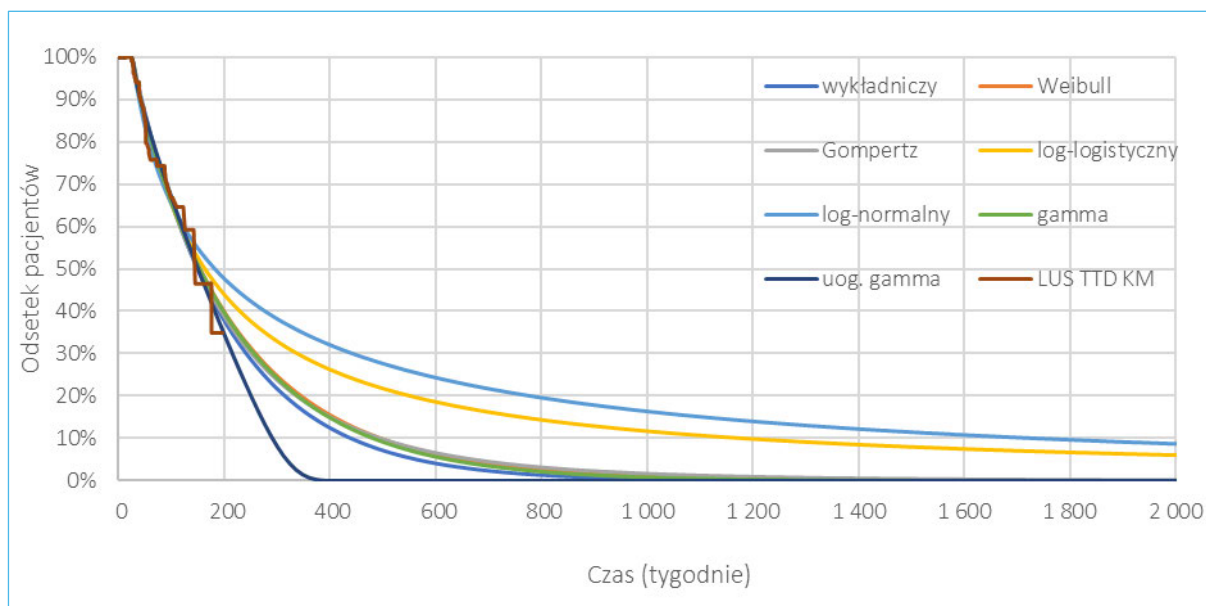
Czas do zakończenia pierwszej linii leczenia pacjentów, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie w trakcie pierwszej linii terapii, modelowano na podstawie krzywych Kaplana-Meiera z badania

Rebloyl (luspatercept)

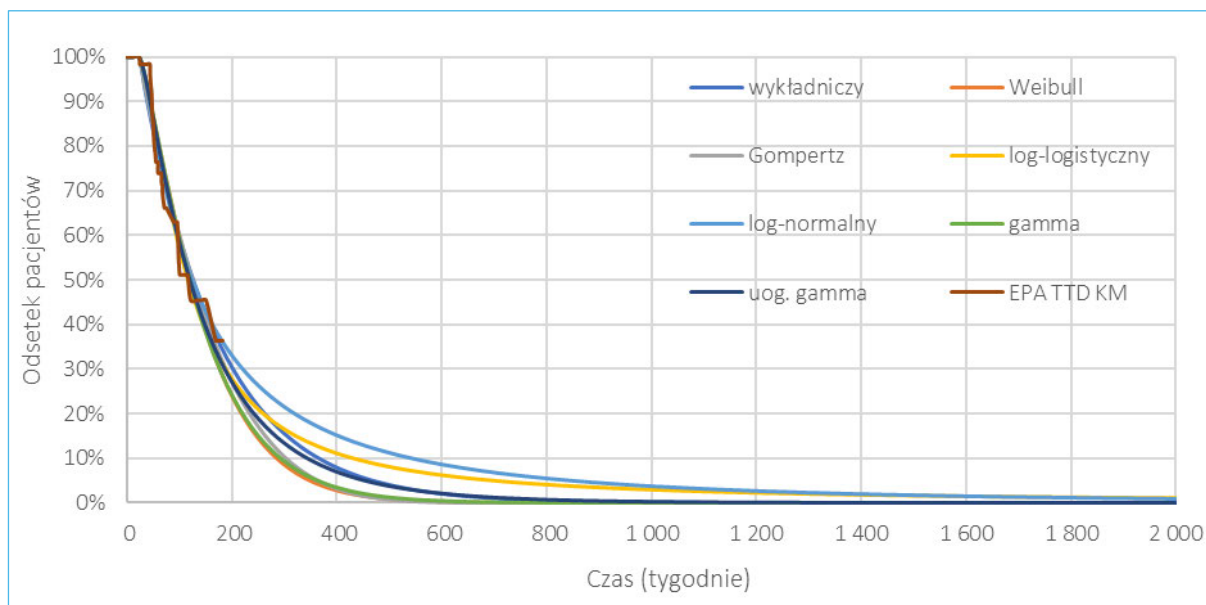
u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

COMMANDS, do których dopasowano standardowo stosowane modele parametryczne. Dopasowane krzywe do ramienia LUS i EPA przedstawiono na dwóch kolejnych wykresach.

Wykres 2. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych KM dla TTD – pacjenci TI, ramię LUS (populacja ITT).



Wykres 3. 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 18. Ocena dopasowania modeli parametrycznych dla TTD – pacjenci TI (populacja ITT).

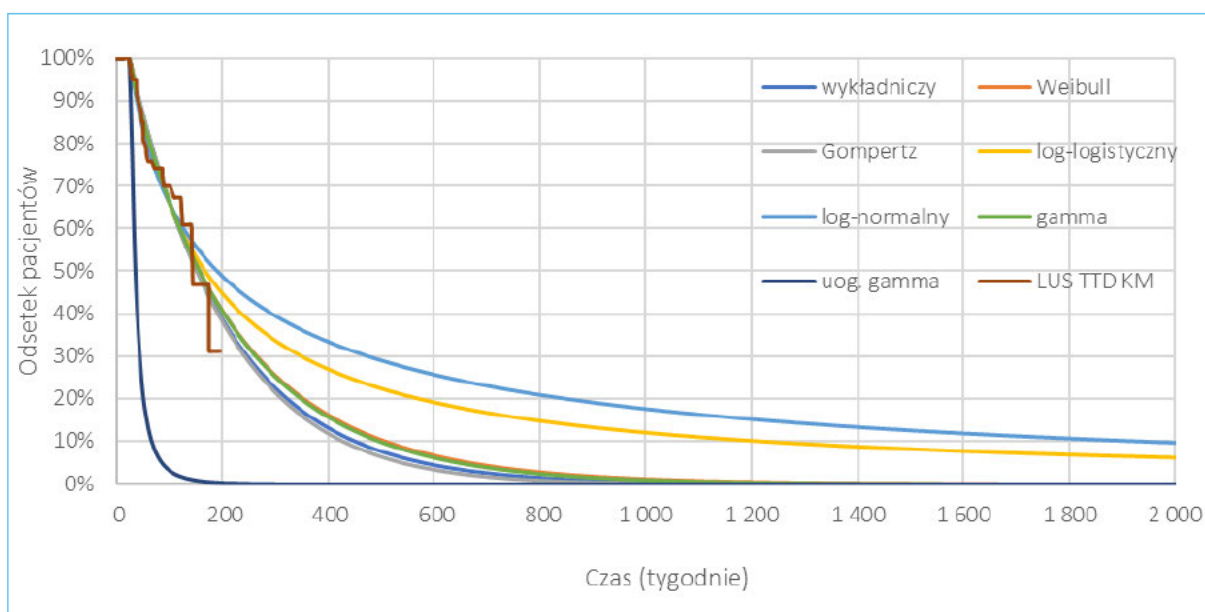
Model parametryczny	LUS		EPA	
	AIC	BIC	AIC	BIC
wykładniczy	246,99	249,66	149,75	151,83
Weibulla	248,74	254,06	150,60	154,76
Gompertza	248,97	254,30	151,64	155,79
log-logistyczny	249,44	254,77	149,32	153,48
log-normalny	251,72	257,05	151,15	155,30
Gamma	248,71	254,04	150,30	154,46
uog. Gamma	250,45	258,44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

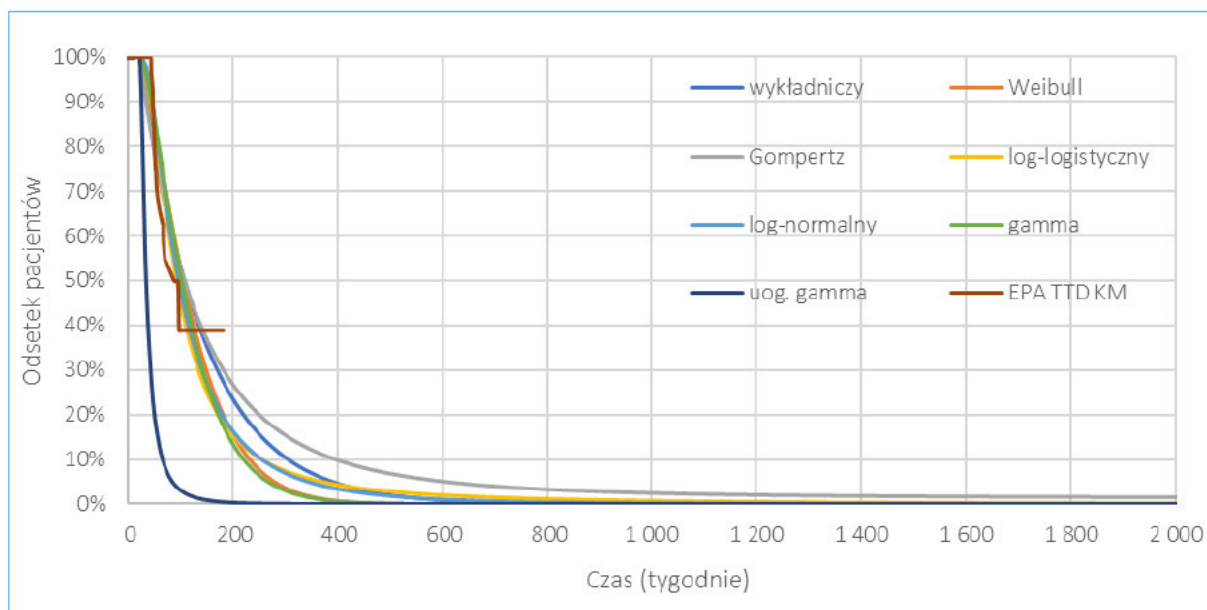
6.4.2 Podgrupa RS+

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

Wykres 4. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych KM dla TTD – pacjenci TI, ramię LUS (podgrupa RS+).



Wykres 5. 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 19. 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.

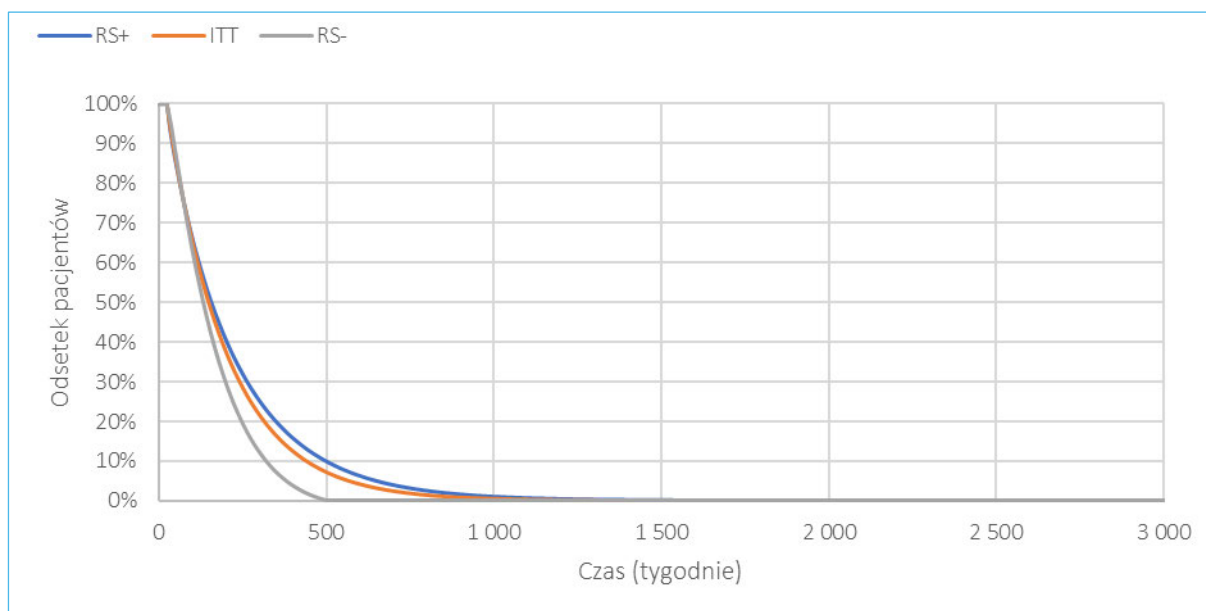
6.4.3 Podgrupa RS-

Obliczenia na potrzeby analizy wpływu na budżet płatnika przeprowadzono niezależnie w podgrupie pacjentów z obecnością oraz brakiem syderoblastów. W dostępnych wynikach z badania *COMMANDS* nie odnaleziono danych umożliwiających bezpośrednie oszacowanie czasu do rozpoczęcia drugiej linii leczenia w podgrupie RS-, z tego względu do estymacji krzywych u pacjentów z odpowiedzią na leczenie wykorzystano krzywe właściwe dla populacji ITT i podgrupy RS+.

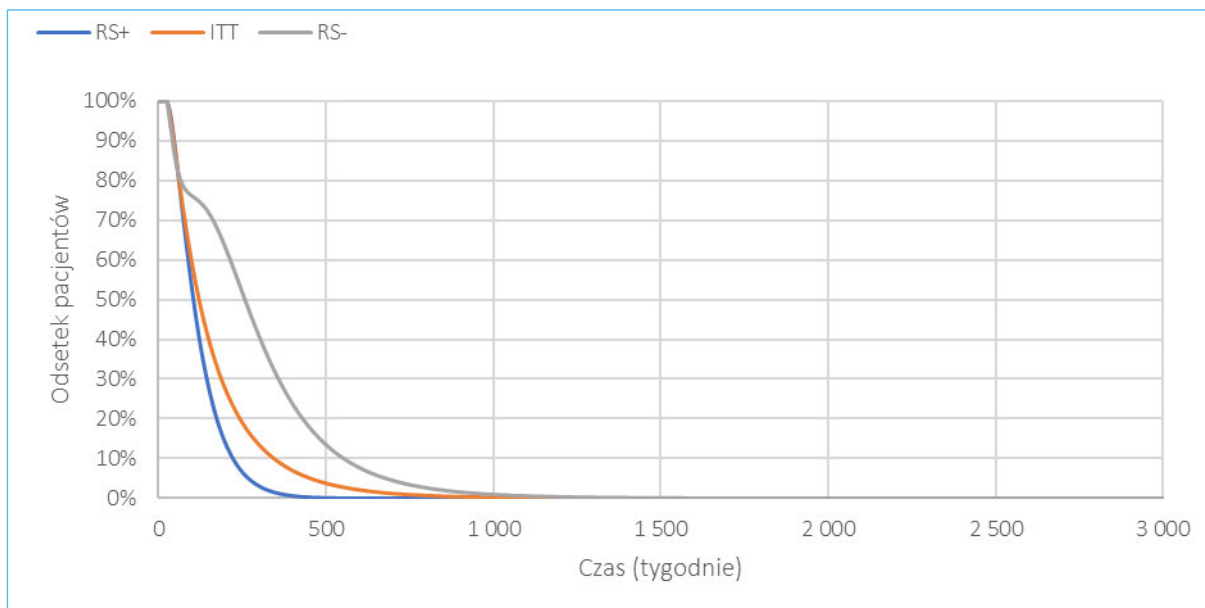
Korzystając z modeli parametrycznych dopasowanych do krzywych Kaplana-Meiera dla populacji ITT (zob. Rozdział 6.4.1) oraz podgrupy RS+ (zob. Rozdział 6.4.2) obliczono czas przebywania pacjentów w danym stanie zgodnie ze wzorem przedstawionym w Rozdziale 6.

Uzyskane krzywe właściwe dla podgrupy RS- zestawiono z krzywymi dopasowanymi do populacji ITT i RS+.

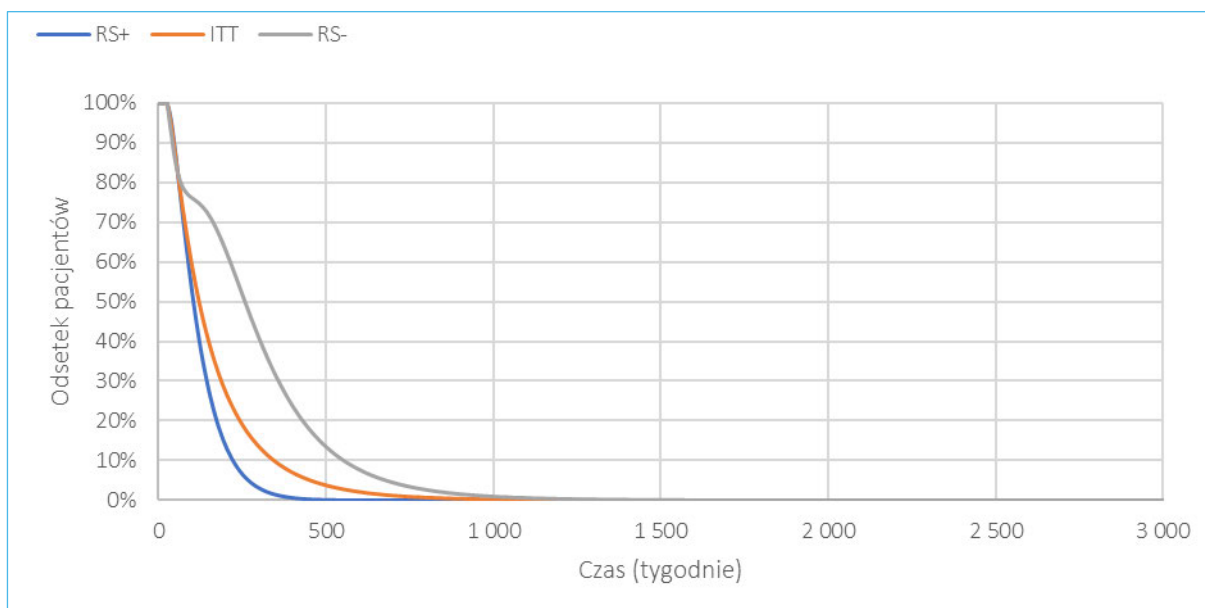
Wykres 6. Zestawienie krzywych TTD w populacjach ITT, RS+ i RS- (ramię LUS).



Wykres 7. Zestawienie krzywych TTD w populacjach ITT, RS+ i RS- (ramię EPA).



Wykres 8. Zestawienie krzywych TTD w populacjach ITT, RS+ i RS- (ramię DAR).



Na podstawie powyższych modeli parametrycznych obliczono prawdopodobieństwo rozpoczęcia dalszych linii leczenia u pacjentów z odpowiedzią na leczenie.

6.5 Czas do zakończenia dalszej linii leczenia

W analizie założono, że wszyscy pacjenci przerywający leczenie w trakcie pierwszej linii (m.in. z powodu progresji choroby) i pozostający przy życiu przechodzą do stanu dalszego leczenia niedokrwiłości.

Reblozyl (luspatercept)

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

Początkowy podział pacjentów ze względu na odpowiedź zarówno w ramieniu BSC jak i LUS określono na podstawie wyników badania *MEDALIST*, gdzie odpowiedź na leczenie w ramieniu luspaterceptu uzyskało 37,9% pacjentów, natomiast w ramieniu BSC – 13,2%. Chorzy niezależnie od odpowiedzi na leczenie otrzymywali najlepszą opiekę wspomagającą do momentu zgonu lub progresji choroby. W przypadku pacjentów w ramieniu LUS, jeżeli odpowiedź na leczenie nie wystąpiła w przeciągu pierwszych 24 tygodni obserwacji, terapia luspaterceptem była przerywana, a pacjenci do momentu wystąpienia zdarzenia zgonu lub progresji choroby pozostawali na terapii BSC. Jednakowy czas leczenia przyjęto zarówno w podgrupie MDS RS+ jak i MDS RS-.

6.6 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

Wykres 9. Prawdopodobieństwa przejścia do stanów AML i HrMDS.

Zdarzeni	Prawdopodobieństwo		Cykliczne prawdopodobieństwo		Źródło
	LUS	EPA	LUS	EPA	
Pierwsza linia leczenia					
AML	■	■	■	■	COMMANDS
HrMDS	■	■	■	■	
Dalsze leczenie					
AML	■	■	■	■	COMMANDS
HrMDS	■	■	■	■	

Prawdopodobieństwa wystąpienia progresji do AML/HrMDS w ramieniu DAR przyjęto analogicznie jak dla epoetyny alfa. Prawdopodobieństwo w dalszej linii leczenia BSC przyjęto konserwatywnie jak w ramieniu LUS.

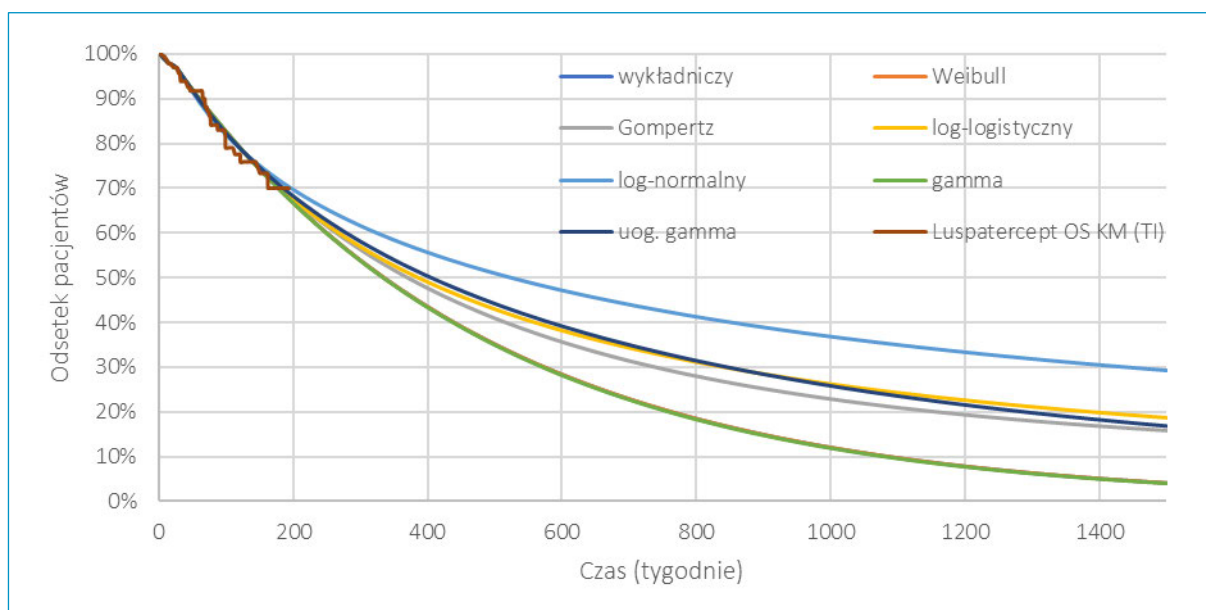
6.7 Przeżycie całkowite (OS)

6.7.1 Populacja ITT

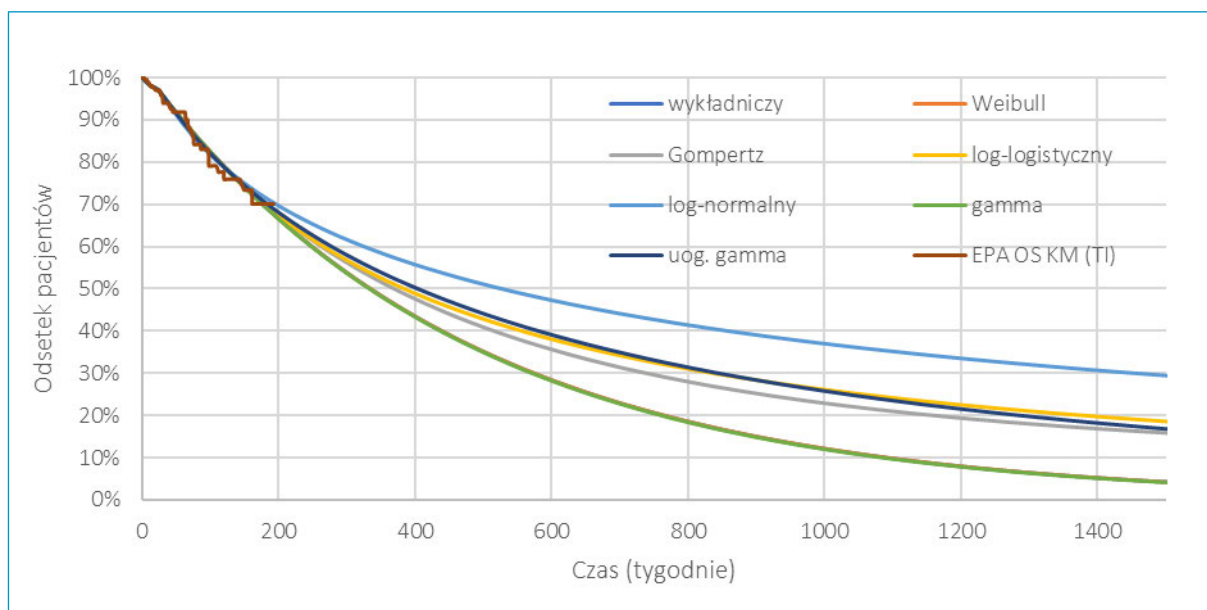
Śmiertelność pacjentów w modelu dla pierwszych 24 tygodni określono na podstawie danych z badania *COMMANDS*, niezależnie od stosowanego schematu oraz linii leczenia (jednakowe prawdopodobieństwo zgonu dla wszystkich pacjentów). Po 24 tygodniu oceny odpowiedzi na leczenie krzywe Kaplana-Meiera z badania *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 10, Wykres 11, Wykres 12, Wykres 13) 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.

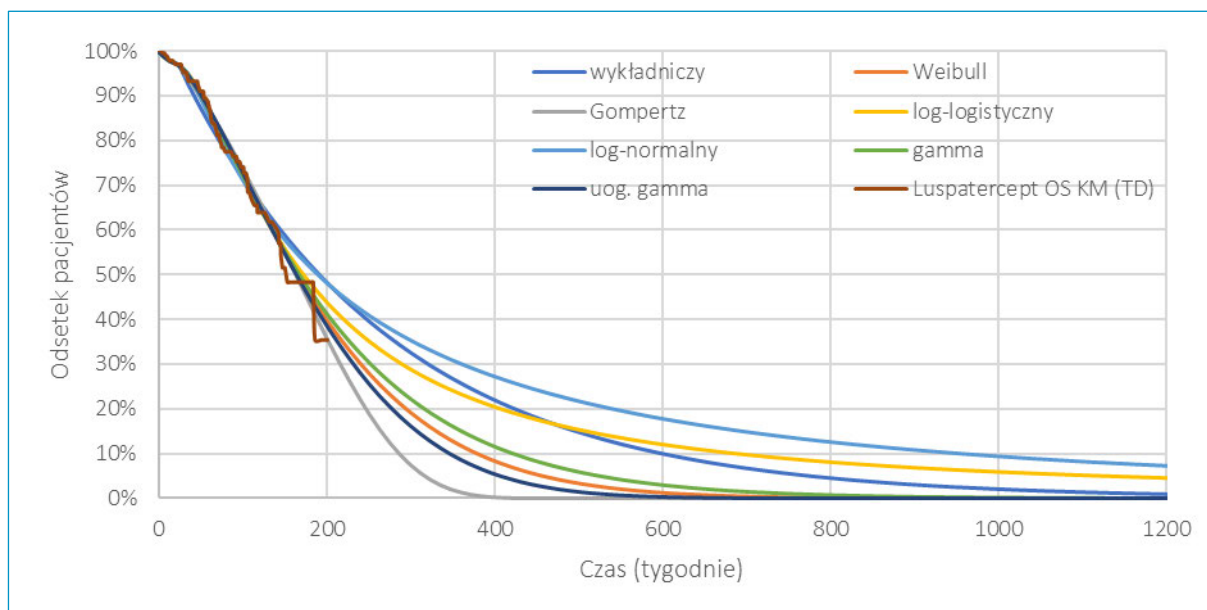
Wykres 10. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z odpowiedzią na leczenie – populacja ITT (luspatercept).



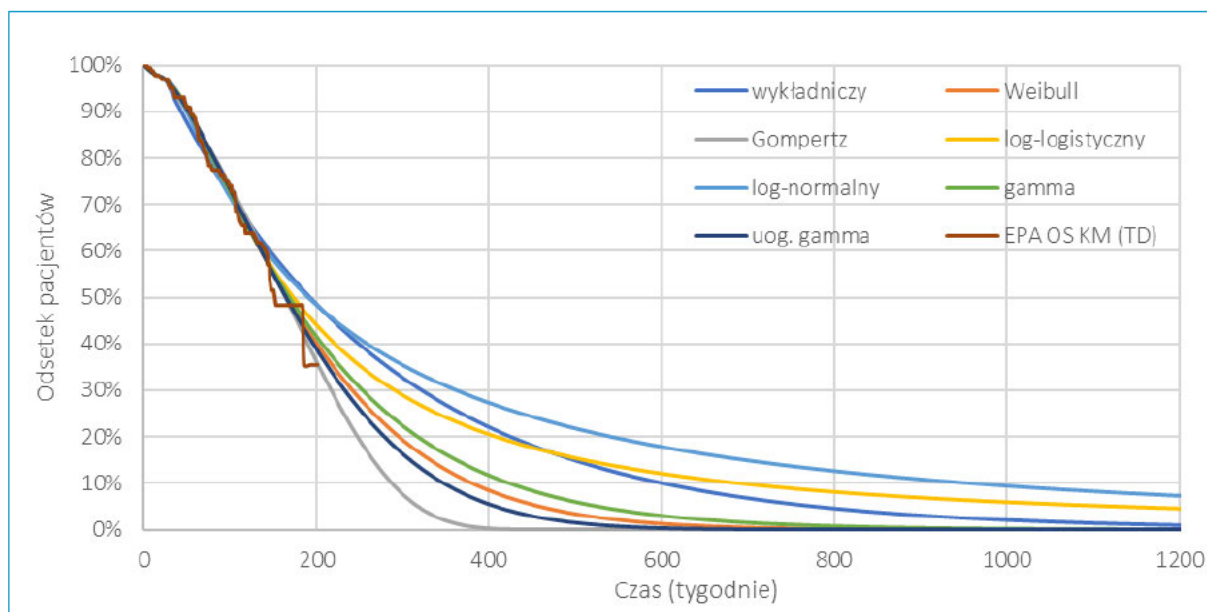
Wykres 11. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z odpowiedzią na leczenie – populacja ITT (epoetyna alfa).



Wykres 12. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie – populacja ITT (luspatercept).



Wykres 13. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie – populacja ITT (epoetyna alfa).



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

Tabela 20. 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 dopasowania 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*,

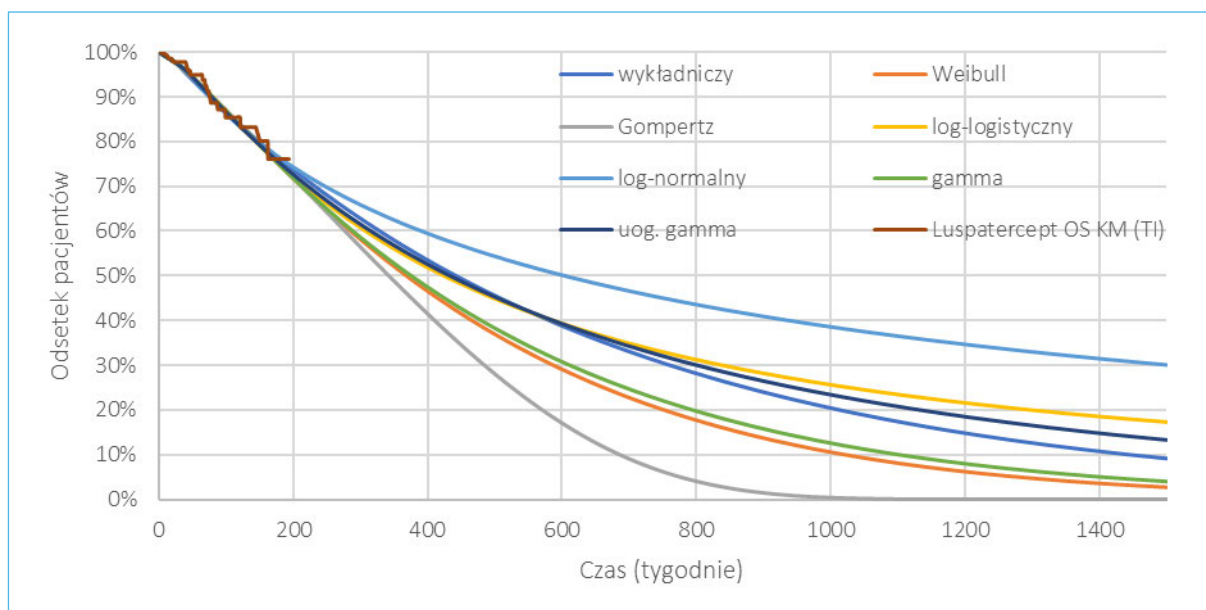
dostępne dane za 2023 r.) tak, by śmiertelność chorych z MDS nie była niższa niż w przypadku populacji ogólnej. Analogiczne założenia zostały przyjęte w ramieniu darbepoetyny alfa.

6.7.1 Podgrupa RS+

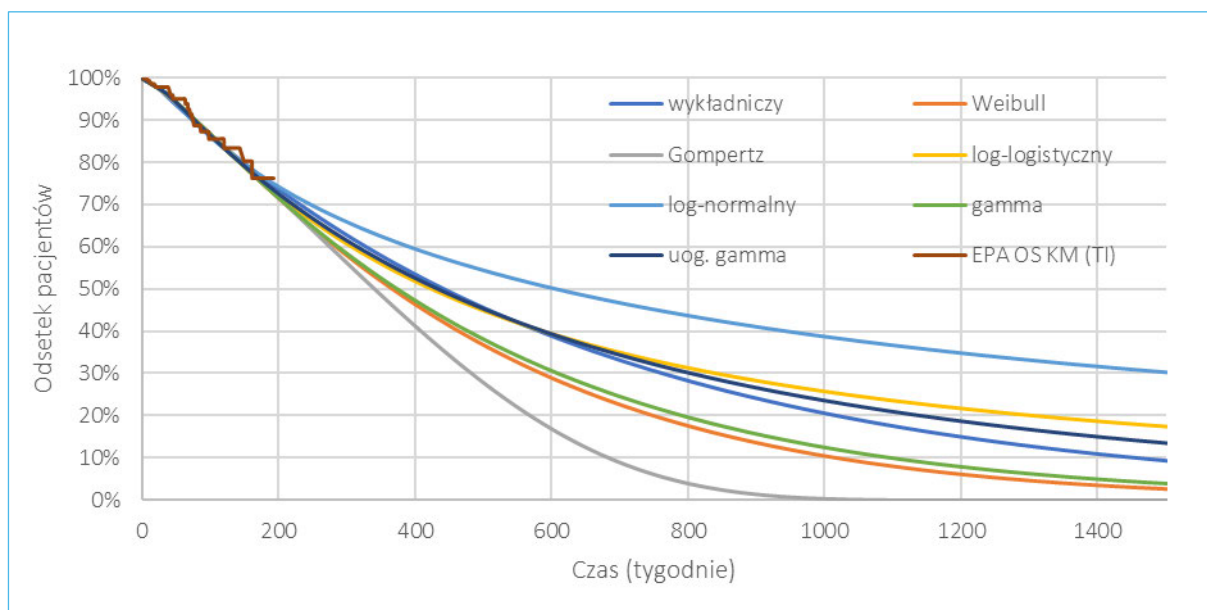
Śmiertelność pacjentów w modelu dla pierwszych 24 tygodni określono na podstawie danych z badania *COMMANDS*, niezależnie od stosowanego schematu oraz linii leczenia (jednakowe prawdopodobieństwo zgonu dla wszystkich pacjentów). Po 24 tygodniu oceny odpowiedzi na leczenie krzywe Kaplana-Meiera z badania *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 14, Wykres 15, Wykres 16, Wykres 17) 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.

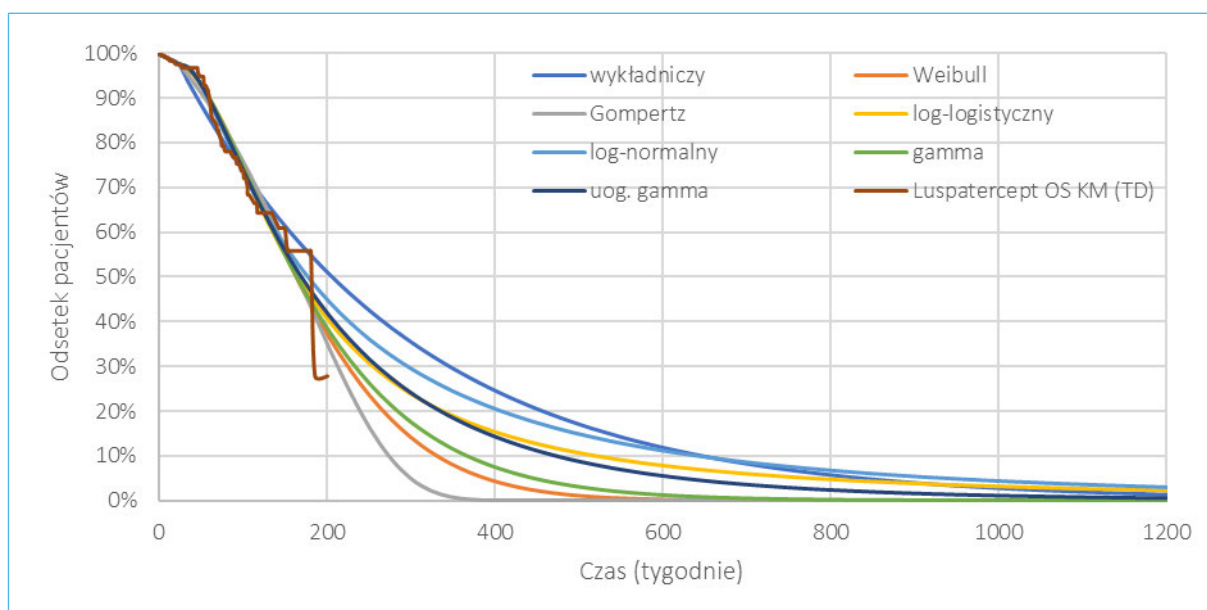
Wykres 14. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z odpowiedzią na leczenie– luspatercept (podgrupa RS+).



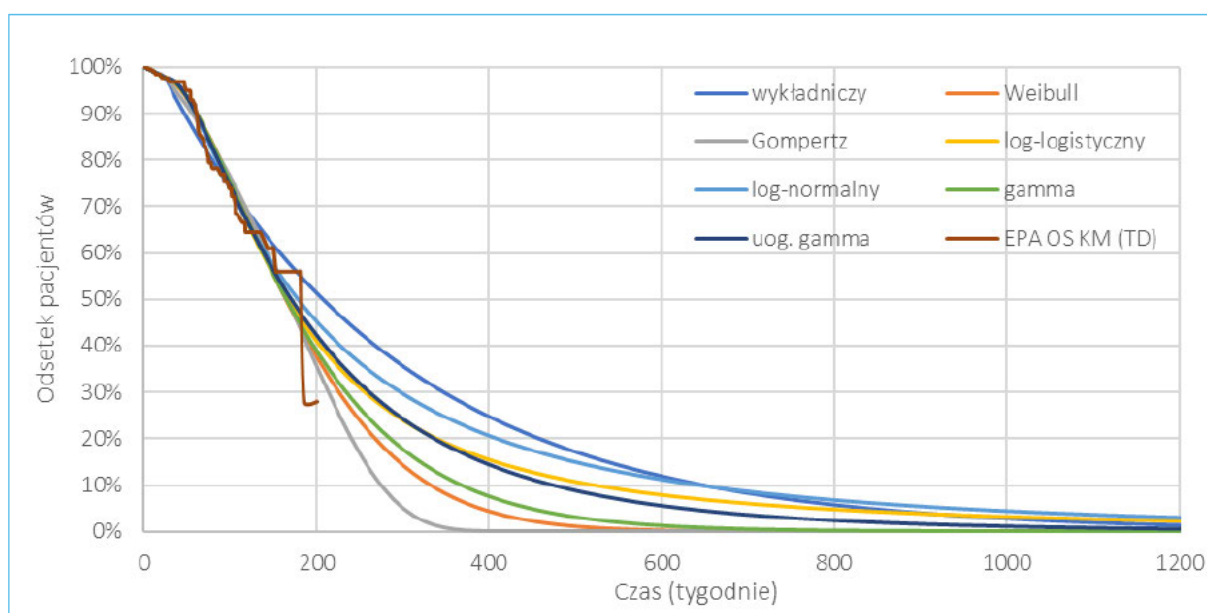
Wykres 15. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z odpowiedzią na leczenie – epoetyna alfa (podgrupa RS+).



Wykres 16. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie – luspatercept (podgrupa RS+).



Wykres 17. 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 21. 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.

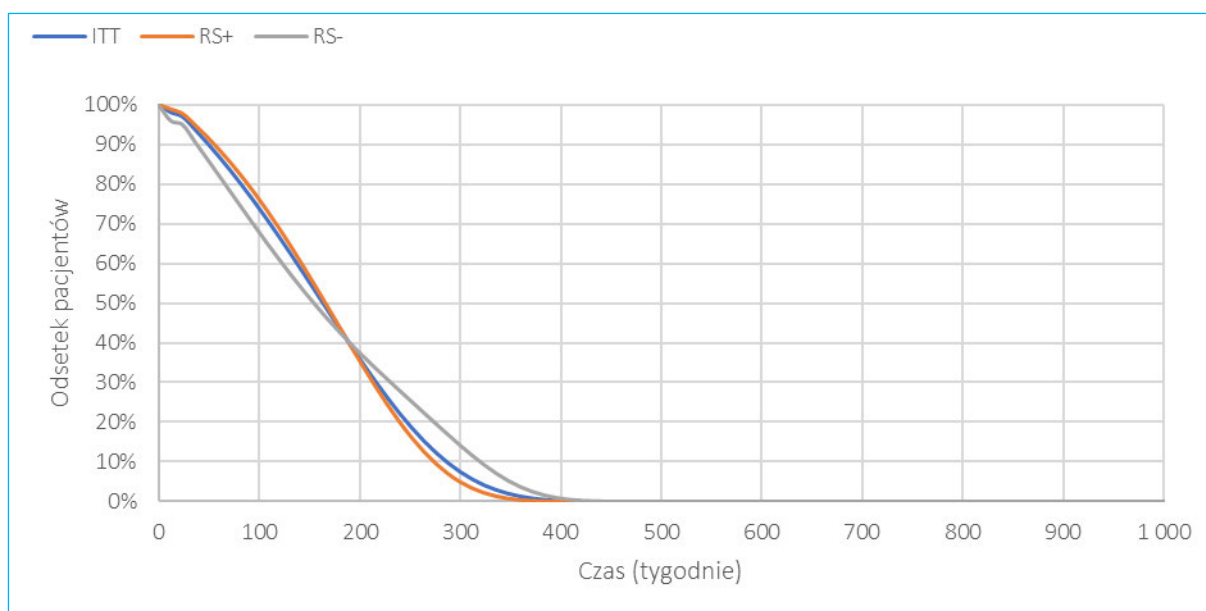
6.7.2 Podgrupa RS-

Obliczenia na potrzeby analizy wpływu na budżet płatnika przeprowadzono niezależnie w podgrupie pacjentów z obecnością oraz brakiem syderoblastów. W dostępnych wynikach z badania *COMMANDS* nie odnaleziono danych umożliwiających bezpośrednie oszacowanie czasu do rozpoczęcia drugiej linii leczenia w podgrupie RS-, z tego względu do estymacji krzywych u pacjentów z odpowiedzią na leczenie wykorzystano krzywe właściwe dla populacji ITT i podgrupy RS+.

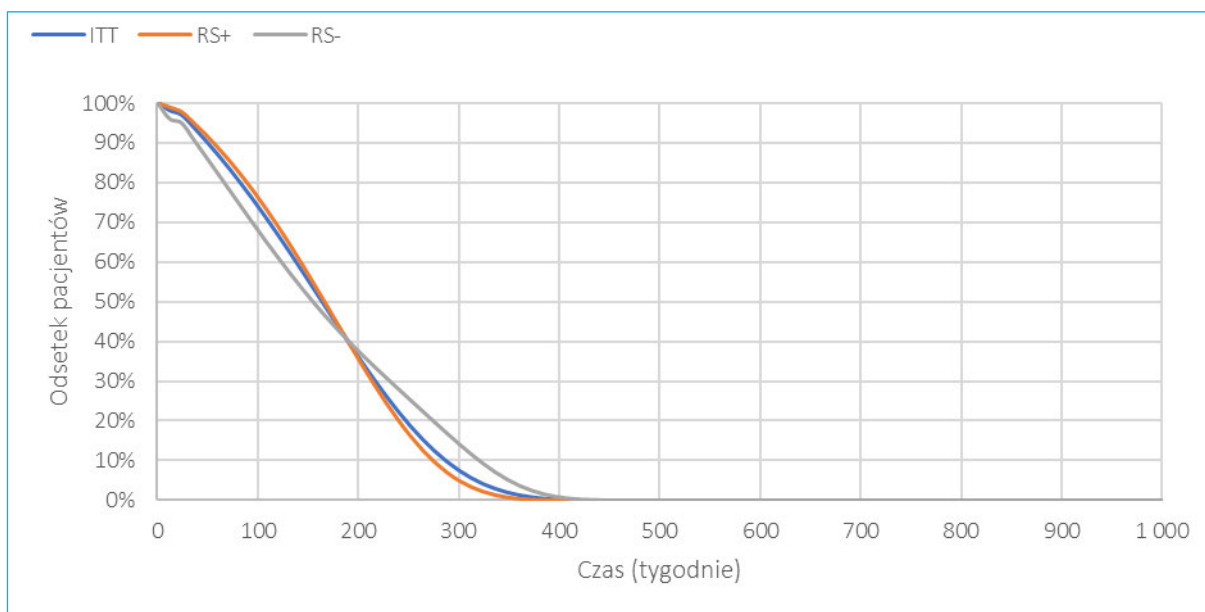
Korzystając z modeli parametrycznych dopasowanych do krzywych Kaplana-Meiera dla populacji ITT (zob. Rozdział 6.4.1) oraz podgrupy RS+ (zob. Rozdział 6.4.2) obliczono czas przebywania pacjentów w danym stanie zgodnie ze wzorem przedstawionym w Rozdziale 6.

Uzyskane krzywe właściwe dla podgrupy RS- zestawiono z krzywymi dopasowanymi do populacji ITT i RS+.

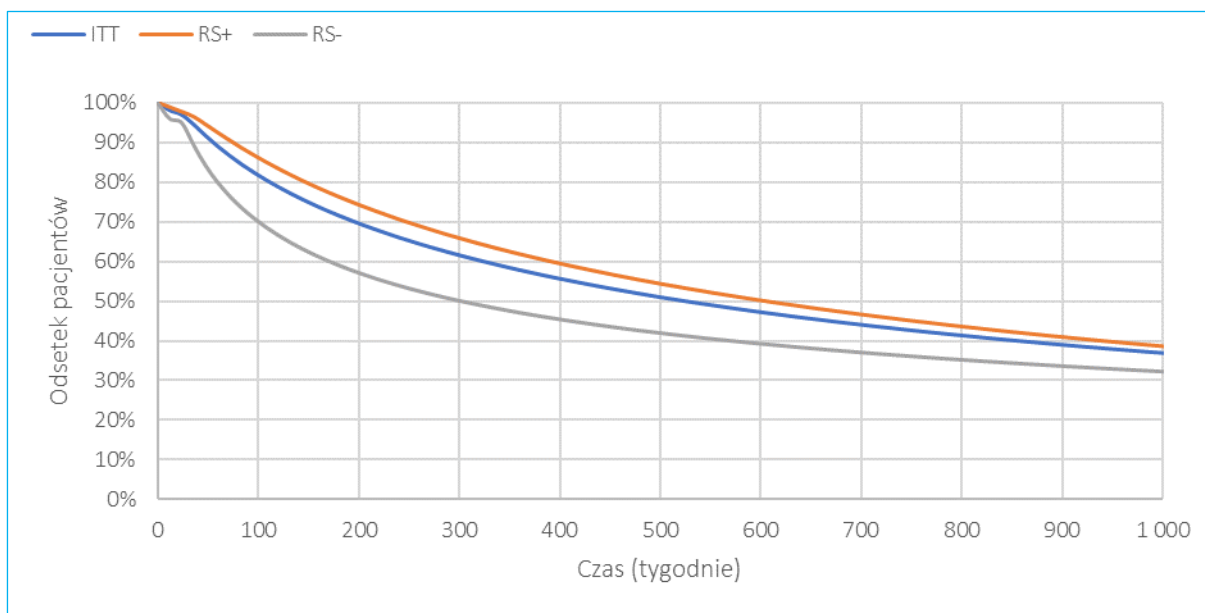
Wykres 18. Krzywe parametryczne dla OS u pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie – podgrupa RS- (LUS).



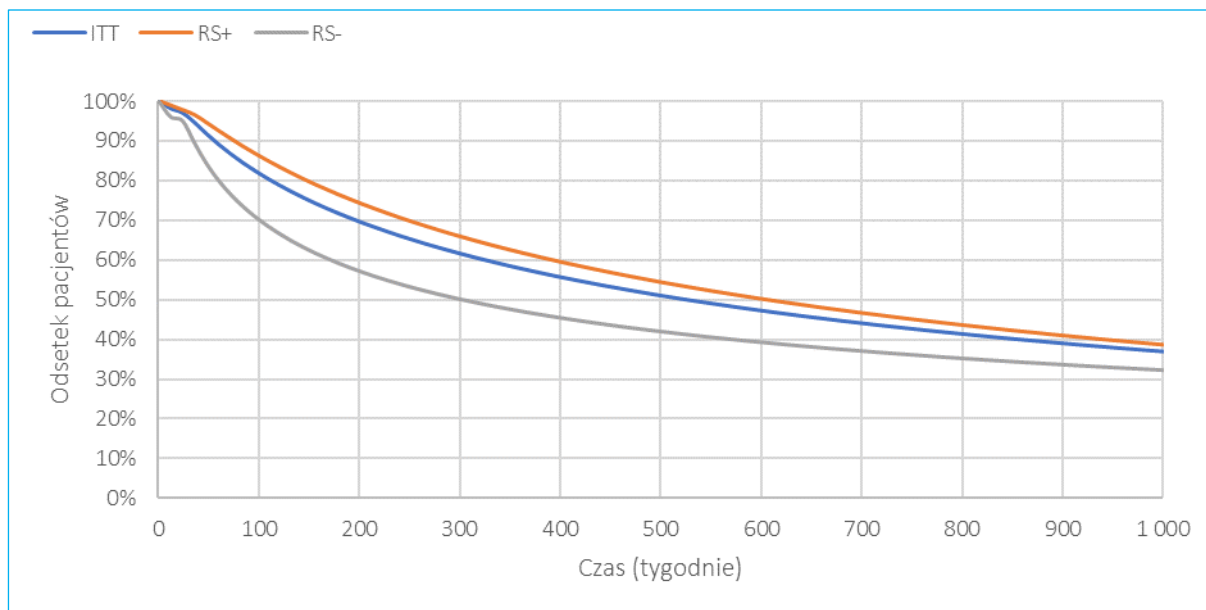
Wykres 19. Krzywe parametryczne dla OS u pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie– podgrupa RS- (EPA).



Wykres 20. Krzywe parametryczne dla OS u pacjentów z odpowiedzią na leczenie – podgrupa RS- (LUS).



Wykres 21. Krzywe parametryczne dla OS u pacjentów z odpowiedzią na leczenie – podgrupa RS- (EPA).

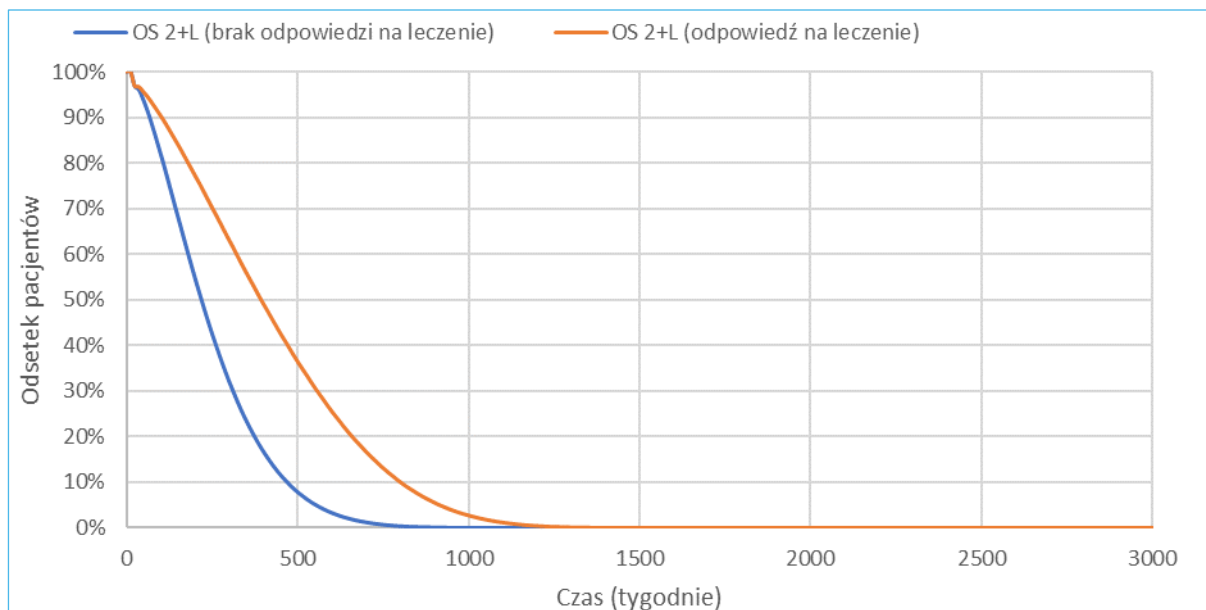


Na podstawie powyższych modeli parametrycznych obliczono prawdopodobieństwo rozpoczęcia dalszych linii leczenia u pacjentów z odpowiedzią na leczenie.

6.7.3 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.

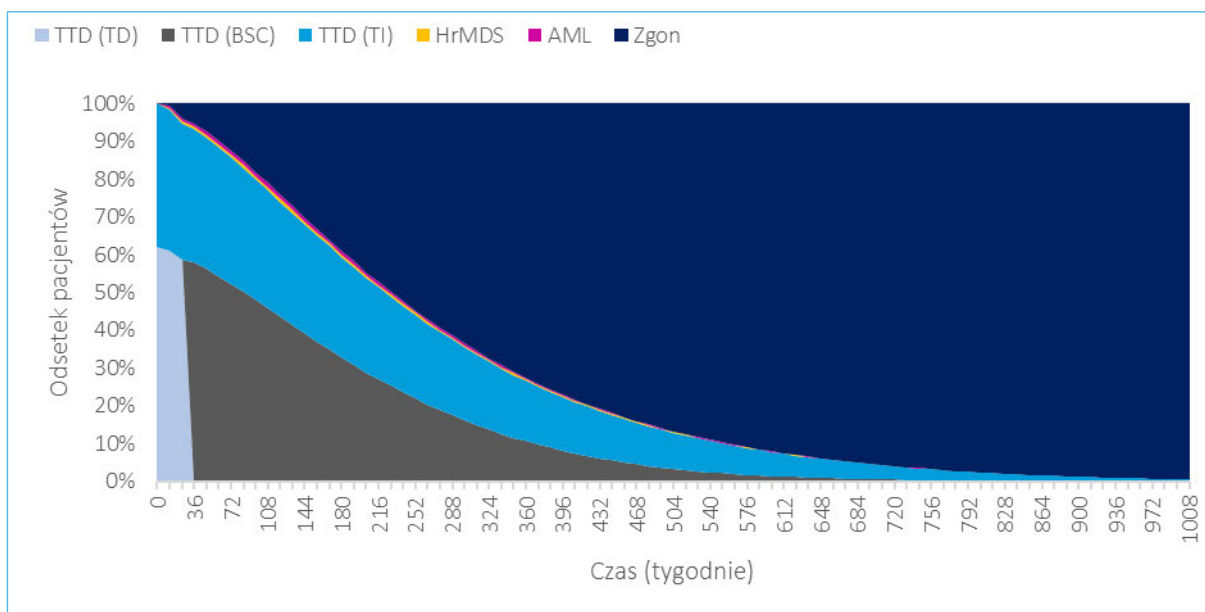
Wykres 22. Rozkład przeżycia całkowite pacjentów otrzymujących dalsze linie leczenia.



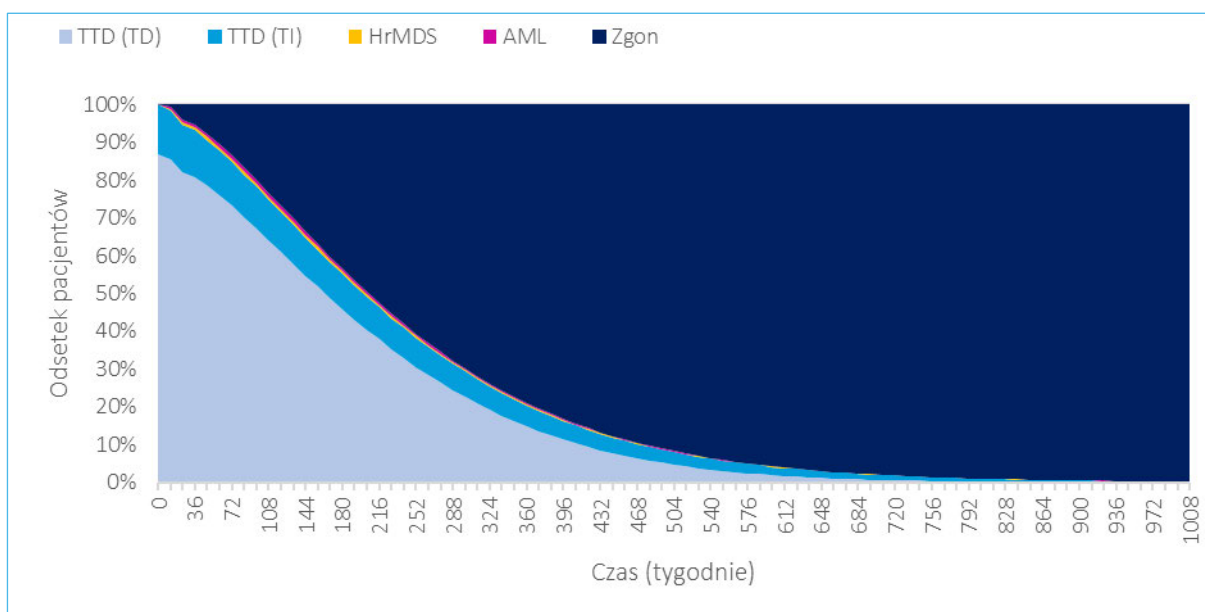
Estymowane przeżycie całkowite skorygowano o przeżycie ludności w populacji ogólnej (*GUS 2024*, dostępne dane za 2023 r.) tak, by śmiertelność chorych z MDS nie była niższa niż w przypadku populacji ogólnej. Czas przeżycia w trakcie dalszego leczenia estymowano niezależnie od terapii stosowanej w ramach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

Szczegółowe rozkłady przebywania pacjentów w poszczególnych stanach na etapie dalszego leczenia przedstawiają Wykres 23 i Wykres 24.

Wykres 23. Rozkład przebywania pacjentów w poszczególnych stanach zdrowotnych – dalsze leczenie (ramię LUS).



Wykres 24. Rozkład przebywania pacjentów w poszczególnych stanach zdrowotnych – dalsze leczenie (ramię BSC).



7 Analiza kosztów

W analizie wpływu na budżet uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

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

Rebzołyl (Iuspaterecept)

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

- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- koszty leczenia zaostrzeń choroby (HrMDS, AML),
- koszty przetoczeń KKCz i terapii 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 22. 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.

7.1 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 3), przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Koszty jednostkowe opakowań leku Reblozyl.

Opakowanie	Cena dla płatnika (bez RSS)	Cena efektywna dla płatnika (z RSS)
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 lipca 2024 r. (MZ 17/06/2024) 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 24.

Reblozyl (luspatercept)

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

Tabela 24. Ceny jednostkowe porównywanych interwencji.

Substancja czynna	Cena jednostkowa	Źródło
luspatercept	[REDACTED]	dane od Wnioskodawcy
epoetyna alfa	0,0229 zł/j.m.	MZ 17/06/2024
darbepoetyna alfa	5,8366 zł/μg	www.platformazakupowa.pl

Ceny jednostkowe substancji stosowanych w ramach 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-czerwiec 2024 r. (DGL 02/09/2024) danych przetargowych oraz wyceny z platformy *mp.pl*. Zestawione ceny jednostkowe substancji czynnych uwzględnionych w analizie przedstawiono poniżej.

Tabela 25. 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.

Reblozyl (luspatercept)

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

7.2 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 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 μ g (6,75 μ g/kg mc.), podawanej raz na trzy tygodnie lub można również podawać dawkę 2,25 μ g/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 μ g, przez 300 μ g do 150 μ g.

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

Tabela 26. Średnie tygodniowe zużycie substancji czynnych.

Substancja czynna	Dawka planowa	Liczba miligramów / cykl	Udział dawki	Liczba miligramów / cykl
Luspatercept	MDS RS+			
	MDS RS-			
epoetyna alfa	MDS RS+			
	450,00 j.m./kg s.c. co 1 tydz.	392 742 j.m.	21,0%	
	787,50 j.m./kg s.c. co 1 tydz.	687 299 j.m.	23,5%	752 592 j.m.
	1 050,00 j.m./kg s.c. co 1 tydz.	916 398 j.m.	55,5%	
	MDS RS-			
	450,00 j.m./kg s.c. co 1 tydz.	382 353 j.m.	34,1%	
	787,50 j.m./kg s.c. co 1 tydz.	669 118 j.m.	25,3%	662 014 j.m.
	1 050,00 j.m./kg s.c. co 1 tydz.	892 157 j.m.	40,6%	
darbepoetyna alfa	500 µg s.c. co 3 tyg.	2,0 mg	100%	2,0 mg

Tabela 27 przedstawia oszacowane koszty poszczególnych terapii stosowanych w trakcie pierwszej linii leczenia niedokrwistości w przeliczeniu na cykl modelu ponoszone przez płatnika.

Tabela 27. Koszty lekowe ponoszone w trakcie pierwszej linii leczenia niedokrwistości z powodu MDS.

Substancja czynna	Koszt terapii / cykl
luspatercept	
epoetyna alfa	15 157,48 zł
darbepoetyna	11 673,16 zł

7.3 Koszty podania leczenia

W analizie uwzględniono sposoby rozliczania wizyt związanych z administracją leczenia specyficznym 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

Rebzozył (luspatercept)

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

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 podskórnie, 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 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 28. 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.				

Reblozyl (luspatercept)

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

Substancja czynna	Sposób podania	Nazwa świadczenia	Wartość punktu	Cena punktu rozliczeniowego	Cena świadczenia
daunorubicyna + cytarabina	i.v.				
rytuksymab	i.v.				
hydroksykarboamid	p.o.				
lenalidomid	p.o.	-	-	-	-
wenetoklaks	p.o.				

7.4 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 dopasowano 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 29. 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 30 przedstawia roczną liczbę przetoczeń KKCz oraz liczbę wykorzystanych jednostek KKCz w zależności od stanu zdrowia, w którym przebywają pacjenci z badania *MEDALIST*.

Tabela 30. 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.

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

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

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

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

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

Tabela 31. 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 32. 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.

Tabela 33. 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	15,45	24,99	24,99
Roczny koszt przetoczenia KKCz		0,00 zł	7 496,96 zł	11 973,50 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.

7.5 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 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). 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 34. 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
Leitch 2008	178	18	10%
Rose 2010	97	53	55%
Raptis 2010	283	128	45%
Komrokji 2011	97	45	46%
Neukirchen 2012	188	94	50%
Lyons 2014	600	263	44%
Delforge 2014	127	80	63%
Remacha 2015	263	146	56%
Angelucci 2014	159	152	96%
Langemeijer 2016	678	195	29%
Leitch 2017	239	83	35%
Wong 2018	182	63	35%
Angelucci 2018	225	149	66%
Zeidan 2015	3926	398	10%
Średnia ważona liczbą pacjentów z ICT			42,5%

Dawkowanie deferoxaminy 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 deferoxaminy wynosi 40 mg/kg mc. Na podstawie przyjętego dawkowania oraz masy ciała pacjentów oszacowano koszt lekowy deferoxaminy na podanie równy 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).

Reblozyl (luspatercept)

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

7.6 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 35. 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.

Zużycie substancji leczniczych, zarówno w podgrupie RS+ jak i RS-, liczono względem charakterystyki pacjentów w populacji ITT. Dodatkowo na podstawie uzyskanej opinii ekspertów klinicznych w obliczeniach uwzględniono koszty związane z terapią HSCT, gdzie Ekspertcy określili udział stosowania HSCT na ■. Koszty związane z terapią HSCT oszacowano na podstawie danych statystycznych NFZ za 2023 r. Szczegółowe oszacowanie kosztów przedstawiono poniżej.

Tabela 36. 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	1,84 zł	107 362,47 zł
S22 Przeszczenie allogenicznych komórek krwiotwórczych od	129	167 129,74		307 518,72 zł

Rebzołyl (Iuspaterecept)

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

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość jedno- stek hospitalizacji [pkt]	Wartość pkt rozliczenio- wego	Wycena hospitalizacji
rodzeństwa identycz- nego w hla *				
S23 Przeszczepienie al- logenicznych 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 37. Koszt hospitalizacji pacjentów leczonych HSCT z powodu AML (statystyki.nfz.gov.pl, NFZ 68/2024/DSOZ).

Świadczenie	Wartość punktowa	Wartość pkt rozli- czeniowego	Wycena hospitaliza- cji	Średnia długość ho- spitalizacji*	Całkowity koszt
Hospitalizacja zwią- zana z przetocze- niem krwi, produk- tów krwiopochod- nych w tym immu- noglobulin	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.

7.7 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: D46.0, 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

Reblozyl (luspatercept)

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

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 38. 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	1,77 zł/pkt	2 640,88 zł
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 statystycznych opublikowanych na portalu *statystyki.nfz.gov.pl*. W kolejnych dwóch tabelach przedstawiono wyceny świadczeń uwzględnionych w obliczeniach.

Tabela 39. 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

Rebzołyl (luspatercept)

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

Tabela 40. 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		21 149,03 zł
S06 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 1 DNIA	67 076	4 062,34	1,84 zł/pkt	7 388,63 zł
S07 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY < 2 DNI	19 498	797,66		1 466,98 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		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	1,84 zł/pkt	34 863,84 zł
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 ODDZIALE 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	65	28 675,30		52 762,55 zł

Reblozyl (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
LECZENIE SKAZ KRWOTOCZNYCH				
Średnia ważona liczbą hospitalizacji				16 889,12 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 41. 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	3,0	8,5	12,0	18,5	NFZ 57/2023/DSOZ
Wizyta u lekarza specjalisty	132,75 zł	2,5	4,2	9,0	18,0	NFZ 57/2023/DSOZ
Badanie krwi pełnej	19,47 zł	2,5	4,2	9,0	18,0	NFZ 57/2023/DSOZ
Pomiar poziomu ferrytyny w surowicy krwi	77,88 zł	2,0	3,1	2,5	2,5	NFZ 57/2023/DSOZ
Rezonans magnetyczny serca	1 446,24 zł	0,0	0,1	0,0	0,0	NFZ 68/2024/DSOZ
Pomiar poziomu glukozy	77,88 zł	0,5	1,1	3,0	6,5	NFZ 57/2023/DSOZ
Pomiar poziomu wapnia	132,75 zł	1,0	5,8	8,5	12,0	NFZ 57/2023/DSOZ
Testy czynności tarczycy (TSH, T4)	77,88 zł	0,0	0,6	1,0	0,5	NFZ 57/2023/DSOZ
Badanie densytometryczne kości (DEXA)	132,75 zł	0,0	0,0	0,0	0,0	NFZ 57/2023/DSOZ
Badanie czynności wątroby (ASAT, ALAT)	77,88 zł	1,5	7,8	12,0	21,0	NFZ 57/2023/DSOZ
Punkcja szpiku kostnego	132,75 zł	0,0	1,0	2,0	2,0	NFZ 57/2023/DSOZ
Wklucie centralne	77,88 zł	0,0	0,0	1,0	1,0	NFZ 57/2023/DSOZ
Pomiar poziomu erytropoetyny	77,88 zł	1,0	1,0	1,0	0,0	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	
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 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*). Na podstawie Tabela 29 opasowano 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 42. 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%
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.

Reblozyl (luspatercept)

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

Tabela 43. 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
Oftalometria	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 44. 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 naliczano go przez cały okres leczenia pacjentów ICT.

7.8 Koszty najlepszej opieki wspomagającej (BSC)

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. W ramach dalszego leczenia chorzy po niepowodzeniu terapii luspaterceptem mogą otrzymać najlepszą opiekę wspomagającą, natomiast pacjenci niekwalifikujący się do leczenia ESA lub wcześniej leczeni ESA z brakiem odpowiedzi na leczenie mogą otrzymać leczenie LUS lub BSC. W analizie założono, że na BSC składają się świadczenia związane z przetoczeniem KKCz i terapią ICT (zob. Rozdziały 7.4 i 7.5), farmakoterapia oraz monitorowanie stanu pacjentów (zob. Rozdział 7.7).

Rebloyl (luspatercept)

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

W poniższej tabeli przedstawiono odsetki pacjentów otrzymujących poszczególne terapie w ramach najlepszej opieki wspomagającej.

Tabela 45. Odsetki stosowania poszczególnych substancji leczniczych w ramach BSC (na podst. badania *COMMANDS*).

Substancje lecznicze stosowane w ramach BSC	Odsetki pacjentów otrzymujących leczenie
azacytydyna	14,2%
hydroksykarboamid	2,2%
wenetoklaks	3,3%
lenalidomid	2,2%

Kolejna tabela przedstawia dawkowanie substancji czynnych uwzględnionych w ramach dalszych linii leczenia w analizie podstawowej.

Tabela 46. 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
rytuksykab	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 25, Tabela 28) oszacowano cykliczne koszty BSC u pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie w trakcie pierwszej linii leczenia lub niekwalifikujących się do leczenia czynnikami stymulującymi erytropoezę. Szczegółowe zestawienie kosztów przedstawia tabela poniżej.

Tabela 47. Cykliczne koszty lekowe i koszty ich podania w ramach najlepszej opieki wspomagającej.

Koszty lekowe	Koszty administracji leczenia
11,80 zł	13,93 zł

Powyższe koszty naliczono cyklicznie przez cały okres życia pacjentów, u których nie wystąpiła progresja choroby do AML lub HrMDS.

7.9 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).

Dane zdarzenie niepożądane zostało uwzględnione w analizie, jeżeli występowało przynajmniej u 5% pacjentów w badaniu *COMMANDS* i *MEDALIST*. W poniższej tabeli zestawiono odsetki występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie.

Tabela 48. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3 .

Zdarzenie niepożądane	1 linia MDS RS+			1 linia MDS RS-			2+ linia	
	LUS	EPA	DAR	LUS	EPA	DAR	LUS	BSC
Anemia	■	■	■	■	■	■	■	■
Neutropenia	■	■	■	■	■	■	■	■
Zapalenie płuc	■	■	■	■	■	■	■	■
Nadciśnienie	■	■	■	■	■	■	■	■

Odsetki pacjentów, u których wystąpiło dane AE przeliczono na cykliczną częstość wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego wykorzystując medianę czasu obserwacji występowania AEs wynoszącą 13 miesięcy. W przypadku darbepoetyny alfa przyjęto identyczną częstość występowania zdarzeń niepożądanych jak w ramieniu epoetyny alfa.

Szczegóły przypisania grup JGP przedstawia kolejna tabela.

Tabela 49. 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
	S05 Zaburzenia krzepliwości, inne	55 077	11 611,79	1,84 zł	12 048,97 zł

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
Anemia, neutropenia	choroby krwi i śledziony > 10 dni				
	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		
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 48) 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 50. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Schemat leczenia	Cykliczny koszt leczenia AEs		
	1 linia MDS RS+	1 linia MDS RS-	2+ linia
LUS	██████	██████	██████
EPA	328,01 zł	459,62 zł	-
DAR	328,01 zł	459,62 zł	-
BSC	-	-	347,67 zł

Koszty zdarzeń niepożądanych naliczono w każdym cyklu obliczeniowym modelu.

Rebzołyl (luspatercept)

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

7.10 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.

8 Podsumowanie danych wejściowych modelu (wariant podstawowy)

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie parametrów (danych wejściowych) wykorzystanych w analizie wpływu na budżet modelu ekonomicznego.

Tabela 51. Dane wejściowe przyjęte w wariantcie podstawowym.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry dotyczące liczebności populacji i struktury rynkowej		
Liczba pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu MDS kwalifikujących się do terapii LUS	[Redacted]	Na podstawie danych GUS 2023, GUS 2023a, GUS 2-24, Budziszewska 2017, Papaemmanuil 2013 i Mądry 2015

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

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Ceny jednostkowe pozostałych substancji czynnych wykorzystane w analizie	Zestawienie tabelaryczne (Tabela 24, str. 58, Tabela 25, str. 58)	MZ 18/09/2024, platformazakupowa, DGL 28/08/2024, mp.pl
Koszt leczenia ambulatoryjnego związanego z administracją leków podawanych podskórnie (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	Zestawienie tabelaryczne (Tabela 33, str. 64)	MEDALIST, NFZ 68/2024/DSOZ, NFZ 57/2023/DSOZ
Koszty leczenia AML	262 677,51 zł	MEDALIST, statystyki.nfz.gov.pl, NFZ 68/2024/DSOZ
Koszty leczenia HrMDS	45 065,75 zł	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
Koszty diagnostyki i monitorowania w stanach T1, TD, HrMDS i AML	Zestawienie tabelaryczne (Tabela 41, str. 70)	MEDALIST, NFZ 57/2023/DSOZ, statystyki.nfz.gov.pl
Roczny koszt monitorowania choroby w trakcie terapii ICT	314,28 zł	MEDALIST, NFZ 57/2023/DSOZ
Całkowite koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Zestawienie tabelaryczne (Tabela 50, str. 75)	COMMANDS, MEDALIST, statystyki.nfz.gov.pl
Koszt opieki końca życia	7 406,15 zł	BIA Venclyxto 2021
Pozostałe parametry		
Długość horyzontu czasowego	2 lata	Założenie własne (okres obowiązywania pierwszych dwóch decyzji refundacyjnych), zgodnie z AOTMiT 2016
Długość cyklu modelu	12 tygodni	Zgodnie z długością cyklu w AE Reblozyl 2024
Charakterystyka populacji docelowej		
Średni wiek pacjenta	RS+: 73,5 lat RS-: 73,2 lat	COMMANDS
Średnia waga pacjenta	RS+: 72,7 kg RS-: 70,8 kg	COMMANDS
Średni wzrost pacjenta	RS+: 166,0 cm RS-: 165,0 cm	COMMANDS
Parametry dotyczące efektywności klinicznej		
Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na 1L leczenia w 24 tygodniu	██████ ██████ ██████	COMMANDS

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na 2+L leczenia w 24 tygodniu	██████████ ██████████	MEDALIST
Odsetek pacjentów z progresją do AML	1L leczenia	COMMANDS, dla DAR założenie jak w EPA
	██████████	
	██████████	
	2+L leczenia	
Odsetek pacjentów z progresją do HrMDS w trakcie 1L leczenia	1L leczenia	COMMANDS, dla DAR założenie jak w EPA
	██████████	
	██████████	
	2+L leczenia	

9 Założenia wariantów analizy wrażliwości

W poniższej tabeli zestawiono założenia wariantów analizy wrażliwości. Wybrane parametry badano w celu potwierdzenia ich przewidywanego istotnego wpływu na wyniki analizy wpływu na budżet.

Tabela 52. Zestawienie wariantów analizy wrażliwości.

Nr wariantu	Wariant analizy	Wartość / założenie w wariantcie AW	Uzasadnienie / źródło
AW 1	Obniżenie ceny epoetyny alfa i darbepoetyny alfa o 10%	epoetyna alfa: 0,1236 zł/j.m. darbepoetyna alfa: 5,2529 zł/μg	założenie własne
AW 2	Podwyższenie ceny epoetyny alfa i darbepoetyny alfa o 10%	epoetyna alfa: 0,1511 zł/j.m. darbepoetyna alfa: 6,4202 zł/μg	założenie własne
AW 3	Uwzględnienie podania luspaterceptu w ramach hospitalizacji	Koszt podania leku: 471,59 zł	zgodnie z danymi z UR NFZ 02/04/2024 na koniec II półrocza 2023 r. hospitalizacja stanowiła 41,8% świadczeń rozliczonych w ramach programu B.142
AW 4	Oszacowanie populacji na podstawie zapadalności PTOK 2020	4/100 000 osób	PTOK 2020
AW 5	Odsetek pacjentów z AML lub HrMDS otrzymujący HSCT	30%	założenie własne
AW 6	Odsetek pacjentów zależnych od przetoczeń KKCZ otrzymujących ICT	34,7%	Leitch 2017
AW 7	Modelowanie czasu przeżycia całkowitego u pacjentów z odpowiedzią na leczenie w 1L	model wykładniczy	model o najlepszym dopasowaniu wg kryteriów AIC i BIC

Rebloyl (luspatercept)

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

Nr wariantu	Wariant analizy	Wartość / założenie w wariantcie AW	Uzasadnienie / źródło
AW 8	Modelowanie czasu przeżycia całkowitego u pacjentów bez odpowiedzi na leczenie w 1L	model wykładniczy	założenie własne
AW 9	Modelowanie czasu do zakończenia leczenia w 1L	model gamma	założenie własne
AW 10	Nieuwzględnienie korekty połowy cyklu	brak korekty połowy cyklu	założenie własne
AW 11	Obniżenie masy ciała pacjentów	MDS RS+: 65,46 kg MDS RS-: 63,73 kg	obniżenie masy ciała pacjentów o wartość 10% błędu standardowego
AW 12	Odsetek pacjentów z progresją do AML lub HrMDS	AML [czarna klatka] HrMDS [czarna klatka] [czarna klatka]	Porta 2024

10 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń

Oszacowania aktualnych rocznych wydatków ponoszonych przez płatnika na leczenie pacjentów wchodzących w skład populacji docelowej dokonano na podstawie danych z Uchwał Rady NFZ na koniec II półrocza 2023 r. (UR NFZ 5/2024/IV) oraz danych z raporty 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). Zgodnie z raportowanymi danymi w 2023 r. do programu lekowego „B.142. Leczenie dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z towarzyszącą niedokrwistością zależną od transfuzji (ICD-10: D46.1)” włączono 145 pacjentów. Zgodnie z danymi DGL 01/03/2024 kwota refundacji produktu leczniczego Reblozyl, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg wynosiła 2 510 371,38 zł, natomiast Reblozyl, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 75 mg – 6 353 265,45 zł co oznacza, że łączne wydatki na lek luspatercept w 2023 r. wynoszą 8 863 636,83 zł.

11 Wyniki analizy wpływu na budżet

11.1 Wariant podstawowy

11.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy podstawowej w wariacie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, z wyszczególnieniem całkowitego wpływu na budżet oraz wydatków na refundację wnioskowanej technologii.

Tabela 53. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy z uwzględnieniem RSS.

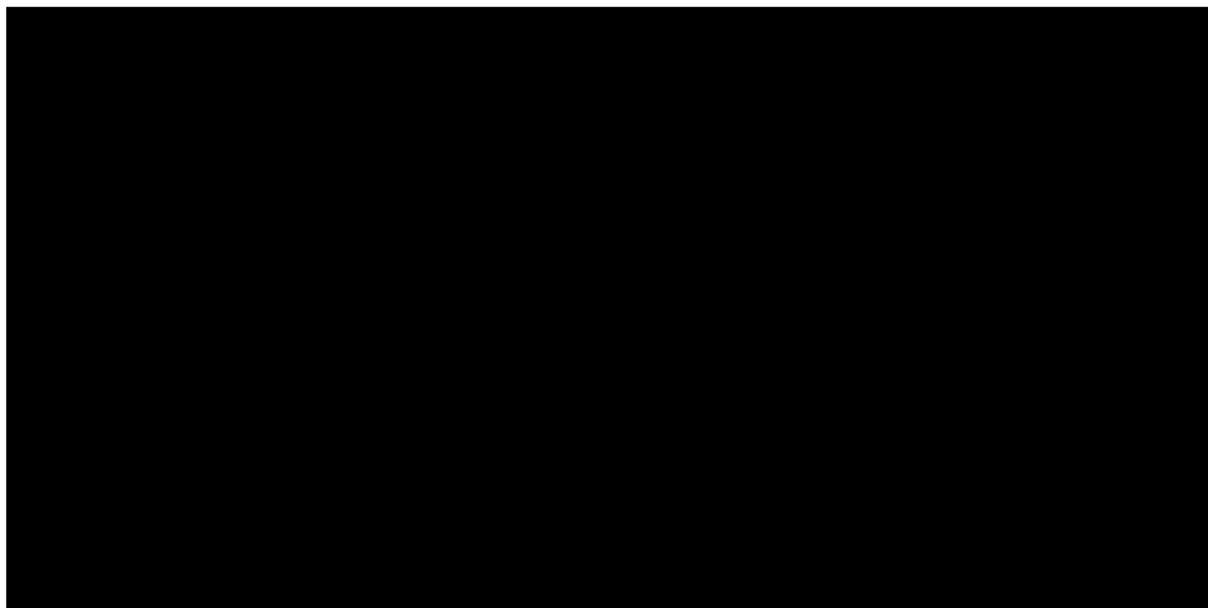
Rok analizy	Scenariusz		Wydatki inkrementalne
	Istniejący	Nowy	
Wydatki całkowite			
Rok 1	██████████	██████████	██████████
Rok 2	██████████	██████████	██████████
Wydatki na refundację wnioskowanej technologii (Reblozyl)			
Rok 1	██████████	██████████	██████████
Rok 2	██████████	██████████	██████████

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Reblozyl w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej ██████████ w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno ██████████ w pierwszych dwóch latach refundacji.

Prognozowana wartość refundacji luspaterceptu po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego wynosi kolejno ██████████ w pierwszych dwóch latach refundacji.

Wyniki analizy zobrazowano na poniższym wykresie.

Wykres 25. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.



Szczegółową strukturę prognozowanych wydatków w dwuletnim okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej, w podziale na wyróżnione kategorie kosztowe, przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 54. Zestawienie kosztów w podziale na kategorie, wariant podstawowy z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Rok 1			
Razem	██████████	██████████	██████████
Koszty leków	██████████	██████████	██████████
w tym Reblozyl	██████████	██████████	██████████
Koszty podania leków	2 025 041 zł	1 676 052 zł	348 989 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	2 522 278 zł	2 547 912 zł	-25 635 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania	70 381 574 zł	71 281 929 zł	-900 355 zł
Koszty opieki końca życia	1 391 023 zł	1 407 886 zł	-16 864 zł
Koszty przetoczeń KKCz	153 662 212 zł	155 252 545 zł	-1 590 333 zł
Rok 2			
Razem	██████████	██████████	██████████
Koszty leków	██████████	██████████	██████████
w tym Reblozyl	██████████	██████████	██████████
Koszty podania leków	2 984 219 zł	1 904 144 zł	1 080 075 zł

Reblozyl (luspatercept)

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

Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	2 522 450 zł	2 580 605 zł	-58 155 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania	68 811 120 zł	72 021 243 zł	-3 210 124 zł
Koszty opieki końca życia	1 482 112 zł	1 513 474 zł	-31 362 zł
Koszty przetoczeń KKCz	150 330 769 zł	154 601 337 zł	-4 270 567 zł

Główną składową wpływu na budżet stanowi refundacja wnioskowanej interwencji. Pozostałe składowe miały dużo mniejszy wpływ na wydatki inkrementalne.

11.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy podstawowej w wariantcie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, z wyszczególnieniem całkowitego wpływu na budżet oraz wydatków na refundację wnioskowanej technologii.

Tabela 55. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy bez uwzględnienia RSS.

Rok analizy	Scenariusz		Wydatki inkrementalne
	Istniejący	Nowy	
Wydatki całkowite			
Rok 1	291 452 083 zł	326 341 804 zł	34 889 721 zł
Rok 2	300 274 502 zł	395 389 446 zł	95 114 945 zł
Wydatki na refundację wnioskowanej technologii (Reblozyl)			
Rok 1	22 221 346 zł	57 084 063 zł	34 862 717 zł
Rok 2	27 519 700 zł	140 919 872 zł	113 400 172 zł

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Reblozyl w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o **34,9 mln zł** oraz **95,1 mln zł** w pierwszych dwóch latach refundacji.

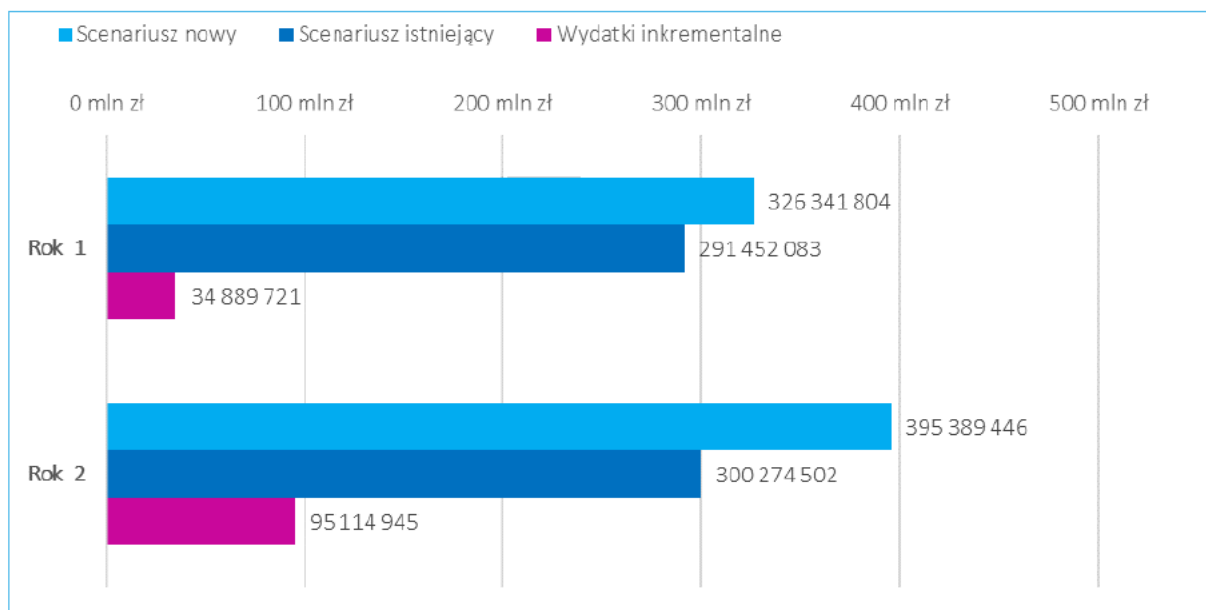
Prognozowana wartość refundacji luspaterceptu po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego wynosi kolejno **57,1 mln zł** i **140,9 mln zł** w pierwszych dwóch latach refundacji.

Wyniki analizy zobrazowano na poniższym wykresie.

Reblozyl (luspatercept)

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

Wykres 26. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.



Szczegółową strukturę prognozowanych wydatków w dwuletnim okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej, w podziale na wyróżnione kategorie kosztowe, przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 56. Zestawienie kosztów w podziale na kategorie, wariant podstawowy bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Rok 1			
Razem	326 341 804 zł	291 452 083 zł	34 889 721 zł
Koszty leków	96 359 676 zł	59 285 758 zł	37 073 918 zł
w tym Reblozyl	57 084 063 zł	22 221 346 zł	34 862 717 zł
Koszty podania leków	2 025 041 zł	1 676 052 zł	348 989 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	2 522 278 zł	2 547 912 zł	-25 635 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania	70 381 574 zł	71 281 929 zł	-900 355 zł
Koszty opieki końca życia	1 391 023 zł	1 407 886 zł	-16 864 zł
Koszty przetoczeń KKCz	153 662 212 zł	155 252 545 zł	-1 590 333 zł
Rok 2			
Razem	395 389 446 zł	300 274 502 zł	95 114 945 zł
Koszty leków	169 258 777 zł	67 653 699 zł	101 605 078 zł
w tym Reblozyl	140 919 872 zł	27 519 700 zł	113 400 172 zł
Koszty podania leków	2 984 219 zł	1 904 144 zł	1 080 075 zł

Reblozyl (luspatercept)

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

Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	2 522 450 zł	2 580 605 zł	-58 155 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania	68 811 120 zł	72 021 243 zł	-3 210 124 zł
Koszty opieki końca życia	1 482 112 zł	1 513 474 zł	-31 362 zł
Koszty przetoczeń KKCz	150 330 769 zł	154 601 337 zł	-4 270 567 zł

Główną składową wpływu na budżet stanowi refundacja wnioskowanej interwencji. Pozostałe składowe miały dużo mniejszy wpływ na wydatki inkrementalne. Należy zaznaczyć, że wariant nieuwzględniający instrumentu dzielenia ryzyka został rozpatrzony dodatkowo i nie będzie miał realnego odzwierciedlenia w przypadku rozpoczęcia refundacji produktu leczniczego Reblozyl.

11.1.3 Prognoza liczby leczonych i liczby zrefundowanych opakowań leku Reblozyl we wnioskowanym programie lekowym

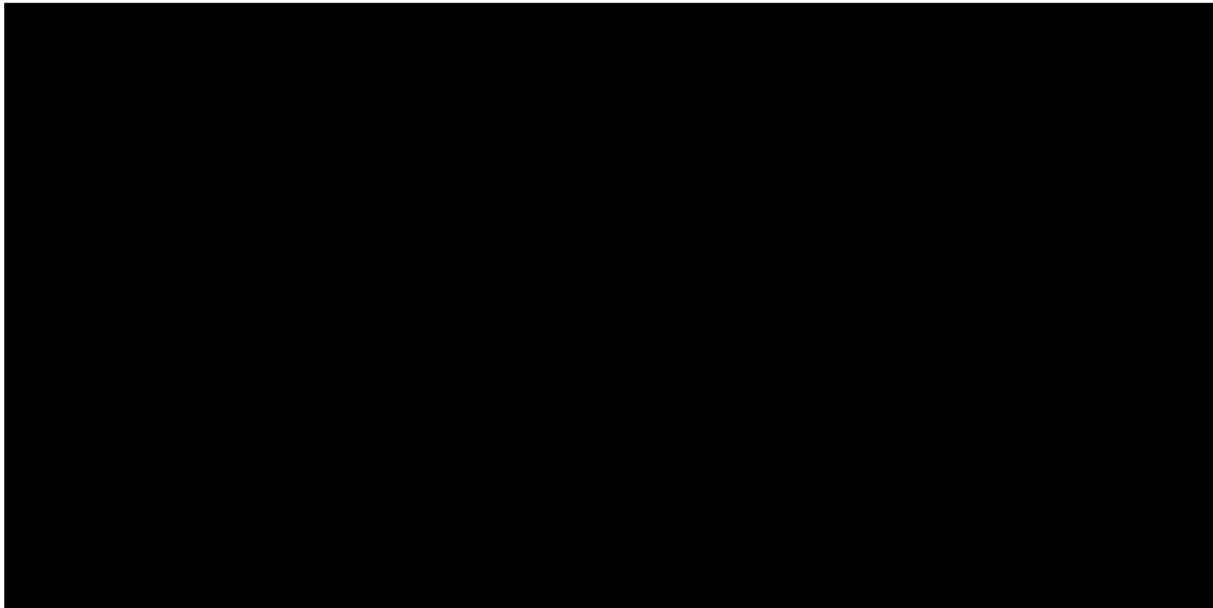
Tabela 57 przedstawia prognozy zużycia luspaterceptu w programie lekowym (w scenariuszu nowym), z wyszczególnieniem rocznej liczby pacjentów nowo włączonych do terapii lekiem Reblozyl, średniorocznej liczby leczonych oraz prognozowanej liczby zrefundowanych opakowań produktu Reblozyl w pierwszych dwóch latach refundacji.

Tabela 57. Prognoza zużycia produktu leczniczego Reblozyl w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).

Parametr	Rok 1	Rok 2
Liczba nowych pacjentów	■	■
Liczba rocznych pacjentoterapii	■	■
Liczba opakowań Reblozyl 1 fiol. a 25 mg	■	■
Liczba opakowań Reblozyl 1 fiol. a 75 mg	■	■

Wyniki zobrazowano na poniższym wykresie.

Wykres 27. Prognoza zużycia produktu leczniczego Reblozyl – wariant podstawowy, z RSS.



Prognozowana w wariantcie podstawowym liczba zrefundowanych opakowań produktu Reblozyl (łącznie dla prezentacji Reblozyl 25 mg i Reblozyl 75 mg) wyniesie w pierwszym roku [REDACTED], natomiast w drugim roku refundacji – [REDACTED] opakowań.

11.2 Wariant minimalny

11.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie minimalnym, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Reblozyl.

Tabela 58. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny z uwzględnieniem RSS.

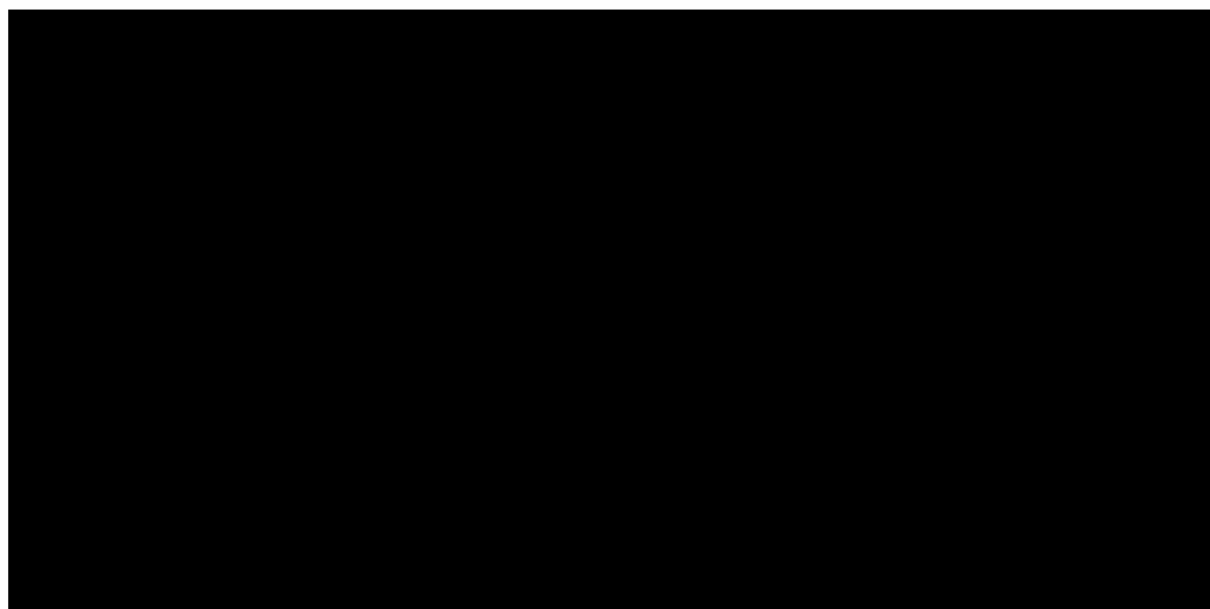
Rok analizy	Scenariusz		Wydatki inkrementalne
	Istniejący	Nowy	
Wydatki całkowite			
Rok 1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki na refundację wnioskowanej technologii (Reblozyl)			
Rok 1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Reblozyl w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [REDAKTOWANE] w pierwszych dwóch latach refundacji.

Prognozowana wartość refundacji luspaterceptu po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego wynosi kolejno [REDAKTOWANE] w pierwszych dwóch latach refundacji.

Wyniki analizy zobrazowano na poniższym wykresie.

Wykres 28. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny, z uwzględnieniem RSS.



Szczegółową strukturę prognozowanych wydatków w dwuletnim okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej, w podziale na wyróżnione kategorie kosztowe, przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 59. Zestawienie kosztów w podziale na kategorie, wariant minimalny z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Rok 1			
Razem	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty leków	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
w tym Reblozyl	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty podania leków	1 862 959 zł	1 678 811 zł	184 148 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	2 553 094 zł	2 560 627 zł	-7 533 zł

Reblozyl (luspatercept)

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

Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Koszty diagnostyki i monitorowania	71 326 029 zł	71 676 822 zł	-350 793 zł
Koszty opieki końca życia	1 408 003 zł	1 413 897 zł	-5 895 zł
Koszty przetoczeń KKCz	155 590 248 zł	156 220 516 zł	-630 268 zł
Rok 2			
Razem	██████████	██████████	██████████
Koszty leków	██████████	██████████	██████████
w tym Reblozyl	██████████	██████████	██████████
Koszty podania leków	2 488 595 zł	1 921 778 zł	566 817 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	2 648 945 zł	2 661 885 zł	-12 940 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania	72 899 607 zł	74 545 606 zł	-1 645 999 zł
Koszty opieki końca życia	1 538 098 zł	1 551 901 zł	-13 804 zł
Koszty przetoczeń KKCz	158 208 691 zł	160 789 113 zł	-2 580 423 zł

Główną składową wpływu na budżet stanowi refundacja wnioskowanej interwencji. Pozostałe składowe miały dużo mniejszy wpływ na wydatki inkrementalne.

11.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego w wariantcie minimalnym, nieuwzględniającym zastosowanie proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 60. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny, nieuwzględniający RSS.

Rok analizy	Scenariusz		Wydatki inkrementalne
	Istniejący	Nowy	
Wydatki całkowite			
Rok 1	292 859 484 zł	316 204 317 zł	23 344 833 zł
Rok 2	309 271 348 zł	359 340 689 zł	50 069 342 zł
Wydatki na refundację wnioskowanej technologii (Reblozyl)			
Rok 1	22 221 346 zł	40 975 281 zł	18 753 936 zł
Rok 2	27 519 700 zł	90 117 504 zł	62 597 804 zł

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Reblozyl w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną

Reblozyl (Iuspaterecept)

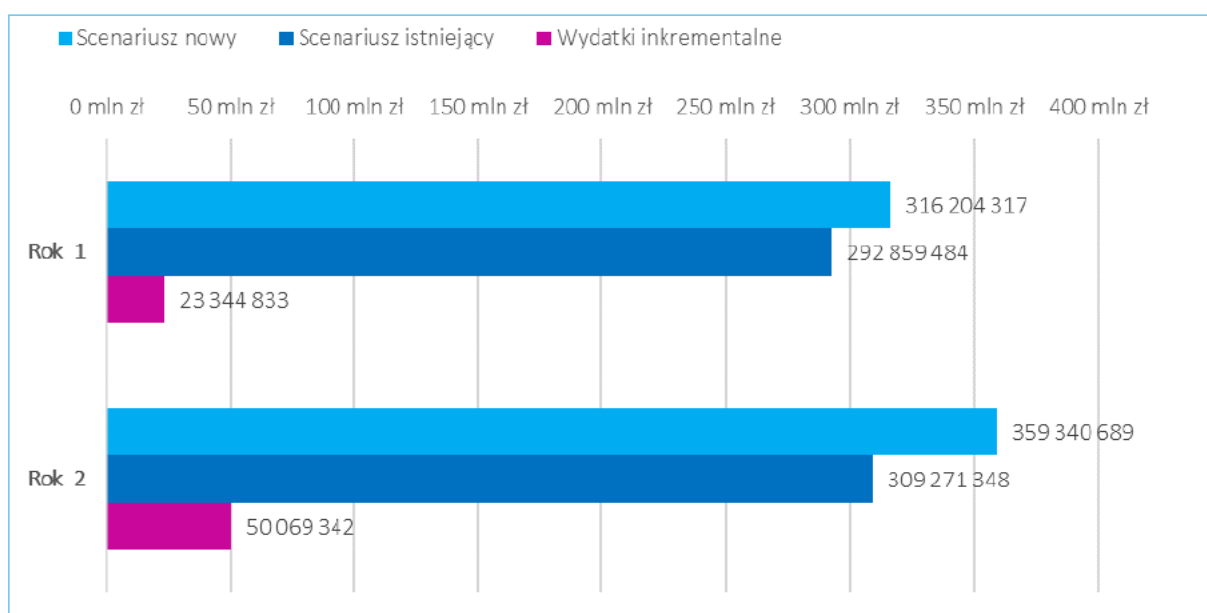
u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o 23,3 mln zł oraz 50,1 mln zł w pierwszych dwóch latach refundacji.

Prognozowana wartość refundacji luspaterceptu po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego wynosi kolejno 41,0 mln zł i 90,1 mln zł w pierwszych dwóch latach refundacji.

Wyniki analizy zobrazowano na poniższym wykresie.

Wykres 29. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny, nieuwzględniający RSS.



Szczegółową strukturę prognozowanych wydatków w dwuletnim okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej, w podziale na wyróżnione kategorie kosztowe, przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 61. Zestawienie kosztów w podziale na kategorie, wariant minimalny, bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Rok 1			
Razem	316 204 317 zł	292 859 484 zł	23 344 833 zł
Koszty leków	83 463 984 zł	59 308 811 zł	24 155 173 zł
w tym Reblozyl	40 975 281 zł	22 221 346 zł	18 753 936 zł
Koszty podania leków	1 862 959 zł	1 678 811 zł	184 148 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	2 553 094 zł	2 560 627 zł	-7 533 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania	71 326 029 zł	71 676 822 zł	-350 793 zł
Koszty opieki końca życia	1 408 003 zł	1 413 897 zł	-5 895 zł

Reblozyl (luspatercept)

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

Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Koszty przetoczeń KKCz	155 590 248 zł	156 220 516 zł	-630 268 zł
Rok 2			
Razem	359 340 689 zł	309 271 348 zł	50 069 342 zł
Koszty leków	121 556 753 zł	67 801 063 zł	53 755 690 zł
w tym Reblozyl	90 117 504 zł	27 519 700 zł	62 597 804 zł
Koszty podania leków	2 488 595 zł	1 921 778 zł	566 817 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	2 648 945 zł	2 661 885 zł	-12 940 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania	72 899 607 zł	74 545 606 zł	-1 645 999 zł
Koszty opieki końca życia	1 538 098 zł	1 551 901 zł	-13 804 zł
Koszty przetoczeń KKCz	158 208 691 zł	160 789 113 zł	-2 580 423 zł

Główną składową wpływu na budżet stanowi refundacja wnioskowanej interwencji. Pozostałe składowe miały dużo mniejszy wpływ na wydatki inkrementalne.

11.2.3 Prognoza liczby leczonych i liczby zrefundowanych opakowań leku Reblozyl we wnioskowanym programie lekowym

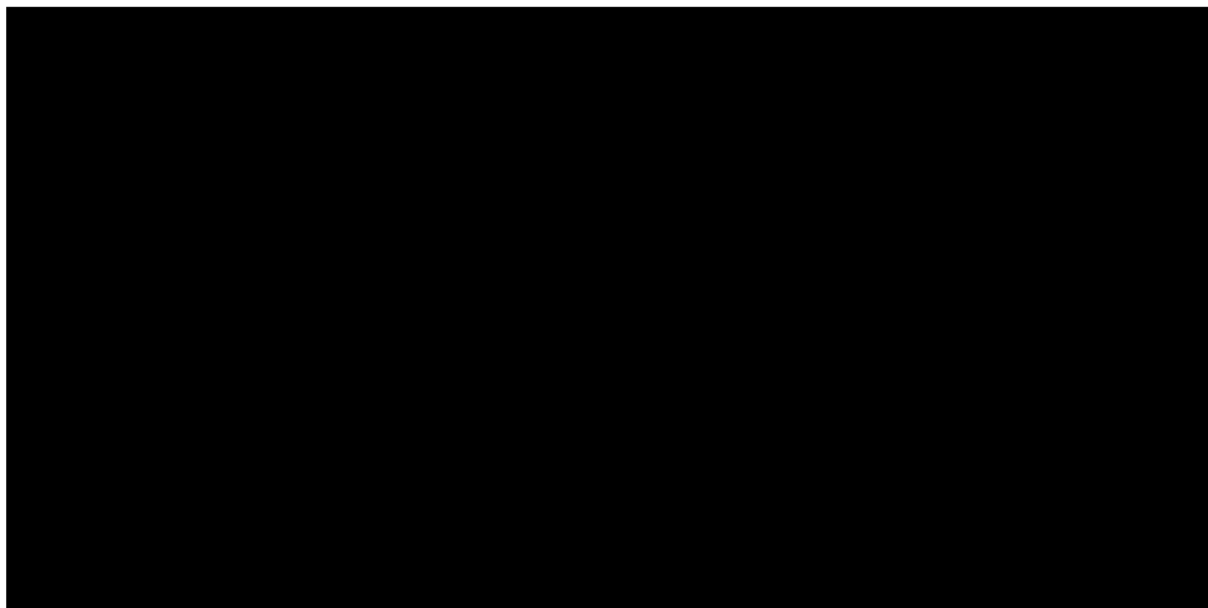
W kolejnej tabeli przedstawiono prognozy zużycia leku Reblozyl w scenariuszu nowym wariantu minimalnego, tj. liczbę nowo włączonych pacjentów do terapii lekiem Reblozyl, średnioroczną liczbę leczonych pacjentów oraz liczbę zrefundowanych opakowań leku Reblozyl (łącznie opakowań Reblozyl 25 mg i Reblozyl 75 mg).

Tabela 62. Prognoza zużycia produktu leczniczego Reblozyl w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).

Parametr	Rok 1	Rok 2
Liczba nowych pacjentów	■	■
Liczba rocznych pacjentoterapii	■	■
Liczba opakowań Reblozyl 1 fiol. a 25 mg	■	■
Liczba opakowań Reblozyl 1 fiol. a 75 mg	■	■

Wyniki zobrazowano na poniższym wykresie.

Wykres 30. Prognoza zużycia produktu leczniczego Reblozyl – wariant minimalny, z RSS.



Prognozowana w wariantcie minimalnym liczba zrefundowanych opakowań produktu Reblozyl w pierwszych dwóch latach refundacji, dla obu prezentacji leku we wnioskowanym wskazaniu wynosi kolejno 5 330 i 8 986 opakowań.

11.3 Wariant maksymalny

11.3.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy w wariantcie maksymalnym. przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, z wyszczególnieniem całkowitego wpływu na budżet oraz wydatków na refundację wnioskowanej technologii.

Tabela 63. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny, z uwzględnieniem RSS.

Rok analizy	Scenariusz		Wydatki inkrementalne
	Istniejący	Nowy	
Wydatki całkowite			
Rok 1	████████	████████	████████
Rok 2	████████	████████	████████
Wydatki na refundację wnioskowanej technologii (Reblozyl)			
Rok 1	████████	████████	████████
Rok 2	████████	████████	████████

Reblozyl (luspatercept)

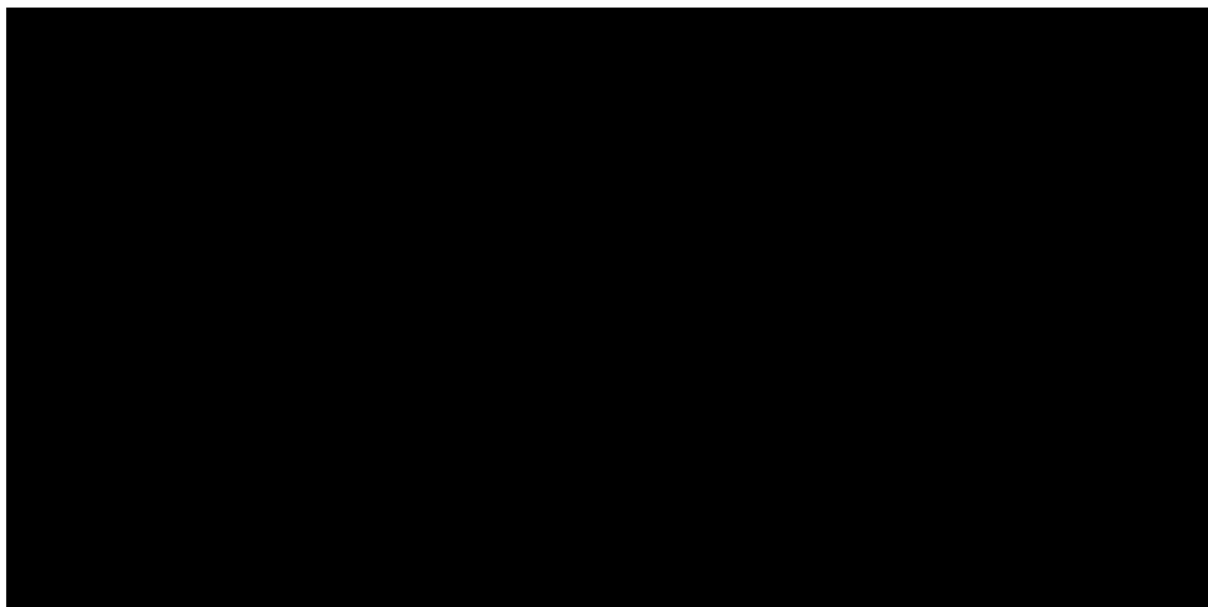
u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Reblozyl w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [REDAKTED] pierwszych dwóch latach refundacji.

Prognozowana wartość refundacji luspaterceptu po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego wynosi kolejno [REDAKTED] pierwszych dwóch latach refundacji.

Wyniki analizy zobrazowano na poniższym wykresie.

Wykres 31. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny, z uwzględnieniem RSS.



Szczegółową strukturę prognozowanych wydatków w dwuletnim okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej, w podziale na wyróżnione kategorie kosztowe, przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 64. Zestawienie kosztów w podziale na kategorie, wariant podstawowy z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Rok 1			
Razem	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
Koszty leków	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
w tym Reblozyl	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
Koszty podania leków	2 137 393 zł	1 676 052 zł	461 341 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	2 504 197 zł	2 547 912 zł	-43 715 zł

Reblozyl (luspatercept)

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

Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Koszty diagnostyki i monitorowania	70 093 022 zł	71 281 929 zł	-1 188 907 zł
Koszty opieki końca życia	1 390 031 zł	1 407 886 zł	-17 855 zł
Koszty przetoczeń KKCz	153 541 296 zł	155 252 545 zł	-1 711 249 zł
Rok 2			
Razem	██████████	██████████	██████████
Koszty leków	██████████	██████████	██████████
w tym Reblozyl	██████████	██████████	██████████
Koszty podania leków	3 243 223 zł	1 902 081 zł	1 341 142 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	2 480 087 zł	2 571 098 zł	-91 011 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania	67 542 217 zł	71 725 996 zł	-4 183 780 zł
Koszty opieki końca życia	1 467 606 zł	1 508 980 zł	-41 373 zł
Koszty przetoczeń KKCz	148 286 845 zł	153 877 620 zł	-5 590 775 zł

Główną składową wpływu na budżet stanowi refundacja wnioskowanej interwencji. Pozostałe składowe miały dużo mniejszy wpływ na wydatki inkrementalne.

11.3.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Tabela 65 przedstawia wyniki analizy w wariantcie maksymalnym, przy nieuwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, z wyszczególnieniem całkowitego wpływu na budżet oraz wydatków na refundację wnioskowanej technologii.

Tabela 65. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny, bez uwzględnienia RSS.

Rok analizy	Scenariusz		Wydatki inkrementalne
	Istniejący	Nowy	
Wydatki całkowite			
Rok 1	291 452 083 zł	330 302 103 zł	38 850 020 zł
Rok 2	299 222 239 zł	414 539 723 zł	115 317 485 zł
Wydatki na refundację wnioskowanej technologii (Reblozyl)			
Rok 1	22 221 346 zł	63 558 126 zł	41 336 780 zł
Rok 2	27 519 700 zł	163 880 016 zł	136 360 316 zł

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Reblozyl w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną

Reblozyl (Iuspatcept)

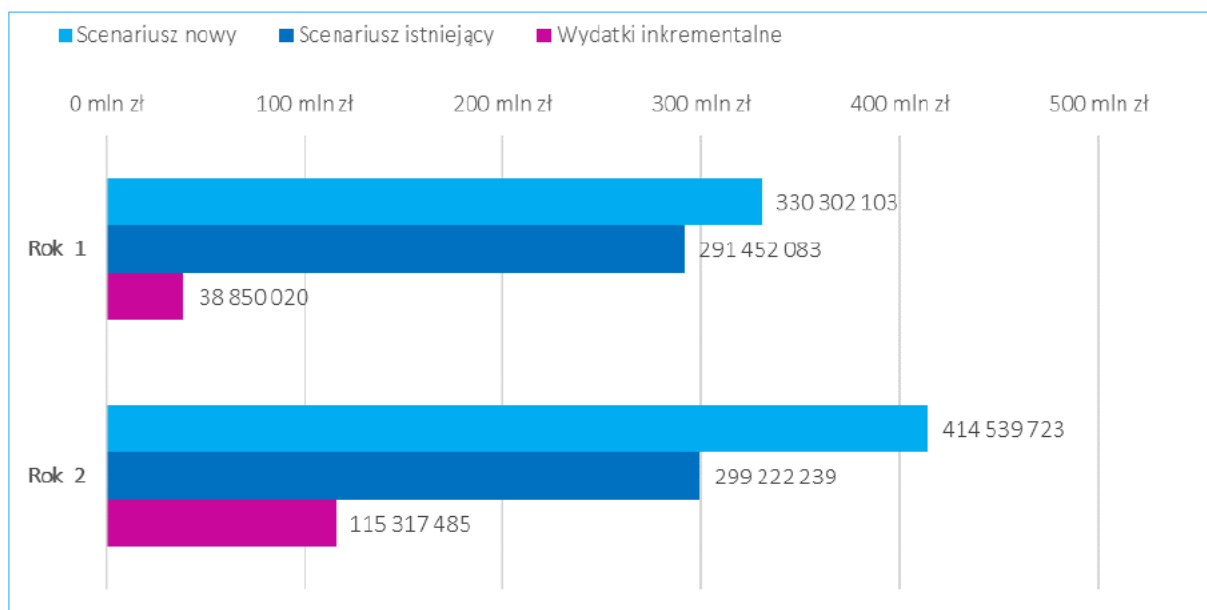
u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim

w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o **38,9 mln zł** oraz **115,3 mln zł** w pierwszych dwóch latach refundacji.

Prognozowana wartość refundacji luspaterceptu po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego wynosi kolejno **63,6 mln zł** i **163,9 mln zł** w pierwszych dwóch latach refundacji.

Wyniki analizy zobrazowano na poniższym wykresie.

Wykres 32. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny, bez uwzględnienia RSS.



Szczegółową strukturę prognozowanych wydatków w dwuletnim okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej, w podziale na wyróżnione kategorie kosztowe, przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 66. Zestawienie kosztów w podziale na kategorie, wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Rok 1			
Razem	330 302 103 zł	291 452 083 zł	38 850 020 zł
Koszty leków	100 636 163 zł	59 285 758 zł	41 350 405 zł
w tym Reblozyl	63 558 126 zł	22 221 346 zł	41 336 780 zł
Koszty podania leków	2 137 393 zł	1 676 052 zł	461 341 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	2 504 197 zł	2 547 912 zł	-43 715 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania	70 093 022 zł	71 281 929 zł	-1 188 907 zł
Koszty opieki końca życia	1 390 031 zł	1 407 886 zł	-17 855 zł

Reblozyl (luspatercept)

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

Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Koszty przetoczeń KKCz	153 541 296 zł	155 252 545 zł	-1 711 249 zł
Rok 2			
Razem	414 539 723 zł	299 222 239 zł	115 317 485 zł
Koszty leków	191 519 745 zł	67 636 463 zł	123 883 282 zł
w tym Reblozyl	163 880 016 zł	27 519 700 zł	136 360 316 zł
Koszty podania leków	3 243 223 zł	1 902 081 zł	1 341 142 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	2 480 087 zł	2 571 098 zł	-91 011 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania	67 542 217 zł	71 725 996 zł	-4 183 780 zł
Koszty opieki końca życia	1 467 606 zł	1 508 980 zł	-41 373 zł
Koszty przetoczeń KKCz	148 286 845 zł	153 877 620 zł	-5 590 775 zł

Główną składową wpływu na budżet stanowi refundacja wnioskowanej interwencji. Pozostałe składowe miały dużo mniejszy wpływ na wydatki inkrementalne.

11.3.3 Prognoza liczby leczonych i liczby zrefundowanych opakowań leku Reblozyl we wnioskowanym programie lekowym

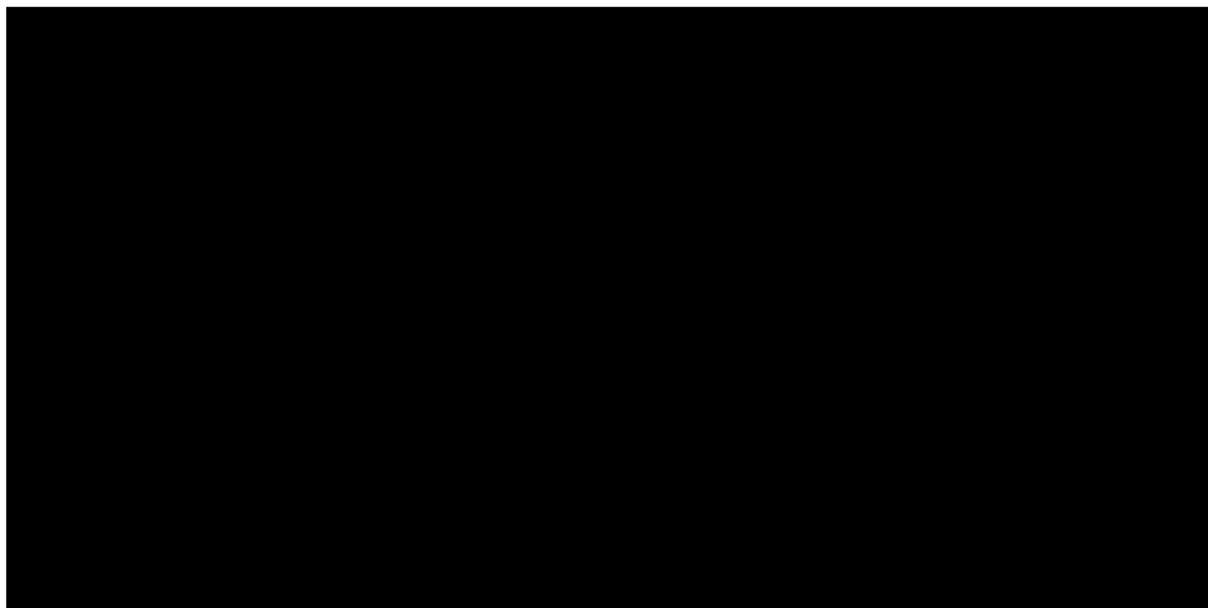
W kolejnej tabeli przedstawiono prognozy zużycia leku Reblozyl w scenariuszu nowym wariantu minimalnego, tj. liczbę nowo włączonych pacjentów do terapii lekiem Reblozyl, średnioroczną liczbę leczonych pacjentów oraz liczbę zrefundowanych opakowań leku Reblozyl (łącznie opakowań Reblozyl 25 mg i Reblozyl 75 mg).

Tabela 67. Prognoza zużycia produktu leczniczego Reblozyl w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).

Parametr	Rok 1	Rok 2
Liczba nowych pacjentów	■	■
Liczba rocznych pacjentoterapii	■	■
Liczba opakowań Reblozyl 1 fiol. a 25 mg	■	■
Liczba opakowań Reblozyl 1 fiol. a 75 mg	■	■

Wyniki zobrazowano na poniższym wykresie.

Wykres 33. Prognoza zużycia produktu leczniczego Reblozyl – wariant maksymalny, z RSS.



Prognozowana w wariantcie minimalnym liczba zrefundowanych opakowań produktu Reblozyl w pierwszych dwóch latach refundacji, dla obu prezentacji leku we wnioskowanym wskazaniu wynosi kolejno [redacted] opakowań.

11.4 Analiza wrażliwości

11.4.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariantcie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Reblozyl.

Tabela 68. Wyniki analizy wrażliwości – wariant z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz	Rok 1	Rok 2
Wydatki inkrementalne		
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]
AW: 1	[redacted]	[redacted]
AW: 2	[redacted]	[redacted]
AW: 3	[redacted]	[redacted]
AW: 4	[redacted]	[redacted]
AW: 5	[redacted]	[redacted]
AW: 6	[redacted]	[redacted]
AW: 7	[redacted]	[redacted]

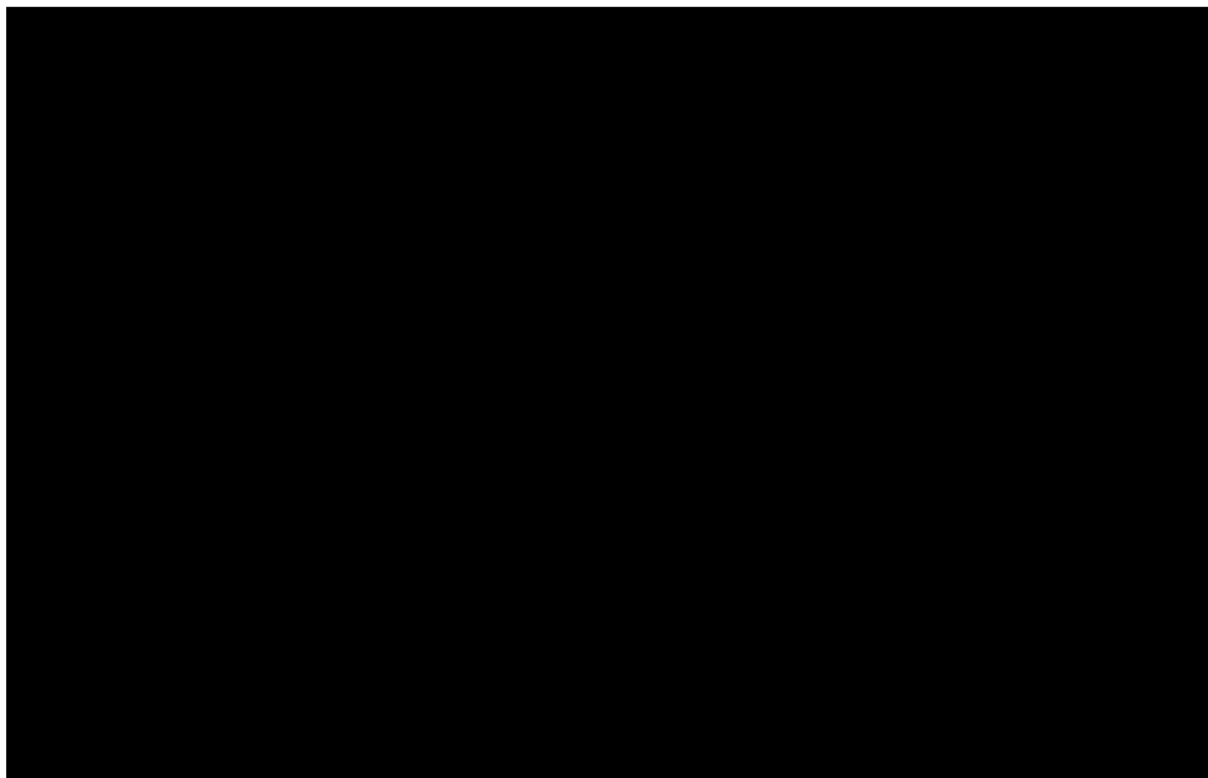
Reblozyl (luspaterecept)

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

Scenariusz	Rok 1	Rok 2
AW: 8		
AW: 9		
AW: 10		
AW: 11		
AW: 12		
Wydatki na lek Reblozyl		
Analiza podstawowa		
AW: 1		
AW: 2		
AW: 3		
AW: 4		
AW: 5		
AW: 6		
AW: 7		
AW: 8		
AW: 9		
AW: 10		
AW: 11		
AW: 12		

Na kolejnym wykresie przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariacie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka.

Wykres 34. Wyniki analizy wrażliwości, wariant z RSS.



Największą różnicę w stosunku do wariantu podstawowego analizy wpływu na budżet płatnika uzyskano w scenariuszu testującym zmianę masy ciała pacjentów o 10% (obniżenie wyniku inkrementalnego o 10,0% w Roku 1 oraz 18,0% w Roku 2) oraz przy nieuwzględnieniu korekty połowy cyklu, gdzie wynik inkrementalny uległ obniżeniu w dwóch latach kolejno o 5,3% i 8,3%. Z kolei największy wzrost wydatków odnotowano przy zmianie źródła danych o zapadalności na *PTOK 2020*.

11.4.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariantcie nieuwzględniającym instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Reblozyl.

Tabela 69. Wyniki analizy wrażliwości – wariant bez RSS.

Scenariusz	Rok 1	Rok 2
Wydatki inkrementalne		
Analiza podstawowa	34 889 721 zł	95 114 945 zł
AW: 1	34 716 861 zł	96 243 059 zł
AW: 2	35 062 582 zł	93 986 831 zł
AW: 3	35 014 181 zł	95 488 529 zł

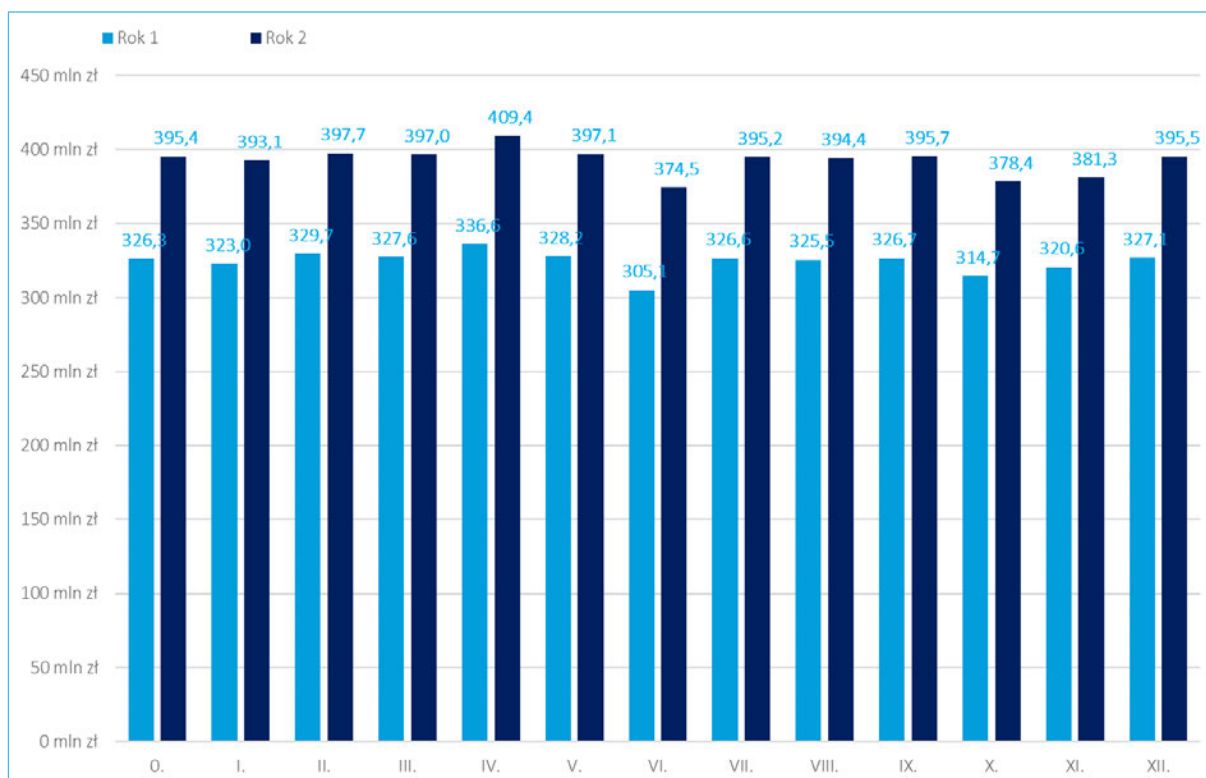
Reblozyl (luspatercept)

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

Scenariusz	Rok 1	Rok 2
AW: 4	36 866 441 zł	100 276 282 zł
AW: 5	35 001 959 zł	94 966 351 zł
AW: 6	35 089 787 zł	95 660 856 zł
AW: 7	34 921 183 zł	95 241 571 zł
AW: 8	34 822 084 zł	94 996 232 zł
AW: 9	35 050 113 zł	95 868 614 zł
AW: 10	33 821 358 zł	88 912 300 zł
AW: 11	31 407 244 zł	83 787 308 zł
AW: 12	34 949 849 zł	94 819 291 zł
Wydatki na lek Reblozyl		
Analiza podstawowa	34 862 717 zł	113 400 172 zł
AW: 1	34 862 717 zł	113 400 172 zł
AW: 2	34 862 717 zł	113 400 172 zł
AW: 3	34 862 717 zł	113 400 172 zł
AW: 4	36 824 987 zł	119 575 521 zł
AW: 5	34 862 717 zł	113 400 172 zł
AW: 6	34 862 717 zł	113 400 172 zł
AW: 7	34 895 767 zł	113 554 293 zł
AW: 8	34 794 819 zł	113 254 004 zł
AW: 9	35 025 426 zł	114 182 820 zł
AW: 10	34 266 241 zł	106 508 463 zł
AW: 11	31 376 445 zł	102 060 155 zł
AW: 12	34 823 140 zł	113 174 820 zł

Na kolejnym wykresie przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariantach uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka.

Wykres 35. Wyniki analizy wrażliwości, wariant bez RSS.



Analogicznie jak w wariancie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka największą różnicę wyników względem analizy podstawowej uzyskano w scenariuszu zakładającym obniżenie masy ciała pacjentów (-10,0% w Roku 1 i -11,9% w Roku 2), z kolei największy wzrost wyniku inkrementalnego otrzymano w scenariuszu przyjmującym zapadalność z *PTOK 2020* do oszacowania populacji docelowej.

12 Aspekty etyczne i społeczne

Finansowanie produktu leczniczego Reblozyl ze środków publicznych nie wymaga dodatkowych nakładów, związanych np. z potrzebą przeszkolenia personelu, pacjentów lub ich opiekunów, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd. Decyzja dotycząca finansowania produktu leczniczego Reblozyl ze środków publicznych nie oddziałuje w jakikolwiek sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, nie wiąże się również ze szczególnymi wymogami w stosunku do pacjenta. Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii (Tabela 70).

Tabela 70. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu leczniczego Reblozyl.

Kryterium	Ocena
czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie
czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Nie
czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna	Duża korzyść dla wąskiej grupy osób
czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	Nie
czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Tak, u pacjentów u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na ESA, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, bez pierścieniowatych syderoblastów
czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Nie
czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	Nie

13 Dyskusja i ograniczenia

Celem przeprowadzonej analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Reblozyl (luspatercept) w związku z rozszerzeniem wskazań w programie lekowym B.142 „Leczenie dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z towarzyszącą niedokrwistością zależną od transfuzji (ICD-10: D46.0, D46.1)” i objęciem refundacją chorych nieleczonych lekami stymulującymi erytropozę (ESA) oraz chorych, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na ESA, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, bez pierścieniowatych syderoblastów.

Analizę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono w horyzoncie dwuletnim obejmującym czas trwania wnioskowanej decyzji refundacyjnej. Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że

Reblozyl (luspatercept)

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

wprowadzenie wnioskowanej technologii spowoduje wzrost wydatków płatnika o [REDACTED] w Roku 2, przy założeniu zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka, który polega na obniżeniu ceny każdego zrefundowanego opakowania tego produktu leczniczego (mechanizm rabatowy).

Punktem wyjściowym do oszacowania populacji docelowej była liczebność populacji Polski w latach 2020-2024 oraz prognozy na dalsze lata wg Głównego Urzędu Statystycznego, na podstawie których przeprowadzono ekstrapolację na lata horyzontu czasowego analizy. Następnie na podstawie danych literaturowych oszacowano zapadalność oraz chorobowość na zespoły mielodysplastyczne w Polsce. Dane o zapadalności posłużyły do obliczenia liczby nowych pacjentów z niedokrwistością z powodu MDS, kwalifikujących się do leczenia ESA, natomiast na podstawie chorobowości określono liczebność pacjentów bez obecności pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia. Bazując na badaniu *Papaemanuil 2013* odrębnie oszacowano populację z obecnością oraz brakiem syderoblastów, po czym na podstawie publikacji *Mądry 2015* określono udziały pacjentów zależnych od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych oraz z ryzykiem bardzo niskim, niskim i średnim. Jako że obecnie produkt leczniczy Reblozyl jest refundowany 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 założono, że w przyjętym horyzoncie czasowym w tej podgrupie pacjentów nie będzie pacjentów oczekujących na leczenie, w związku z czym pacjenci będą rozpoczynali leczenie luspaterceptem po zakończeniu terapii w trakcie pierwszej linii leczenia niedokrwistości. Na tej podstawie oszacowano, że do pierwszej linii leczenia kwalifikować się będzie ok. [REDACTED] pacjentów rocznie w podgrupie MDS RS+ i ok. [REDACTED]. Z kolei w podgrupie pacjentów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia wynosi ok. [REDACTED] rocznie w podgrupie MDS RS+ oraz [REDACTED] Roku 2 w podgrupie MDS RS-.

Oszacowanie kosztów ponoszonych przez płatnika oraz ilość zużywanych w trakcie leczenia zasobów (leków, świadczeń opieki zdrowotnej) oparto na analizie kosztów wykonanej w ramach przeprowadzonej równoległej analizy ekonomicznej (*AE Reblozyl 2024*), co zapewnia spójność pomiędzy obliczeniami przeprowadzonymi w analizie wpływu na budżet oraz w analizie ekonomicznej.

Najważniejsze ograniczenia analizy wymieniono w kolejnych podpunktach.

Udziały stosowania luspaterceptu w populacji docelowej

Udziały luspaterceptu w scenariuszu nowym dla pierwszej linii leczenia podgrupie MDS RS+ przyjęto arbitralnie na poziomie ██████ w pierwszych dwóch latach horyzontu czasowego, z kolei w podgrupie MDS RS- zarówno w pierwszej jak i dalszych liniach leczenia udziały LUS przyjęto na poziomie ██████ rocznie. ██████

██████████ W przypadku pacjentów w podgrupie pacjentów bez obecności syderoblastów, niższe udziały w porównaniu z podgrupą pacjentów z obecnością syderoblastów wynikają ██████ ██████ (zob. AKL Reblozyl 2024) oraz ██████ ██████, 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). Należy jednak zaznaczyć, że prognozowane udziały zostały przedstawione w ramach badania ankietowego polskim ekspertom klinicznym, którzy zaakceptowali powyższe wartości.

Liczebność pacjentów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia

Liczebność populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia luspaterceptem w podgrupie MDS RS- oszacowano na podstawie oszacowanej chorobowości w Polsce, pomniejszonej o nowych pacjentów leczonych luspaterceptem w trakcie pierwszej linii leczenia, natomiast w podgrupie MDS RS+ przyjęto, że pacjenci rozpoczynający kolejną linię leczenia będą przechodzili bezpośrednio z pierwszej linii leczenia niedokrwistości z powodu zespołów mielodysplastycznych. Liczba pacjentów uwzględnionych w dalszych liniach leczenia bezpośrednio zależy od udziałów poszczególnych terapii w pierwszej linii leczenia niedokrwistości oraz oszacowania populacji docelowej leczonej w trakcie pierwszej linii leczenia, co może wpływać na niepewność oszacowania. Należy mieć jednak na uwadze, że zarówno udziały jak i oszacowanie populacji docelowej wykonano w oparciu o wstępne oszacowanie populacji przedstawione polskim ekspertom klinicznym, którzy zaakceptowali podstawowe założenia przyjęte w obliczeniach.

Czas leczenia i czas przeżycia całkowitego pacjentów bez obecności syderoblastów

W badaniu *COMMANDS* oraz *MEDALIST* nie były dostępne dane umożliwiające bezpośrednią estymację czasu leczenia i czasu przeżycia całkowitego pacjentów bez obecności syderoblastów. Z tego względu dane dla pierwszej linii leczenia MDS RS- obliczono na podstawie dostępnych danych dla populacji ITT oraz MDS RS+ ważąc je liczbami pacjentów w danej populacji w badaniu *COMMANDS*. W badaniu klinicznym dla luspaterceptu spośród 363 pacjentów, u 100 stwierdzono brak obecności syderoblastów, w związku z czym przyjęta metoda obliczeń w prawidłowy sposób oddaje wyniki dla podgrupy pacjentów MDS RS-. W przypadku obliczeń dla drugiej linii leczenia przyjęto założenie, że początkowa odpowiedź na leczenie zarówno u pacjentów z obecnością syderoblastów jak i z brakiem obecności syderoblastów jest jednakowa, natomiast prawdopodobieństwo zgonu pacjenta przyjęto analogicznie jak w ramieniu BSC, dla którego przyjęto krzywe parametryczne jak w modelu elektronicznym zaadaptowanym do polskich warunków na potrzeby równolegle przeprowadzonej analizy ekonomicznej *AE Reblozyl 2024*. Przyjętą krzywą estymowano na podstawie krzywych Kaplana-Meiera z badania *MEDALIST*, do których wspólnie dopasowano model parametryczny Weibulla, w związku z czym wykorzystana w analizie wpływu na budżet krzywa OS uwzględnia zarówno efektywność kliniczną luspaterceptu jak i BSC.

14 Wnioski końcowe

W chwili obecnej pacjenci z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim wcześniej nieleczeni czynnikami stymulującymi erytropoezę mogą otrzymać aktywne leczenie darbepoetyną alfa lub epoetyną alfa, przy czym w chwili sporządzania raportu dostępność na polskim rynku epoetyny alfa jest marginalna, co bezpośrednio ogranicza dostępne opcje terapeutyczne dla pacjentów. Z kolei pacjenci z brakiem obecności syderoblastów, niekwalifikujący się do leczenia czynnikami stymulującymi erytropoezę lub z niepowodzeniem takiego leczenia w chwili obecnej mogą otrzymać wyłącznie najlepszą opiekę wspomagającą, która w głównej mierze polega na przetoczeniu koncentratu krwinek czerwonych.

Odpowiedzią na wspomniane niezaspokojone potrzeby zdrowotne jest terapia luspaterceptem (produkt leczniczy Reblozyl), dla którego wykazano wysoką skuteczność leczenia pacjentów z niedokrwistością z powodu MDS. Leczenie luspaterceptem pozwoli na zredukowanie liczby przetoczeń koncentratu krwinek czerwonym, co wpłynie na obciążenie systemu zdrowia oraz poprawi jakość życia pacjentów.

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Reblozyl w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim, wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do stanu istniejącego o [REDAKTOWANE] zł w drugim roku obowiązywania decyzji refundacyjnej (wyniki z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka).

Analiza wariantów skrajnych oraz analiza wrażliwości potwierdziły względną stabilność uzyskanych wyników – w każdym z testowanych scenariuszy z uwzględnieniem RSS objęcie refundacją produktu Reblozyl we wnioskowanej populacji wiąże się z umiarkowanym wzrostem wydatków dla budżetu refundacyjnego NFZ.

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Reblozyl we wnioskowanym wskazaniu nie będzie nakładało dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielenia świadczeń zdrowotnych, jak również nie będzie wymagać dodatkowych nakładów związanych np. z potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych czy też zasad zmiany diagnostyki.

Wnioskowane objęcie refundacją produktu Reblozyl w programie leczenia dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z towarzyszącą niedokrwistością zależną od transfuzji pozwoli na rozszerzenie spektrum dostępnych terapii. Biorąc pod uwagę wyższą skuteczność schematu LUS nad komparatorami, przyczyni się do uzyskania w populacji docelowej dodatkowych korzyści zdrowotnych mierzonych w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość.

15 Załączniki

15.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa bieżące konsultacje projekt metodologiczny ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[MODELING]	modelowanie oszacowanie liczebności populacji założenia i opis metodyki obliczenia opis wyników i wniosków końcowych korekta i formatowanie tekstu
[CONSULTATION]	bieżące konsultacje ocena jakości raportu korekta i formatowanie tekstu
[OVERVIEW]	przegląd epidemiologii oszacowanie liczebności populacji

15.2 Wyniki analizy podstawowej (podgrupa RS+)

W poniższym podrozdziale przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet płatnika dla populacji pacjentów nieleczonych lekami stymulującymi erytropoezę (ESA) z obecnością syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę (ESA), lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (populacja RS+; tj. $\geq 15\%$ syderoblastów pierścieniowatych lub $\geq 5\%$ syderoblastów pierścieniowatych w przypadku obecności mutacji SF3B1).

15.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy podstawowej w wariantcie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, z wyszczególnieniem całkowitego wpływu na budżet oraz wydatków na refundację wnioskowanej technologii.

Tabela 71. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy z uwzględnieniem RSS (podgrupa RS+).

Rok analizy	Scenariusz		Wydatki inkrementalne
	Istniejący	Nowy	
Wydatki całkowite			
Rok 1	████████	████████	████████
Rok 2	████████	████████	████████
Wydatki na refundację wnioskowanej technologii (Reblozyl)			
Rok 1	████████	████████	████████
Rok 2	████████	████████	████████

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Reblozyl w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o ██████████ w pierwszych dwóch latach refundacji.

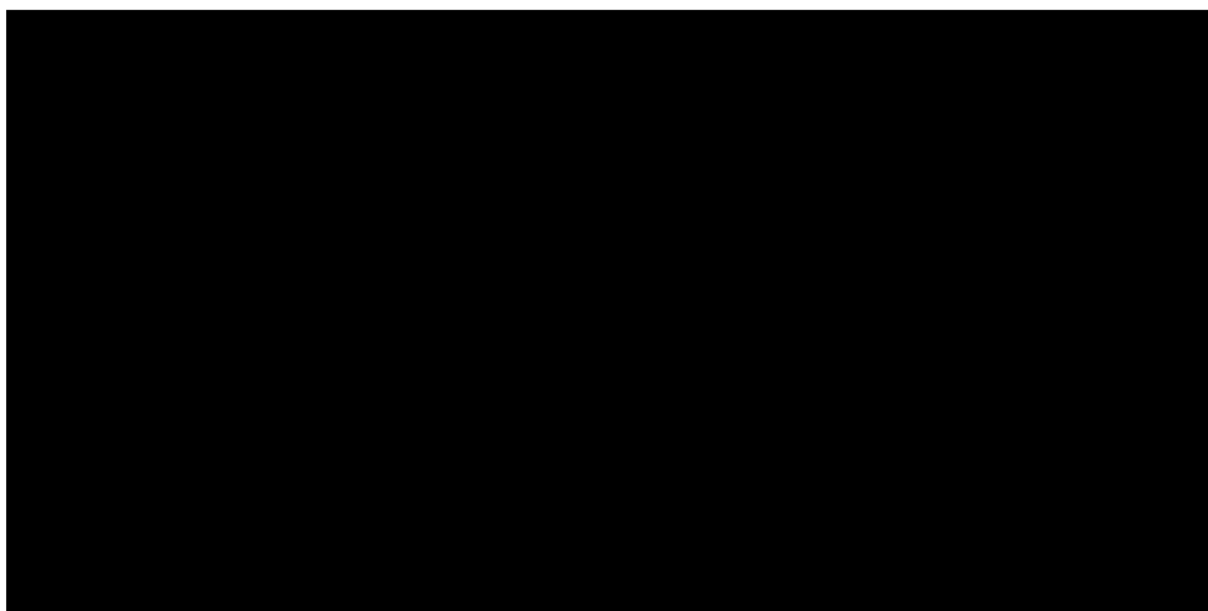
Prognozowana wartość refundacji luspaterceptu po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego wynosi kolejno ██████████ w pierwszych dwóch latach refundacji.

Wyniki analizy zobrazowano na poniższym wykresie.

Reblozyl (luspatercept)

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

Wykres 36. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS (podgrupa RS+).



Szczegółową strukturę prognozowanych wydatków w dwuletnim okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej, w podziale na wyróżnione kategorie kosztowe, przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 72. Zestawienie kosztów w podziale na kategorie, wariant podstawowy z uwzględnieniem RSS (podgrupa RS+).

Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Rok 1			
Razem	████████	████████	████████
Koszty leków	████████	████████	████████
w tym: Reblozyl	████████	████████	████████
Koszty podania leków	1 015 548 zł	886 140 zł	129 408 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	391 211 zł	388 450 zł	2 762 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania	14 650 731 zł	14 721 917 zł	-71 185 zł
Koszty opieki końca życia	267 740 zł	267 854 zł	-113 zł
Koszty przetoczeń KKCz	36 652 454 zł	36 782 317 zł	-129 863 zł
Rok 2			
Razem	████████	████████	████████
Koszty leków	████████	████████	████████
w tym: Reblozyl	████████	████████	████████
Koszty podania leków	1 438 614 zł	1 073 419 zł	365 194 zł

Reblozyl (luspatercept)

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

Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	456 275 zł	434 381 zł	21 893 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania	16 393 365 zł	17 260 632 zł	-867 267 zł
Koszty opieki końca życia	370 644 zł	371 716 zł	-1 072 zł
Koszty przetoczeń KKCz	42 710 707 zł	44 534 081 zł	-1 823 374 zł

Główną składową wpływu na budżet stanowi refundacja wnioskowanej interwencji. Pozostałe składowe miały dużo mniejszy wpływ na wydatki inkrementalne.

15.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy podstawowej w wariacie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, z wyszczególnieniem całkowitego wpływu na budżet oraz wydatków na refundację wnioskowanej technologii.

Tabela 73. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy bez uwzględnienia RSS (podgrupa RS+).

Rok analizy	Scenariusz		Wydatki inkrementalne
	Istniejący	Nowy	
Wydatki całkowite			
Rok 1	84 150 805 zł	101 311 711 zł	17 160 906 zł
Rok 2	100 524 972 zł	135 930 888 zł	35 405 916 zł
Wydatki na refundację wnioskowanej technologii (Reblozyl)			
Rok 1	22 221 346 zł	35 817 532 zł	13 596 186 zł
Rok 2	27 519 700 zł	72 338 498 zł	44 818 799 zł

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Reblozyl w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o **17,2 mln zł** oraz **35,4 mln zł** w pierwszych dwóch latach refundacji.

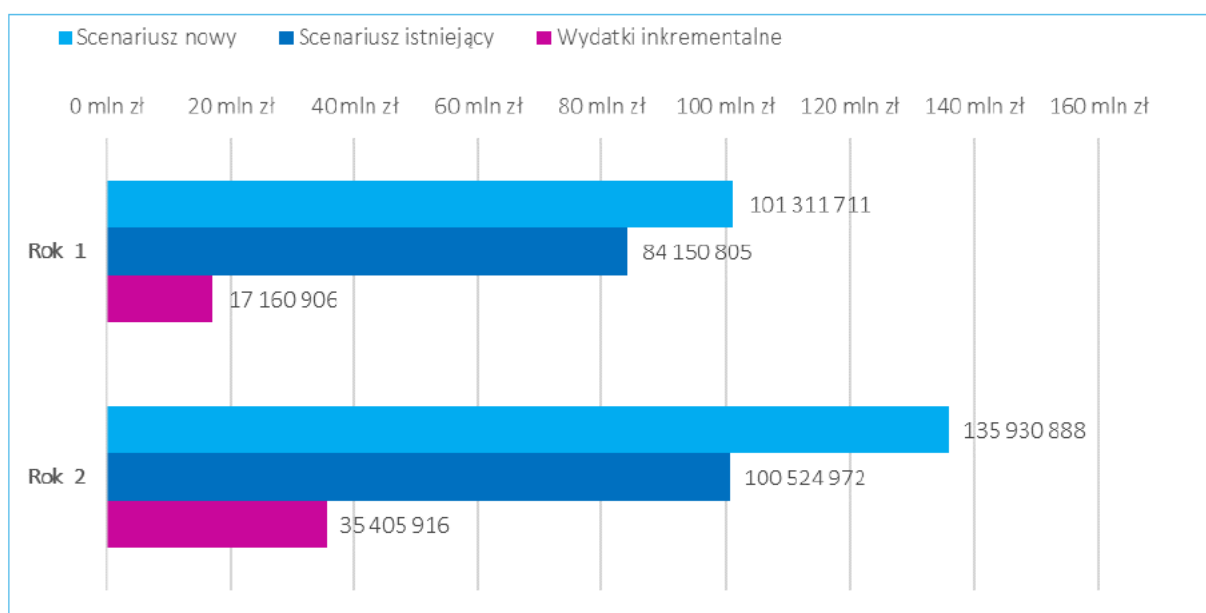
Prognozowana wartość refundacji luspaterceptu po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego wynosi kolejno **35,8 mln zł** i **72,3 mln zł** w pierwszych dwóch latach refundacji.

Wyniki analizy zobrazowano na poniższym wykresie.

Reblozyl (luspatercept)

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

Wykres 37. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS (podgrupa RS+).



Szczegółową strukturę prognozowanych wydatków w dwuletnim okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej, w podziale na wyróżnione kategorie kosztowe, przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 74. Zestawienie kosztów w podziale na kategorie, wariant podstawowy bez uwzględnienia RSS (podgrupa RS+).

Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Rok 1			
Razem	101 311 711 zł	84 150 805 zł	17 160 906 zł
Koszty leków	48 334 026 zł	31 104 128 zł	17 229 898 zł
w tym: Reblozyl	35 817 532 zł	22 221 346 zł	13 596 186 zł
Koszty podania leków	1 015 548 zł	886 140 zł	129 408 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	391 211 zł	388 450 zł	2 762 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania	14 650 731 zł	14 721 917 zł	-71 185 zł
Koszty opieki końca życia	267 740 zł	267 854 zł	-113 zł
Koszty przetoczeń KKCz	36 652 454 zł	36 782 317 zł	-129 863 zł
Rok 2			
Razem	135 930 888 zł	100 524 972 zł	35 405 916 zł
Koszty leków	74 561 284 zł	36 850 743 zł	37 710 541 zł
w tym: Reblozyl	72 338 498 zł	27 519 700 zł	44 818 799 zł

Reblozyl (luspatercept)

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

Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Koszty podania leków	1 438 614 zł	1 073 419 zł	365 194 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	456 275 zł	434 381 zł	21 893 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania	16 393 365 zł	17 260 632 zł	-867 267 zł
Koszty opieki końca życia	370 644 zł	371 716 zł	-1 072 zł
Koszty przetoczeń KKCz	42 710 707 zł	44 534 081 zł	-1 823 374 zł

Główną składową wpływu na budżet stanowi refundacja wnioskowanej interwencji. Pozostałe składowe miały dużo mniejszy wpływ na wydatki inkrementalne. Należy zaznaczyć, że wariant nieuwzględniający instrumentu dzielenia ryzyka został rozpatrzony dodatkowo i nie będzie miał realnego odzwierciedlenia w przypadku rozpoczęcia refundacji produktu leczniczego Reblozyl.

15.2.3 Prognoza liczby leczonych i liczby zrefundowanych opakowań leku Reblozyl we wnioskowanym programie lekowym

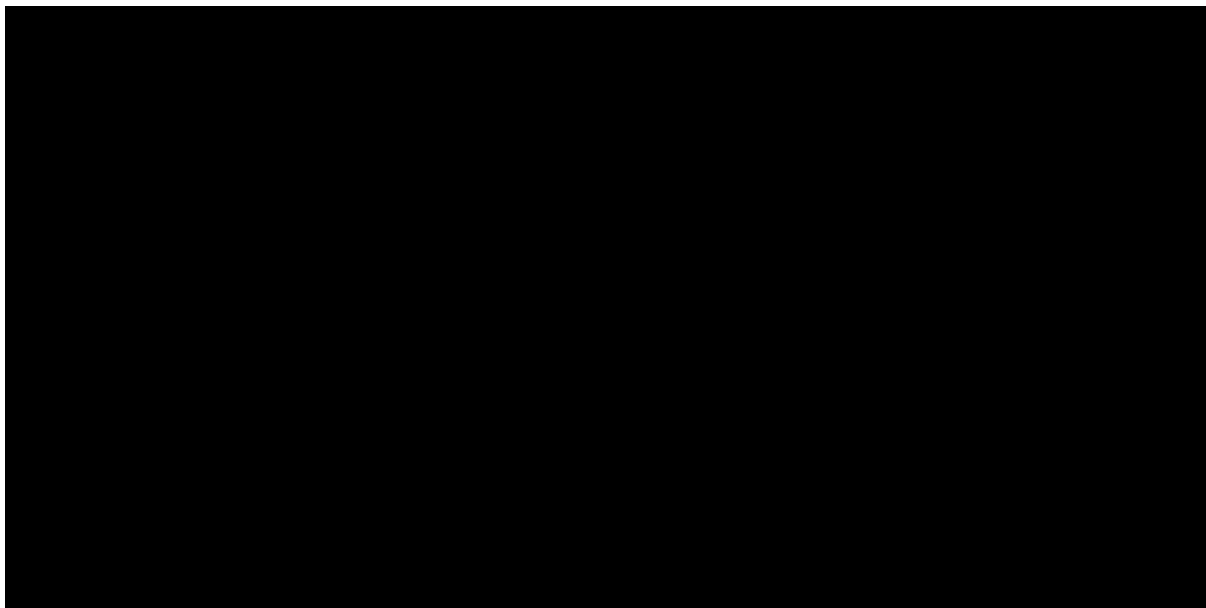
Tabela 57 przedstawia prognozy zużycia luspaterceptu w programie lekowym (w scenariuszu nowym), z wyszczególnieniem rocznej liczby pacjentów nowo włączonych do terapii lekiem Reblozyl, średniorocznej liczby leczonych oraz prognozowanej liczby zrefundowanych opakowań produktu Reblozyl w pierwszych dwóch latach refundacji.

Tabela 75. Prognoza zużycia produktu leczniczego Reblozyl w scenariuszu nowym (wariant podstawowy, podgrupa RS+).

Parametr	Rok 1	Rok 2
Liczba nowych pacjentów	■	■
Liczba rocznych pacjentoterapii	■	■
Liczba opakowań Reblozyl 1 fiol. a 25 mg	■	■
Liczba opakowań Reblozyl 1 fiol. a 75 mg	■	■

Wyniki zobrazowano na poniższym wykresie.

Wykres 38. Prognoza zużycia produktu leczniczego Reblozyl – wariant podstawowy, z RSS (podgrupa RS+).



Prognozowana w wariantcie podstawowym liczba zrefundowanych opakowań produktu Reblozyl (łącznie dla prezentacji Reblozyl 25 mg i Reblozyl 75 mg) wyniesie w pierwszym roku [REDACTED], natomiast w drugim roku refundacji – [REDACTED] opakowań.

15.3 Prognoza udziałów rynkowych i liczby leczonych pacjentów w scenariuszu nowym

Poniżej przedstawiono rozkład udziałów terapii w analizie podstawowej w przyjętym horyzoncie czasowym w scenariuszu nowym oraz liczby pacjentów leczonych w kolejnych cyklach.

Tabela 76. Udziały terapii stosowanych w leczeniu niedokrwistości – wariant podstawowy.

Cykl	Rok	luspatercept				epoetyna alfa		darbepoetyna alfa		BSC	
		MDS RS+ (1L)	MDS RS- (1L)	MDS RS+ (2L)	MDS RS- (2L)	MDS RS+ (1L)	MDS RS- (1L)	MDS RS+ (1L)	MDS RS- (1L)	MDS RS+ (2L)	MDS RS- (2L)
1	1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
5	2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
6	2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7	2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8	2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 77. Liczba pacjentów leczonych porównywanymi terapiami – wariant podstawowy.

Cykl	Rok	luspatercept				epoetyna alfa		darbepoetyna alfa		BSC	
		MDS RS+ (1L)	MDS RS- (1L)	MDS RS+ (2L)	MDS RS- (2L)	MDS RS+ (1L)	MDS RS- (1L)	MDS RS+ (1L)	MDS RS- (1L)	MDS RS+ (2L)	MDS RS- (2L)
1	1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Rebzołyl (luspatercept)

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

Cykl	Rok	luspatercept				epoetyna alfa		darbepoetyna alfa		BSC	
		MDS RS+ (1L)	MDS RS- (1L)	MDS RS+ (2L)	MDS RS- (2L)	MDS RS+ (1L)	MDS RS- (1L)	MDS RS+ (1L)	MDS RS- (1L)	MDS RS+ (2L)	MDS RS- (2L)
5	2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
6	2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7	2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8	2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Reblozyl (luspatercept)

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

15.4 Badanie ankietowe wśród polskich ekspertów klinicznych

15.4.1 Metodyka badania ankietowego

W celu dokładnego oszacowania populacji docelowej przeprowadzono badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych z dziedziny reumatologii. Do wybranych ekspertów klinicznych przesłano przygotowany do wypełnienia kwestionariusz w formie dokumentu elektronicznego z prośbą o wypełnienie. Szablon kwestionariusza wypełnionego przez ekspertów przedstawiono w Rozdziale 15.4.2.

W poniższej tabeli przedstawiono podstawowe dane ekspertów, którzy wzięli udział w przeprowadzonym badaniu ankietowym.

Tabela 78. Podstawowe dane ekspertów biorących udział w badaniu ankietowym.

Ekspert	Specjalizacja	Nazwa reprezentowanego ośrodka
Ekspert 1	Hematologia, choroby wewnętrzne, transplantologia	Specjalistyczny Szpital im. dra Alfreda Sokołowskiego w Wałbrzychu. ul. Sokołowskiego 4, 58-309 Wałbrzych
Ekspert 2	Hematologia, choroby wewnętrzne, transplantologia	Wojewódzki Szpital Zespolony im. L. Rydygiera w Toruniu, Świętego Józefa 53-59, 87-100 Toruń
Ekspert 3	Hematologia	Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie, I. Wojska Polskiego 37, 10-228 Olsztyn
Ekspert 4	Hematologia	Oddział Hematologii i Onkologii Hematologiczne, Katowicka 64, 45-061 Opole
Ekspert 5	Hematologia i choroby wewnętrzne	Klinika Hematologii. 93-510 Łódź, ul. Ciołkowskiego 2

W badaniu wzięło udział pięciu ekspertów klinicznych – lekarzy specjalizujących się w hematologii. Ankietowani eksperci odesłali wypełnione kwestionariusze z uzupełnionymi odpowiedziami na pytania, które zostały wykorzystane do oszacowania części parametrów epidemiologicznych oraz wpływu na budżet. Badanie przeprowadzono w lipcu 2024 r.

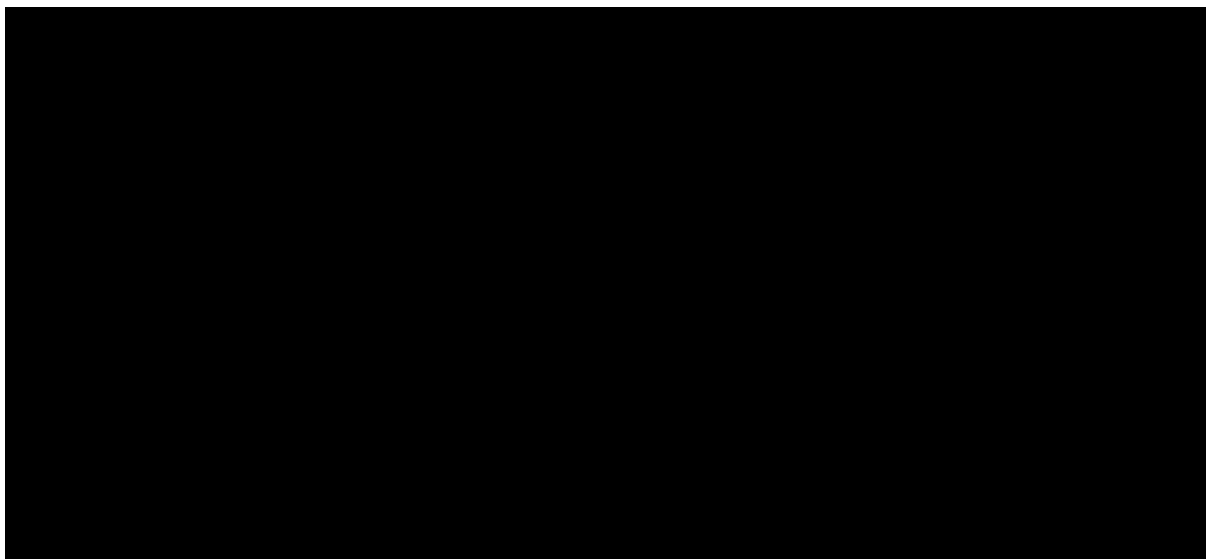
15.4.1 Wyniki badania ankietowego

W pierwszym pytaniu ekspertom klinicznym przedstawiono wstępne oszacowanie populacji docelowej pacjentów z wykorzystaniem zapadalności oraz chorobowości. Przedstawione oszacowanie zaprezentowano poniżej.

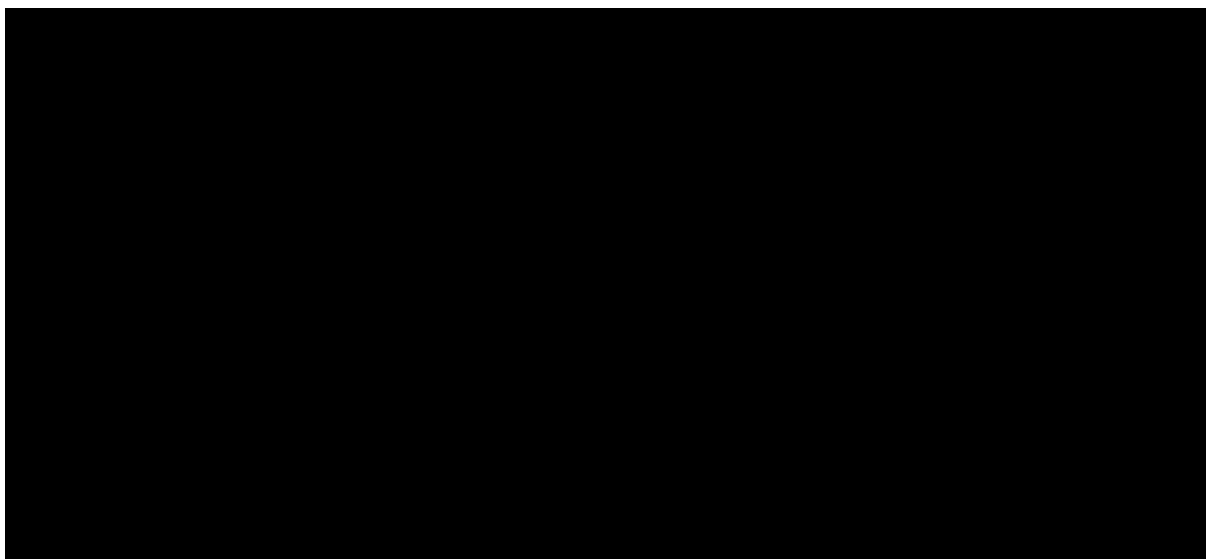
Reblozyl (luspatercept)

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

Wykres 39. Oszacowanie populacji docelowej wg zapadalności – badanie ankietowe.



Wykres 40. Oszacowanie populacji docelowej wg chorobowości – badanie ankietowe.



Następnie bazując na powyższych oszacowaniach przedstawiono prognozowane udziały luspaterceptu w poszczególnych wskazaniach oraz odpowiadające im liczby pacjentów na terapii w pierwszych dwóch latach rozważanego horyzontu czasowego (lata [redacted]). Wyniki przedstawione ekspertom klinicznym przedstawiono poniżej.

Reblozyl (luspatercept)

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

Tabela 79. Udziały oraz prognozowana liczba pacjentów rozpoczynających leczenie luspaterceptem – badanie ankietowe.

Wskazanie	Parametr	Rok 1	Rok 2
RS+ (1L)	Populacja docelowa	■	■
	udział LUS	■	■
	Leczeni LUS	■	■
RS- (1L)	Populacja docelowa	■	■
	udział LUS	■	■
	Leczeni LUS	■	■
RS- (2L)	Populacja docelowa	■	■
	udział LUS	■	■
	Leczeni LUS	■	■
RS+ (2L) Obecna ref. LUS	Populacja docelowa	■	■
	udział LUS	■	■
	Leczeni LUS	■	■

Dodatkowo zaprezentowano ankietowanym dodatkowe założenia związane z zastosowaniem przeszczepienia komórek krwiotwórczych (HSCT) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych, które określono na ■.

Ankietowani eksperci zatwierdzili przedstawione oszacowanie populacji docelowej oraz uznali za prawdopodobne prognozowane udziały stosowania luspaterceptu w poszczególnych wskazaniach. Eksperci kliniczni nie mieli również uwag w stosunku do pozostałych założeń.

15.4.2 Szablon kwestionariusza

Tabela 80. Szablon kwestionariusza w badaniu ankietowym.

--	--



Reblozyl (luspatercept)

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

Spis Tabel

Tabela 1. Obecne warunki finansowania produktu leczniczego Reblozyl (<i>MZ 18/09/2024</i>).	18
Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Reblozyl (<i>Iuspatercept</i>).	19
Tabela 3. Liczba ludności w Polsce w latach 2020-2060.	21
Tabela 4. Zapadalność na zespoły mielodysplastyczne w Polsce.	22
Tabela 5. Liczba nowych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi w Polsce.	22
Tabela 6. Odsetek pacjentów z obecnością pierścieniowatych syderoblastów.	23
Tabela 7. Klasyfikacja IPSS (<i>Dwilewicz-Trojaczek 2023, PALG 2022a</i>).	24
Tabela 8. Klasyfikacja R-IPSS (<i>Dwilewicz-Trojaczek 2023, PALG 2022a</i>).	25
Tabela 9. Liczba pacjentów z MDS o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim w latach 2026-2027.	25
Tabela 10. Oszacowanie populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia ESA.	26
Tabela 11. Oszacowanie liczebności populacji pacjentów niekwalifikujących się lub z niepowodzeniem leczenia ESA (podgrupa RS-).	27
Tabela 12. Udziały terapii stosowanych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu MDS – scenariusz istniejący.	31
Tabela 13. Udziały terapii stosowanych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu MDS – scenariusz nowy.	33
Tabela 14. Udziały schematów leczenia pacjentów – wariant minimalny.	33
Tabela 15. Udziały schematów leczenia pacjentów – wariant maksymalny.	34
Tabela 16. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym (badanie <i>COMMANDS</i>).	35
Tabela 17. Odpowiedź na leczenie MDS (<i>COMMANDS, MEDALIST</i>).	38
Tabela 18. Ocena dopasowania modeli parametrycznych dla TTD – pacjenci TI (populacja ITT).	40
Tabela 19. Ocena dopasowania modeli parametrycznych dla TTD – pacjenci TI (podgrupa RS+).	41
Tabela 20. Ocena dopasowania modeli parametrycznych dla przeżycia całkowitego – populacja ITT.	47
Tabela 21. Ocena dopasowania modeli parametrycznych dla przeżycia całkowitego – podgrupa RS+.	50
Tabela 22. Średnie ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej.	57
Tabela 23. Koszty jednostkowe opakowań leku Reblozyl.	57
Tabela 24. Ceny jednostkowe porównywanych interwencji.	58
Tabela 25. Ceny jednostkowe substancji stosowanych w ramach dalszych linii leczenia oraz leczenia wspomagającego.	58
Tabela 26. Średnie tygodniowe zużycie substancji czynnych.	60
Tabela 27. Koszty lekowe ponoszone w trakcie pierwszej linii leczenia niedokrwistości z powodu MDS.	60
Tabela 28. Koszty świadczeń związanych z podaniem substancji czynnych.	61
Tabela 29. Zestawienie stanów zdrowotnych w badaniu <i>COMMANDS</i> i <i>MEDALIST</i>	62

Tabela 30. Liczba jednostek KKCz i roczna częstość wykonywania przetoczeń KKCz w zależności od stanu zdrowia (na podst. <i>MEDALIST</i>).....	63
Tabela 31. Oszacowanie zużycia zasobów związanych z przetoczeniem KKCz w stanie TD.....	63
Tabela 32. Wycena świadczeń związanych z przetoczeniem KKCz.....	64
Tabela 33. Oszacowanie kosztu przetoczeń KKCz.....	64
Tabela 34. Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie ICT z powodu MDS (na podst. <i>Liu 2019</i>).....	65
Tabela 35. Dawkowanie i udziały leków stosowanych w leczeniu HrMDS i AML.....	66
Tabela 36. Koszt terapii HSCT (na podst. <i>statystyki.nfz.gov.pl</i>).....	66
Tabela 37. Koszt hospitalizacji pacjentów leczonych HSCT z powodu AML (<i>statystyki.nfz.gov.pl, NFZ 68/2024/DSOZ</i>).....	67
Tabela 38. Koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym B.142 (<i>NFZ 76/2024/DGL</i>).....	68
Tabela 39. Świadczenia związane z diagnostyką i monitorowaniem przebiegu choroby (<i>NFZ 57/2023/DSOZ</i>).....	68
Tabela 40. Świadczenia związane z diagnostyką i monitorowaniem przebiegu choroby (<i>statystyki.nfz.gov.pl, dane za 2023 rok</i>).....	69
Tabela 41. Koszty diagnostyki i monitorowania pacjentów w stanach TI, TD, HrMDS i AML.....	70
Tabela 42. Podział pacjentów leczonych ICT ze względu na dawkę w stanie TD.....	71
Tabela 43. Oszacowanie rocznej częstości zużycia zasobów w związku z terapią ICT w stanie TD.....	72
Tabela 44. Koszt monitorowania pacjentów w trakcie terapii chelatami żelaza.....	72
Tabela 45. Odsetki stosowania poszczególnych substancji leczniczych w ramach BSC (na podst. badania <i>COMMANDS</i>).....	73
Tabela 46. Dawkowanie leków w dalszych liniach leczenia.....	73
Tabela 47. Cykliczne koszty lekowe i koszty ich podania w ramach najlepszej opieki wspomagającej.....	73
Tabela 48. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3	74
Tabela 49. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w analizie (<i>statystyki.nfz.gov.pl dla 2023 r.</i>).....	74
Tabela 50. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	75
Tabela 51. Dane wejściowe przyjęte w wariancie podstawowym.....	76
Tabela 52. Zestawienie wariantów analizy wrażliwości.....	79
Tabela 53. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy z uwzględnieniem RSS.....	81
Tabela 54. Zestawienie kosztów w podziale na kategorie, wariant podstawowy z uwzględnieniem RSS.....	82
Tabela 55. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy bez uwzględnienia RSS.....	83
Tabela 56. Zestawienie kosztów w podziale na kategorie, wariant podstawowy bez uwzględnienia RSS.....	84
Tabela 57. Prognoza zużycia produktu leczniczego Reblozyl w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).....	85
Tabela 58. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny z uwzględnieniem RSS.....	86
Tabela 59. Zestawienie kosztów w podziale na kategorie, wariant minimalny z uwzględnieniem RSS.....	87
Tabela 60. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny, nieuwzględniający RSS.....	88

Tabela 61. Zestawienie kosztów w podziale na kategorie, wariant minimalny, bez uwzględnienia RSS.	89
Tabela 62. Prognoza zużycia produktu leczniczego Reblozyl w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).	90
Tabela 63. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny, z uwzględnieniem RSS.	91
Tabela 64. Zestawienie kosztów w podziale na kategorie, wariant podstawowy z uwzględnieniem RSS.	92
Tabela 65. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny, bez uwzględnienia RSS.	93
Tabela 66. Zestawienie kosztów w podziale na kategorie, wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.	94
Tabela 67. Prognoza zużycia produktu leczniczego Reblozyl w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).	95
Tabela 68. Wyniki analizy wrażliwości – wariant z uwzględnieniem RSS.	96
Tabela 69. Wyniki analizy wrażliwości – wariant bez RSS.	98
Tabela 70. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu leczniczego Reblozyl.	101
Tabela 71. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy z uwzględnieniem RSS (podgrupa RS+). ...	107
Tabela 72. Zestawienie kosztów w podziale na kategorie, wariant podstawowy z uwzględnieniem RSS (podgrupa RS+).	108
Tabela 73. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy bez uwzględnienia RSS (podgrupa RS+). ..	109
Tabela 74. Zestawienie kosztów w podziale na kategorie, wariant podstawowy bez uwzględnienia RSS (podgrupa RS+).	110
Tabela 75. Prognoza zużycia produktu leczniczego Reblozyl w scenariuszu nowym (wariant podstawowy, podgrupa RS+).	111
Tabela 76. Udziały terapii stosowanych w leczeniu niedokrwistości – wariant podstawowy.	113
Tabela 77. Liczba pacjentów leczonych porównywanymi terapiami – wariant podstawowy.	113
Tabela 78. Podstawowe dane ekspertów biorących udział w badaniu ankietowym.	115
Tabela 79. Udziały oraz prognozowana liczba pacjentów rozpoczynających leczenie luspaterceptem – badanie ankietowe.	117
Tabela 80. Szablon kwestionariusza w badaniu ankietowym.	118

Spis Wykresów

Wykres 1. Struktura modelu obliczeniowego produktu Reblozyl.	37
Wykres 2. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych KM dla TTD – pacjenci TI, ramię LUS (populacja ITT).	39
Wykres 3. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych KM dla TTD – pacjenci TI, ramię EPA (populacja ITT).	39
Wykres 4. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych KM dla TTD – pacjenci TI, ramię LUS (podgrupa RS+).	40
Wykres 5. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych KM dla TTD – pacjenci TI, ramię EPA (podgrupa RS+).	41
Wykres 6. Zestawienie krzywych TTD w populacjach ITT, RS+ i RS- (ramię LUS).	42
Wykres 7. Zestawienie krzywych TTD w populacjach ITT, RS+ i RS- (ramię EPA).	43
Wykres 8. Zestawienie krzywych TTD w populacjach ITT, RS+ i RS- (ramię DAR).	43
Wykres 9. Prawdopodobieństwa przejścia do stanów AML i HrMDS.	44
Wykres 10. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z odpowiedzią na leczenie – populacja ITT (luspatercept).	45
Wykres 11. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z odpowiedzią na leczenie – populacja ITT (epoetyna alfa).	46
Wykres 12. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie – populacja ITT (luspatercept).	46
Wykres 13. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie – populacja ITT (epoetyna alfa).	47
Wykres 14. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z odpowiedzią na leczenie – luspatercept (podgrupa RS+).	48
Wykres 15. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z odpowiedzią na leczenie – epoetyna alfa (podgrupa RS+).	49
Wykres 16. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie – luspatercept (podgrupa RS+).	49
Wykres 17. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie – epoetyna alfa (podgrupa RS+).	50
Wykres 18. Krzywe parametryczne dla OS u pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie – podgrupa RS- (LUS).	51
Wykres 19. Krzywe parametryczne dla OS u pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie – podgrupa RS- (EPA).	52
Wykres 20. Krzywe parametryczne dla OS u pacjentów z odpowiedzią na leczenie – podgrupa RS- (LUS).	52
Wykres 21. Krzywe parametryczne dla OS u pacjentów z odpowiedzią na leczenie – podgrupa RS- (EPA).	53
Wykres 22. Rozkład przeżycia całkowite pacjentów otrzymujących dalsze linie leczenia.	54

Wykres 23. Rozkład przebywania pacjentów w poszczególnych stanach zdrowotnych – dalsze leczenie (ramię LUS).	55
Wykres 24. Rozkład przebywania pacjentów w poszczególnych stanach zdrowotnych – dalsze leczenie (ramię BSC).	55
Wykres 25. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.	82
Wykres 26. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.....	84
Wykres 27. Prognoza zużycia produktu leczniczego Reblozyl – wariant podstawowy, z RSS.	86
Wykres 28. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny, z uwzględnieniem RSS.	87
Wykres 29. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny, nieuwzględniający RSS.....	89
Wykres 30. Prognoza zużycia produktu leczniczego Reblozyl – wariant minimalny, z RSS.	91
Wykres 31. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny, z uwzględnieniem RSS.	92
Wykres 32. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny, bez uwzględnienia RSS.	94
Wykres 33. Prognoza zużycia produktu leczniczego Reblozyl – wariant maksymalny, z RSS.....	96
Wykres 34. Wyniki analizy wrażliwości, wariant z RSS.	98
Wykres 35. Wyniki analizy wrażliwości, wariant bez RSS.	100
Wykres 36. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS (podgrupa RS+)..	108
Wykres 37. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS (podgrupa RS+).	110
Wykres 38. Prognoza zużycia produktu leczniczego Reblozyl – wariant podstawowy, z RSS (podgrupa RS+).	112
Wykres 39. Oszacowanie populacji docelowej wg zapadalności – badanie ankietowe.	116
Wykres 40. Oszacowanie populacji docelowej wg chorobowości – badanie ankietowe.	116

Piśmiennictwo

- AE Reblozyl 2021** Luspatercept (Reblozyl®) w leczeniu niedokrwistości w przebiegu zespołów mielodysplastycznych. Analiza Ekonomiczna. HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, 2021
- AE Reblozyl 2024** [REDACTED] i wsp. Reblozyl (luspatercept) u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim. Analiza ekonomiczna. Aestimo s.c. Kraków, 2024.
- AKL Reblozyl 2024** [REDACTED] 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.
- 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** Wytyczne 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/wytyczne-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** [REDACTED] 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 Reblozyl 2021** Luspatercept (Reblozyl®) w leczeniu niedokrwistości w przebiegu zespołów mielodysplastycznych. Analiza wpływu na budżet. HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, 2021
- Buccisano 2016** Buccisano F, Piccioni AL, Nobile C, Criscuolo M, Niscola P, Tatarelli C, Fianchi L, Villivà N, Neri B, Carmosino I, Gumenyuk S, Mancini S, Voso MT, Maurillo L, Breccia M, Zini G, Venditti A, Fenu S, Spiriti MA, Latagliata R; GROM (Gruppo Romano Mielodisplasie). Real-life use of erythropoiesis-stimulating agents in myelodysplastic syndromes: a "Gruppo Romano Mielodisplasie (GROM)" multicenter study. *Ann Hematol.* 2016 Jun;95(7):1059-65. doi: 10.1007/s00277-016-2667-1. Epub 2016 Apr 19. PMID: 27091349.
- Budziszewska 2017** Budziszewska B., Więckowska B., Marańda E., Mikołajczyk T., Dągiel J., Jędrzejczak W. Zachorowalność i chorobowość na nowotwory układu krwiotwórczego w Polsce (2009–2015) określone na podstawie analizy danych Narodowego Funduszu Zdrowia wykorzystanych w projekcie „Mapy potrzeb zdrowotnych — baza analiz systemowych i wdrożeniowych. *Hematologia* 2017, tom 8, nr 2, 89–104. DOI: 10.5603/Hem.2017.0013.
- 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
- 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.

DGL 28/08/2024 Komunikat DGL z dnia 28-08-2024 r. dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2024 r. opublikowany w związku z: § 31 Zarządzenia Prezesa Funduszu nr 175/2023/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe oraz § 30 Zarządzenia Prezesa Funduszu nr 10/2024/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia

Drozd-Sokołowska 2016 Drozd-Sokołowska JE, Mądry K, Waszczuk-Gajda A, Żóttak T, Sikorska A, Mital A, Wajs J, Semeńczuk G, Szmigielska-Kapłon A, Szczepańska M, Wasilewska E, Szwedek P, Hołojda J, Wątek M, Stella-Hołowiecka B, Soroka-Wojtaszko M, Homenda W, Polak M, Guzicka-Kazimierska R, Porowska A, Wiktor-Jędrzejczak W, Dwilewicz-Trojaczek J. Are myelodysplastic syndromes underdiagnosed in Poland? A report by the Polish Adult Leukaemia Group. Eur J Haematol. 2017 Feb;98(2):154-159. doi: 10.1111/ejh.12814. Epub 2016 Nov 1. PMID: 27699872.

Dwilewicz-Trojaczek 2023 Dwilewicz-Trojaczek J, Mądry K. F. Nowotwory mieloproliferacyjne i mielodysplastyczne. 11. Zespoły (nowotwory) mielodysplastyczne. W: Interna Szczeklika 2023. Andrzej Szczekliki Piotr Gajewski.

Fenaux 2020 Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, Garcia-Manero G, Buckstein R, Santini V, Díez-Campelo M, Finelli C, Cazzola M, Ilhan O, Sekeres MA, Falantes JF, Arrizabalaga B, Salvi F, Giai V, Vyas P, Bowen D, Selleslag D, DeZern AE, Jurcic JG, Germing U, Götze KS, Quesnel B, Beyne-Rauzy O, Cluzeau T, Voso MT, Mazure D, Vellenga E, Greenberg PL, Hellström-Lindberg E, Zeidan AM, Adès L, Verma A, Savona MR, Laadem A, Benzohra A, Zhang J, Rampersad A, Dunshee DR, Linde PG, Sherman ML, Komrokji RS, List AF. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. N Engl J Med. 2020 Jan 9;382(2):140-151. doi: 10.1056/NEJMoa1908892. PMID: 31914241.

Gangat 2015 Gangat N, Wolanskyj AP. Anemia of chronic disease. Semin Hematol. 2015;52(4):261-266. doi: 10.1053/j.seminhematol.2015.07.003.

Prognoza ludności rezydującej dla Polski na lata 2023-2060 (poziom - powiaty)

GUS 2023 Dostęp on-line: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosc/prognoza-ludnosc-rezydujacej-dla-polski-na-lata-2023-2060-poziom-powiaty,12,1.html>

Data ostatniego dostępu: 02.08.2024 r.

GUS 2023a Rocznik Demograficzny 2023

- Dostęp on-line: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2023,3,17.html>
Data ostatniego dostępu: 02.08.2024 r.
- 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.
- GUS 2024a** <https://stat.gov.pl/podstawowe-dane/>
Data ostatniego dostępu: 23.08.2024 r.
- Kattamis 2020** Kattamis A, Forni GL, Aydinok Y, Viprakasit V. Changing patterns in the epidemiology of β -thalassemia. *Eur J Haematol.* 2020;105(1):16-24. doi: 10.1111/ejh.13512.
- Lauritsen 2023** Lauritsen J, Houliand KC, Klausen TW, Vestergaard H, Hasselbalch HC. Chronic Myeloproliferative Neoplasms: 2023 Update on Diagnosis, Risk Stratification, and Treatment. *Blood.* 2023;142(4):367-376. doi: 10.1182/blood.2023017812.
- Mądry 2015** Mądry K, Machowicz R, Waszczuk-Gajda A, Drozd-Sokołowska J, Hołowiecka BS, Wiater E, Mital A, Obara A, Szmiągowska-Kapłon A, Kołkowska-Leśniak A, Sikorska A, Subocz E, Mendrek W, Szczepańska M, Biedroń M, Jachalska A, Wasilewska E, Wojciechowska M, Guzicka-Kazimierczak R, Kopacz A, Katinas K, Kruger W, Dawidowska A, Salamańczuk Z, Zawirska D, Świdarska A, Jędrzejczak WW, Dwilewicz-Trojaczek J. Demographic, Hematologic, and Clinical Features of Myelodysplastic Syndrome Patients: Results from the First Polish Myelodysplastic Syndrome Registry. *Acta Haematol.* 2015;134(2):125-34. doi: 10.1159/000375149. Epub 2015 Apr 24. PMID: 25925777.
- MZ 18/09/2024** Obwieszczenie z dnia 18 września 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 października 2024 roku.
- 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 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
- 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 wysokospecjalistyczne
- 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 programu lekowego
- PALG 2022a** Mądry K, Drozd-Sokołowska J, Lis K, Budziszewska BK, Pogłódek B, Machowicz R, Subocz E, Wiśniewska-Piąty K, Wróbel T, Zaucha JM, Zarzycka E, Haus O, Karakulska-Prystupiak E, Gil L, Butrym A, Tomaszewska A, Basak GW, Waszczuk-Gajda A, Pluta A, Szwedzik P, Jarmuż-Szymczak M, Rytel J, Dwilewicz-Trojaczek J. Diagnosis of myelodysplastic syndrome in Poland: the Polish Adult Leukemia Group (PALG) 2021 recommendations. *Acta Haematologica Polonica* 2022; 63(1):3-18.

- Papaemmanuil 2013** Papaemmanuil, E., Gerstung, M., Malcovati, L., Tauro, S., Gundem, G., ... Van Loo, P. (2013). Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood*, 122(22), 3616–3627. doi:10.1182/blood-2013-08-518886
- 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** Prochorec-Sobieszek M., Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu krwiotwórczego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2021 rok.
Dostęp on-line: <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>
Data ostatniego dostępu: 04.09.2024 r.
- Steensma 2006** Steensma DP, Bennett JM. The myelodysplastic syndromes: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2006 Jan;81(1):104-30. doi: 10.4065/81.1.104. PMID: 16438486.
- Turowski 2013** Turowski P, Uhrynowska M, Brojer E. Talasemie — patofizjologia, podstawy molekularne i diagnostyka. *Hematologia* 2013; 4, 3: 239–256. DOI: 10.5603/Hematologia.2013.0036
- 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/zarządzenia-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.