



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Reblozyl (Iuspatercept)
we wskazaniu:
niedokrwistość zależna od transfuzji
z powodu zespołów mielodysplastycznych
0018a/2020**

Opracowanie analityczne

Załącznik nr. 0018a do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2020
Data ukończenia: 19.02.2021

Wykaz wybranych skrótów

AA	Niedokrwistość aplastyczna (ang. <i>anemia aplastica</i>)
allo-HCT	Allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych (ang. <i>allogeneic hematopoietic cell transplantation</i>)
AML	Ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myeloid leukemia</i>)
ANC	Całkowita ilość neutrofilii (ang. <i>absolute neutrophil count</i>)
BSC	Najlepsza terapia podtrzymująca (ang. <i>best supportive care</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DALY	Lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. <i>disability adjusted life-years</i>)
ECOG	Skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
eGRF	szacowany stopień filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)
EMA	European Medicine Agency (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	Raport EMA (ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
EPO	Erytropoetyna
ESA	Czynnik stymulujący erytropoezę (ang. <i>erythropoiesis stimulation agent</i>)
FAB classification	Klasyfikacja francusko-amerykańsko-brytyjska (ang. <i>French-American-British</i>)
GBD	Globalne obciążenie chorobami (ang. <i>Global Burden of Disease</i>)
G-CSF	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>granulocyte-colony stimulating factor</i>)
GM-CSF	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (ang. <i>granulocyte macrophage-colony stimulating factor</i>)
Hb	Hemoglobina
HMA	Leki hypometylujące (ang. <i>hypomethylating agents</i>)
HR	Ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. <i>Health-related quality of life</i>)
ICD-10	Dziesiąta wersja Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICD-11	Jedenasta wersja Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICF	Formularz świadomej zgody (ang. <i>Informed Consent Form</i>)
IPSS	Międzynarodowy Punktowy System Rokowniczy (ang. <i>International Prognostic Scoring System</i>),
IPSS-R	Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny (ang. <i>Revised International Prognostic Scoring System</i>)
ITT	Populacja z zamiarem leczenia, bez wykluczeń (ang. <i>Intention To Treat population</i>)
KKCz	Koncentrat krwinek czerwonych
LUS	Luspatercept
MDS	Zespoły mielodysplastyczne (ang. <i>myelodysplastic syndromes</i>)
MDS-EB	MDS z nadmiarem blastów (ang. <i>MDS with excess of blasts</i>)
MDSMLD	MDS z wieloliniową dysplazją (ang. <i>MDS with multilineage dysplasia</i>)
MDS-SLD	Dysplazja jednej linii komórkowej w MDS (ang. <i>MDS with single lineage dysplasia</i>)
MDS-SLDRS	MDS z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (ang. <i>MDS-MLD with ring sideroblasts</i>)
mITT	Populacja ITT z dodatkowymi wykluczeniami (ang. <i>Modified Intent To Treat population</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia

NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PNH	Komórki nocnej napadowej hemoglobinurii (ang. <i>paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i>)
PLC	Placebo
PLN/zł	Polski złoty
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RAEB	Niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów (ang. <i>refractory anemia with excess of blasts</i>)
RARS	Niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (ang. <i>refractory anemia with ring sideroblasts</i>)
RBC	Erytrocyty/krwinki czerwone (ang. <i>red blood cells</i>)
RBC – TI	Niezależność od transfuzji czerwonych krwinek (ang. <i>red blood cell transfusion independence</i>)
RCMD	Cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją (ang. <i>refractory cytopenia with multilineage dysplasia</i>)
RCMD-RS	Cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (ang. <i>refractory cytopenia with multilineage dysplasia and ringed sideroblasts</i>)
RCT	Randomizowane kontrolowane badania kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RCUD	Cytopenia oporna na leczenie z jednoliniową dysplazją (ang. <i>refractory cytopenia with unilineage dysplasia</i>)
RDTL	Ratunkowy Dostęp Technologii Lekowych
rHuEPO	Rekombinowana ludzka erytropoetyna (ang. <i>recombinant human EPO</i>)
tMDS	<i>Therapy-related MDS</i>
UE	Unia Europejska
ULN	Górna granica normy (ang. <i>upper limit of normal</i>)
SLD	Dysplazja jednej linii komórkowej (ang. <i>single lineage dysplasia</i>)
SLD-RS	Dysplazja jednej linii komórkowej i obecność pierścieniowatych syderoblastów (ang. <i>myelodysplastic syndrome with multilineage dysplasia with ring sideroblasts</i>)
TGF-β	Transformujący czynnik wzrostu-β
WBC	Liczba białych krwinek
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WPSS	<i>WHO classification-based Prognostic Scoring System</i>
YLLs	Utracone lata życia (ang. <i>Years of Life Lost</i>)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	2
Spis treści	4
1. Kluczowe informacje/podsumowanie	6
2. Przedmiot analizy	13
3. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	15
3.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego	15
3.1.1. Informacje ogólne	15
3.1.2. Kryteria populacji docelowej.....	18
3.1.3. Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)	20
3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej	21
3.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT.....	27
3.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.....	28
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych wymienionych w obwieszczeniu MZ.....	29
3.4.2. Dostępność opcji finansowania nieuwzględnionych w obwieszczeniu MZ.....	29
3.5. Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	29
4. Wielkość populacji docelowej	31
4.1. Szacowanie wielkości populacji	31
4.2. Podsumowanie szacowania liczebności populacji	31
5. Jakość dowodów naukowych.....	32
5.1. Opis badań rejestracyjnych leku	32
5.1.1. Opis komparatora	38
5.1.2. Punkty końcowe	39
5.1.3. Ocena jakości badania	39
5.1.4. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	41
5.1.5. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	41
5.2. Podsumowanie jakości materiału dowodowego	41
6. Ocena siły interwencji.....	42
6.1. Ocena skuteczności klinicznej	42
6.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania.....	47
6.3. Podsumowanie siły interwencji	48
7. Ocena farmakoekonomiczna	49
7.1. Dane wejściowe do modelu i założenia	49
7.1.1. Analiza kliniczna	49
7.1.2. Analiza ekonomiczna.....	49
7.2. Oszacowanie kosztów terapii i komparatora	49
7.3. Wyniki modelu farmakoekonomicznego	53
7.3.1. Analiza kliniczna	53

7.3.2.	Analiza ekonomiczna.....	53
7.4.	Przegląd opublikowanych analiz HTA	53
7.5.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	53
7.6.	Dyskusja analiz farmakoekonomicznych	54
8.	Ocena niepewności wnioskowania	55
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego.....	55
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)	55
8.3.	Niepewność założeń modelu ekonomicznego.....	55
8.4.	Niepewności związane z modelowaniem	55
8.5.	Niepewność dodatkowych danych.....	55
9.	Wnioski.....	56
9.1.	Jakość materiału dowodowego.....	56
9.2.	Siła interwencji	56
9.3.	Analiza farmakoekonomiczna	56
9.4.	Niepewności wnioskowania	57
10.	Piśmiennictwo	58
11.	Załączniki	60
11.1.	Fragmety raportu EPAR.....	60
11.2.	Cennik technologii lekowych.....	63
11.3.	Strategie wyszukiwania analiz farmakoekonomicznych	64
11.4.	Diagram selekcji analiz farmakoekonomicznych	64
11.5.	Założenia do określenia populacji docelowej oraz wskaźników oceny efektywności terapii i oczekiwanych korzyści zdrowotnych	64

1. Kluczowe informacje/podsumowanie

1. Przedstawienie informacji o produkcie leczniczym:

- Produkt leczniczy Reblozyl, którego substancją czynną jest luspatercept, wskazany jest do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów, z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych (ang. myelodysplastic syndromes, MDS) o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia. Reblozyl jest również wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji związaną z beta talasemią.
- Lek Reblozyl 22 sierpnia 2014 r. został uznany za „lek sierocy” (lek stosowany w rzadkich chorobach)¹, natomiast 25 czerwca 2020 r.² dostał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie UE.
- Kod ATC: B03XA06 - leki przeciw niedokrwistości, inne leki przeciw niedokrwistości³.
- Reblozyl przyjmowany jest jako terapia ciągła i podawany jest podskórnym raz na 3 tygodnie dawką dobraną indywidualnie z przedziału od 0,8 mg/kg do 1,75mg/kg. Stosowanie produktu leczniczego należy przerwać, jeżeli u pacjenta nie nastąpi zmniejszenie zależności od transfuzji po 9 tygodniach leczenia (3 dawkach) przy maksymalnym poziomie dawki, jeżeli nie stwierdzono innych przyczyn wyjaśniających niepowodzenie odpowiedzi (np. krwawienie, zabieg chirurgiczny, inne choroby współistniejące) lub w przypadku wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.

2. Zdefiniowanie stanu klinicznego (oceniane wskazanie) przyjęte w opracowaniu.

- Zespoły mielodysplastyczne (ang. myelodysplastic syndromes, MDS) klasyfikowane są:
 - według ICD-10⁴ jako D.46 (zespoły mielodysplastyczne),
 - według ICD-11⁵ jako
 - 2A30 (ang. *refractory anaemia*);
 - 2A31 (ang. *refractory neutropaenia*);
 - 2A32 (ang. *refractory thrombocytopenia*);
 - 2A33 (ang. *refractory anaemia with ring sideroblasts*);
 - 2A34 (ang. *refractory cytopenia with multi-lineage dysplasia*);
 - 2A35 (ang. *refractory anaemia with excess of blasts*);
 - 2A36 (ang. *myelodysplastic syndrome with isolated del(5q)*);
 - 2A37 (ang. *myelodysplastic syndrome, unclassifiable*);
 - 2A38 (ang. *refractory cytopenia of childhood*);
 - 2A60.20 (ang. *therapy related acute myeloid leukaemia or myelodysplastic syndrome*);
 - 2A3Y (ang. *other specified myelodysplastic syndromes*);
 - 2A3Z (ang. *Myelodysplastic syndromes, unspecified*).
- Stanowią zróżnicowaną grupę zaburzeń hematologicznych, w których produkowana jest niewystarczająca liczba dojrzałych komórek krwi, szpik kostny funkcjonuje w sposób nieprawidłowy. Zarówno białe krwinki, czerwone krwinki, jak i płytki krwi mogą być objęte MDS, co może skutkować niedokrwistością i zwiększonym ryzykiem krwawienia oraz infekcji. Zespoły mielodysplastyczne związane są ze zwiększonym ryzykiem transformacji do ostrej białaczki szpikowej (ang. acute myeloid leukemia, AML) u ok. 30%.^{6,7} Obraz kliniczny MDS jest niejednorodny i różni się w zależności od podtypu i ciężkości

¹ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/reblozyl> [data dostępu: 08.01.2021]

² <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/reblozyl/authorisation-details-section> [data dostępu: 08.01.2021]

³ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 08.01.2021]

⁴ <https://www.icd10.pl/> [data dostępu: 08.02.2021]

⁵ <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2f%2fid%2fentity%2f1147802348> [data dostępu: 08.02.2021]

⁶ R Edlin, et al. "Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome, chronic myelomonocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia." Health technology assessment (Winchester, England) vol. 14 Suppl 1 (2010): 69-74.

⁷PTOK 2020, 1.9. Zespoły mielodysplastyczne

http://onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/zalaczenia_PTOK_tom2_1.9.Zespoly_mielodysplastyczne_200520.pdf [data dostępu: 14.01.2021]

cytopenii. Niedokrwistość występuje w 80–85% przypadków. Wielu pacjentów staje się zależnych od transfuzji.

3. Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej:

- Częstość zachorowań szacuje się na 4 przypadki/100 tys. osób/rok. U osób powyżej 60. roku życia częstość zachorowań wzrasta do 7-35/100 tys./rok i dalej zwiększa się wraz z wiekiem. Mediana wieku zachorowań wynosi 71 lat według rejestru polskiego i 74 lata według rejestru europejskiego. Szacuje się, że w Europie należy spodziewać się 25 tys. nowych zachorowań rocznie. Na MDS dwukrotnie częściej chorują mężczyźni niż kobiety.^{8,9}
- Zgodnie z przygotowanym przez Instytut Miar Zdrowia i Ewaluacji raportem dot. globalnego obciążenia chorobami (ang. Global Burden of Disease, GBD) w 2019 r. waga niesprawności dla zespołów mielodysplastycznych, mieloproliferacyjnych oraz nowotworów krwiotwórczych zostały oszacowane i wynoszą 0,049.

Tabela 1. Waga niesprawności dla zespołów mielodysplastycznych, mieloproliferacyjnych oraz nowotworów krwiotwórczych wg GBD 2019 (0 – pełne zdrowie, 1 – zgon)

Faza i typ choroby	Średnia waga niesprawności (95% CI)
<i>Myelodysplastic, myeloproliferative, and other hematopoietic neoplasms</i>	0.049 (0.031-0.072)

Źródło: GBD 2019.

- Przyjmując, że jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (HRQoL) jest odwrotnością wagi niesprawności stanu zdrowia, użyteczność dla zespołów mielodysplastycznych, mieloproliferacyjnych oraz nowotworów krwiotwórczych może wynosić 0,951.
- Według danych Global Burden of Disease (GBD) z 2019 r. wskaźniki dla zespołów mielodysplastycznych, mieloproliferacyjnych oraz nowotworów krwiotwórczych w Polsce wynoszą:
 - Utracone lata życia (ang. Years of Life Lost, YLLs), współczynnik (ang. rate) na 100 tys.:
 - Ogółem: 36,83,
 - Kobiety: 33,94,
 - Mężczyźni: 39,90.
 - Lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. disability adjusted life-years, DALY), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 40,67,
 - Kobiety: 37,92,
 - Mężczyźni: 43,61.

4. Wytyczne praktyki klinicznej

- Wg ESMO¹⁰ u pacjentów z MDS o ryzyku bardzo niskim, niskim i pośrednim wg IPSS-R, z niedokrwistością, bez delecji 5q pierwszą linią leczenia jest są ESA. Po niepowodzeniu ESA w MDS-RS (MDS z dysplazją jednej linii, z obecnością pierścieniowatych syderoblastów) zależnym od transfuzji RBC zaleca się stosowanie luspaterceptu.
- Wg PTOK¹¹ u chorych na MDS niższego ryzyka, u których nie ma odpowiedzi na leczenie, należy rozważyć zastosowanie azacytydyny, decytabiny, lenalidomidu lub luspaterceptu.

⁸ B. Budziszewska et al., 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 wdrożeń”, *Hematologia* 2017;8(2):89-104

⁹ PTOK 2020 http://onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/zalaczenia_PTOK_tom2_1.9.Zespoly_mielodysplastyczne_200520.pdf [data dostępu: 17.02.2021]

¹⁰ ESMO 2020 <https://www.annalsofncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2943129-1> [data dostępu: 17.02.2021]

¹¹ PTOK 2020 http://onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/zalaczenia_PTOK_tom2_1.9.Zespoly_mielodysplastyczne_200520.pdf [data dostępu: 17.02.2021]

- Wg NCCN¹² w przypadku pacjentów bez zespołu 5q z pierścieniowatymi syderoblastami ≥15% lub ≥5% (w badaniu rejestracyjnym MEDALIST pacjenci mieli poziom pierścieniowatych syderoblastów ≥15%) z mutacją SF3B1, po niepowodzeniu leczenia EPO lub rHuEPO + G-CSF lub darbepoetyny alfa + G-CSF, można zastosować luspatercept, kolejną opcją jaką należy rozważyć jest lenalidomid, azacytydyna lub decytabina.
- Potencjalne komparatory dla luspaterceptu i powody ich wyeliminowania przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 2. Potencjalne komparatory i przyczyny ich odrzucenia

Komparator	Przyczyna odrzucenia
Preparaty stymulujące erytropoezę	Pacjenci kwalifikowani do badania rejestracyjnego MEDALIST byli oporni lub nie tolerowali lub nie kwalifikowali się do wcześniejszego leczenia ESA.
Lenalidomid	Revlimid (lenalidomid) jest zarejestrowany dla pacjentów z delecją 5q. Dodatkowo, wg kryteriów wykluczenia badania MEDALIST pacjenci z delecją 5q i pacjenci leczeni wcześniej lenalidomidem nie mogli wziąć w nim udziału.
Azacytydyna	Vidaza i Azacitidine Accord (azacytydyna) są lekami zarejestrowanymi dla pacjentów z MDS o pośrednim-2 i wysokim ryzyku zgodnie z IPSS. Dodatkowo, pacjenci leczeni wcześniej azacytydyną nie mogli wziąć udziału w badaniu MEDALIST.
Decytabina	Dacogen (decytabina) jest zarejestrowany dla pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML). Dodatkowo, pacjenci leczeni wcześniej decytabiną nie mogli wziąć udziału w badaniu MEDALIST.

Źródło: opracowanie własne na podstawie: EMA, Reblozyl, Assessment report, 30 kwietnia 2020;

ChPL Reclimid, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_pl.pdf

ChPL Vidaza, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vidaza-epar-product-information_pl.pdf

ChPL Azacitidine Accord, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/azacitidine-accord-epar-product-information_en.pdf

ChPL Dacogen, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dacogen-epar-product-information_pl.pdf

- W związku z powyższymi informacjami, za komparator należy przyjąć najlepszą terapię podtrzymującą (ang. best supportive care, BSC), czyli transfuzje KKCz.

5. Wcześniejsze oceny Agencji odnoszące się do konkretnego stanu klinicznego

Produkt leczniczy Reblozyl był opracowany przez AOTMiT w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych:

- OT.422.139.2020 we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny SLD RS (ICD10: D46.1)
- OT.422.151.2020 we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny (ICD10: D46.7)

Oba przypadki zostały rozpatrzone pozytywnie.

6. Przedstawienie informacji o finansowanych w Polsce opcjach terapeutycznych odnoszących się do ocenianego stanu klinicznego

- Według Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. we wskazaniu: zespoły mielodysplastyczne (ogólnie) refundowane są następujące substancje czynne:
 - w ramach programu lekowego: darbepoetyna alfa (B.37 Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek (ICD-10: N 18)), epoetyna alfa (B.37), lenalidomid (B.54 Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (ICD10: C90.0) i B.84 Lenalidomid w leczeniu pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q (D46).
 - w ramach chemioterapii: darbepoetyna alfa, epoetyna alfa, epoetyna beta, azacytydyna.

Opcje terapeutyczne rekomendowane w wytycznych są finansowane w Polsce, ale dla innych populacji niż zespoły mielodysplastyczne o ryzyku bardzo niskim, niskim lub pośrednim według oceny IPSS-R.

¹² NCCN 2020 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/ [data dostępu: 17.02.2021]

7. Szacowana wielkość populacji

- Szacowana populacja wynosi: ok. 7 600 osób (przy założeniu że chorobowość wynosi 2 przypadki¹³ na 10 tys. osób, a populacja Polski stanowi 38 mln) i obejmuje pacjentów ze wszystkimi rodzajami MDS. Ze względu na nieodnalezienie danych w literaturze niemożliwym jest oszacowanie populacji analogicznej jak uwzględniona w badaniu.
- Nowe przypadki rocznie: ok. 1 500 osób (przy założeniu że rocznie zapadalność wynosi 4 przypadki¹⁴ na 100 tys. osób, a populacja Polski stanowi 38 mln).
- Szacowana populacja w pierwszym roku: ok. 760 osób (przy założeniu że w pierwszym roku leczonych będzie 10% osób z populacji ogólnej).
- Szacowana populacja w drugim roku: ok. 2 280 osób (przy założeniu że w drugim roku leczonych będzie 30% osób z populacji ogólnej)
- W okresie stabilnym: ok. 3 800 osób (przy założeniu że okresie stabilnym leczonych będzie 50% osób z populacji ogólnej).

8. Podsumowanie jakości materiału dowodowego – przedstawienie informacji o badaniach rejestracyjnych:

- Rejestracyjne, randomizowane (2:1) badanie MEDALIST¹⁵ III fazy porównujące luspatercept (LUS) z placebo (PLC) u dorosłych pacjentów z niedokrwistością wymagającą transfuzji krwinek czerwonych (≥ 2 jednostki/ 8 tygodni) z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim lub średnim nie wykazało długotrwałego efektu działania terapii. Okres obserwacji: pacjentów z obu grup leczono przez 24 tygodnie, a następnie kontynuowano leczenie, jeżeli wykazano w ich przypadku korzyści kliniczne i brak progresji choroby. Badanie zostało odśledzone na potrzeby analiz w momencie, gdy wszyscy pacjenci ukończyli 48 tygodniowy okres leczenia albo przerwali leczenie. Zbyt krótki czas obserwacji uniemożliwia określenie wystąpienia potencjalnych zdarzeń odległych. Nie jest znany optymalny schemat dawkowania. W badaniu posługiwano się zastępczymi punktami końcowymi. Interwencja nie poprawiła jakości życia badanych. Brak danych oceniających przeżycie pacjentów po zastosowaniu leku.
- Istotność statystyczną wykazano w zakresie następujących punktów końcowych:
 - Odsetek uczestników, którzy osiągnęli niezależność od transfuzji krwinek czerwonych trwającą ≥ 8 tygodni od 1. tygodnia do 24. tygodnia.
 - Odsetek uczestników, którzy osiągnęli niezależność od transfuzji krwinek czerwonych trwającą ≥ 12 tygodni od tygodnia 1. do 24. oraz od tygodnia 1. do 48.
 - Ograniczenia badania zidentyfikowane przez Agencję to:
 - Punkty końcowe przyjęte w badaniu odnoszą się do metody leczenia wspomagającego w MDS. Punkty nie odnoszą się bezpośrednio do korzyści klinicznych.
 - Istnieje istotne ograniczenie projektu badania: po 24 tygodniach leczenia wszyscy pacjenci mogli przerwać leczenie, jeśli wystąpiła progresja choroby lub brak korzyści klinicznych (definiowanych jako zmniejszenie zapotrzebowania na RBC lub wzrost Hb w porównaniu z wartością wyjściową). W konsekwencji, 25 pacjentów z grupy LUS (16,3%) i 8 pacjentów otrzymujących placebo (10,5%) duży odsetek pacjentów przerwało leczenie po 24 tygodniach.¹⁶
 - W trakcie całego badania 68 uczestników z grupy z LUS (44,4%) oraz 50 uczestników z grupy z PLC (65,8%) nie ukończyło leczenia z powodu braku skuteczności.¹⁷

9. Podsumowanie siły interwencji

- Punkty końcowe odnoszące się do:
 - Śmiertelności - brak punktów końcowych odnoszących się do śmiertelności;

¹³ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3141331> [data dostępu: 11.01.2021]

¹⁴ <https://journals.viamedica.pl/hematologia/article/view/Hem.2017.0013/44314> [data dostępu: 14.01.2021]

¹⁵ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02631070> [data dostępu: 05.01.2021]

¹⁶ EMA, Reblozyl, Assessment report, 30 kwietnia 2020

¹⁷ NCT02631070 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02631070> [data dostępu: 17.02.2021]

- Jakości życia:
 - Zmiana wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30
- Wyleczenia - brak punktów końcowych odnoszących się do wyleczenia;
- Surogatowych punktów końcowych (wybrane):
 - Odsetek uczestników, którzy osiągnęli niezależność od transfuzji krwinek czerwonych trwającą ≥ 8 tygodni od 1. tygodnia do 24. tygodnia,
 - Odsetek uczestników, którzy osiągnęli niezależność od transfuzji krwinek czerwonych trwającą ≥ 12 tygodni od tygodnia 1. do 24. oraz od tygodnia 1. do 48.,
 - Odsetek uczestników, którzy osiągnęli niezależność od transfuzji krwinek czerwonych trwającą ≥ 8 tygodni od tygodnia 1. do tygodnia 48.
 - Średnia zmiana liczby jednostek RBC przetoczonych w ciągu 16 tygodni.
- Istotą przeprowadzonego badania rejestracyjnego jest sprawdzenie możliwości innego leczenia, mającego na celu zmniejszenie zapotrzebowania na transfuzje.
- U 38% pacjentów przyjmujących luspatercept osiągnięto niezależność od transfuzji krwinek czerwonych (RBC-TI) trwającą min. 8 tygodni w czasie od 1. do 24. tygodni badania. W grupie placebo niezależność uzyskano u 10% pacjentów (OR=5,07, $p < 0,001$). W tym samym okresie niezależność trwającą min. 12 tygodni zaobserwowano u 28% pacjentów leczonych LUS i 8% z grupy placebo (OR=5,07, $p < 0,001$). W czasie obserwacji od 1. do 48. tygodnia RBC-TI ≥ 12 tyg. osiągnięto u 33% i 12% pacjentów odpowiednio w grupach LUS i PLC (OR=4,05, $p < 0,001$).
- Analiza na podstawie wyników badania MEDALIST wykazała, że liczba przetaczanych jednostek KKCz, przyjmując luspatercept, jest niższa niż w przypadku terapii wspomagającej samymi transfuzjami. Różnica wyniosła 9 jednostek w ciągu roku (35 jednostek/rok w terapii samymi przetoczeniami; 26 jednostek w terapii Reblozyl + przetoczenia).
- W badaniu nie wykazano, że lek prowadzi do wyleczenia lub że wydłuża życie (krótki czas obserwacji). Nie wykazano również zmian w jakości życia między początkiem a końcem badania w żadnej z grup. HRQoL utrzymywało się w czasie i było porównywalne między grupami.
- Nie badano wpływu na ryzyko transformacji nowotworowej.

10. Koszty terapii

- Oszacowane koszty rocznej terapii lekiem Reblozyl wyniosły od [redacted] dla wariantu kosztów minimalnych, poprzez [redacted] dla wariantu kosztów średnich, do [redacted] dla wariantu kosztów maksymalnych. [redacted]
- Różnica pomiędzy kosztami rocznej terapii samymi przetoczeniami, a kosztami rocznej terapii lekiem wraz z przetoczeniami, dla wszystkich przyjętych wariantów (koszty minimalne, średnie i maksymalne leku oraz koszty minimalne i maksymalne przetoczeń), [redacted].
- We wszystkich wariantach kosztowych przyjęto:
 - cenę leku za opakowanie dostępną w [redacted], przeliczoną i uśrednioną na mg substancji czynnej;
 - kurs euro przeliczonego na złotówki wg średniego kursu NBP z dnia 10.02.2021 r.;
 - 70 kg jako masę ciała pacjenta;
 - 17 cykli leczenia w roku, każdy trwający 21 dni.

Tabela 3. Różnica pomiędzy kosztami rocznej terapii samymi przetoczeniami, a kosztami rocznej terapii lekiem wraz z przetoczeniami [PLN] w różnych wariantach

Interwencja		Wariant przy kosztach minimalnych przetoczeń	Wariant przy kosztach maksymalnych przetoczeń
Wariant przy kosztach minimalnych leku:			
[1] Terapia samymi przetoczeniami KKCz	koszt leku		
	koszt przetoczeń		
	suma kosztów		
[2] Terapia luspatercept + przetoczenie KKCz	koszt leku		
	koszt przetoczeń		
	suma kosztów		
Różnica kosztów [1]-[2]			
Wariant przy kosztach średnich leku:			
[3] Terapia samymi przetoczeniami KKCz	koszt leku		
	koszt przetoczeń		
	suma kosztów		
[4] Terapia luspatercept + przetoczenie KKCz	koszt leku		
	koszt przetoczeń		
	suma kosztów		
Różnica kosztów [3]-[4]			
Wariant przy kosztach maksymalnych leku:			
[5] Terapia samymi przetoczeniami KKCz	koszt leku		
	koszt przetoczeń		
	suma kosztów		
[6] Terapia luspatercept + przetoczenie KKCz	koszt leku		
	koszt przetoczeń		
	suma kosztów		
Różnica kosztów [5]-[6]			

Źródło: opracowanie własne na podstawie

11. Przedstawienie informacji na temat oceny farmakoekonomicznej.

- W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badań rejestracyjnych, analitycy Agencji odstępują od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.
- Biorąc pod uwagę: brak dowodów na trwałe utrzymywanie się efektu zdrowotnego, a co z tym jest związane – konieczność przewlekłego stosowania kuracji, występowanie istotnych działań niepożądanych, powolny przebieg choroby oraz

Należy zwrócić uwagę na to, że terapia lekiem Rebozyl jest stosowana ciągle, a jej roczny koszt

- W związku z powyższym, wykazanie inkrementalnej efektywności kosztowej w modelu farmakoekonomicznym

12. Zagraniczne rekomendacje refundacyjne oraz analizy HTA

- W wyniku wyszukiwania na stronach internetowych agencji HTA odnaleziono jeden dokument (TLV Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket¹⁸), dotyczący analizy ekonomicznej, w którym Rebozyl jest w trakcie opracowania we wskazaniu leczenia niedokrwistości zależnej od transfuzji spowodowanej zespołem mielodysplastycznym (MDS), oraz dwa dokumenty (CADTH Canadian Agency for Drugs

¹⁸ <https://www.tlv.se/lakemedel/klin/klakemedelsuppdraget/pagaende-halsoekonomiska-bedomningar.html> [data dostępu: 05.01.2020]

and Technologies in Health¹⁹ oraz IQWiG Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen/Gemeinsamer Bundesausschuss²⁰) dotyczące rekomendacji refundacyjnych. Analiza kanadyjska jest w trakcie opracowania, natomiast dokument niemiecki podaje, że „firma określiła roczne koszty terapii na pacjenta, z uwzględnieniem 19% stawki VAT, od 88 059,83 EURO do 176 119,66 EURO. Podane roczne koszty terapii obejmują jedynie koszty leków. Biorąc pod uwagę liczbę zabiegów zakładanych przez firmę (tj. wstrzyknięcie podskórne raz na 3 tygodnie - firma zaokrągliła swoje obliczenia do 17 dni leczenia rocznie), są one prawdopodobne. Dłuższe przerwy między zabiegami bez leczenia mogą skutkować niższymi kosztami leków. Jednak przy obliczaniu na podstawie 365 dni w roku (17,4 dni leczenia w roku) skutkuje to wyższymi kosztami leku w ciągu roku. Należy zauważyć, że powtarzalne oznaczenie poziomu hemoglobiny wiąże się z dodatkowymi kosztami”.

13. Główne zidentyfikowane niepewności wnioskowania

- Punkty końcowe nie odnosiły się bezpośrednio do przeżycia. Nie wykazano poprawy jakości życia.
- Czas badania stosunkowo krótki.
- Niepewność w zakresie oszacowania wielkość populacji.
- Zmniejszenie ryzyka transformacji w kierunku białaczki powinno być również celem terapii, ponieważ przy lekach oddziałujących na szpik pojawia się niepewność dotycząca stymulacji owej transformacji.

¹⁹ <https://www.cadth.ca/luspatercept-0> [data dostępu: 05.01.2020]

²⁰ <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsoekonomie/g20-16-luspatercept-myelodysplastische-syndrome-bewertung-gemaess-35a-abs-1-satz-11-sgb-v.13351.html> [data dostępu: 05.01.2020]

2. Przedmiot analizy

Tabela 4. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Reblozyl 25 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Reblozyl 75 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań								
Substancja czynna	Luspatercept								
Oceniane wskazanie	Niedokrwistość zależna od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych (ang. myelodysplastic syndromes, MDS) 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.								
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Niedokrwistość zależna od transfuzji związaną z beta-talazemią.								
Warunki dopuszczenia do obrotu	Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.								
Dawkowanie	<p>Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Reblozyl to 1,0 mg/kg raz na 3 tygodnie.</p> <p>W przypadku pacjentów, którzy nie są niezależni od transfuzji czerwonych krwinek po podaniu co najmniej 2 kolejnych dawek w dawce początkowej wynoszącej 1,0 mg/kg, dawka powinna zostać zwiększona do 1,33 mg/kg. Jeśli pacjenci nie są niezależni od transfuzji czerwonych krwinek po podaniu co najmniej 2 kolejnych dawek wynoszących 1,33 mg/kg, dawka powinna zostać zwiększona do 1,75 mg/kg. Zwiększanie dawki nie powinno następować częściej niż co 6 tygodni (2 podania) i nie powinno przekraczać maksymalnej dawki wynoszącej 1,75 mg/kg co 3 tygodnie. Nie należy zwiększać dawki bezpośrednio po opóźnieniu przyjęcia dawki. W przypadku pacjentów, u których stężenie Hb przed podaniem dawki będzie wynosić >9 g/dl i którzy jeszcze nie osiągnęli niezależności od transfuzji, może być wymagane zwiększenie dawki wedle uznania lekarza. Nie można wykluczyć ryzyka, że w przypadku jednoczesnego stosowania transfuzji, stężenie Hb wzrośnie do poziomu wyższego niż stężenie docelowe. Jeśli u pacjenta nastąpi utrata odpowiedzi (tj. niezależności od transfuzji), dawka powinna zostać zwiększona o jeden poziom dawki.</p> <p>W przypadku zwiększenia poziomu Hb o wartość > 2 g/dl w ciągu 3 tygodni leczenia luspaterceptem przy braku transfuzji, dawka produktu leczniczego Reblozyl powinna zostać zmniejszona o jeden poziom dawki. Jeśli poziom Hb wynosi $\geq 11,5$ g/dl przy braku transfuzji przez co najmniej 3 tygodnie, podanie dawki powinno zostać opóźnione do momentu, aż poziom Hb osiągnie wartość $\leq 11,0$ g/dl. W przypadku towarzyszącego szybkiego wzrostu poziomu Hb (> 2 g/dl w ciągu 3 tygodni przy braku transfuzji) należy rozważyć zmniejszenie dawki do jednego poziomu w dół (minimum 0,8 mg/kg) po podaniu dawki z opóźnieniem. Nie należy zmniejszać dawki poniżej poziomu 0,8 mg/kg.</p> <table border="1" data-bbox="518 1310 1257 1438"> <thead> <tr> <th>Aktualna dawka</th> <th>Zmniejszenie dawki</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1,75 mg/kg</td> <td>1,33 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>1,33 mg/kg</td> <td>1 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>1 mg/kg</td> <td>0,8 mg/kg</td> </tr> </tbody> </table> <p>Jeżeli u pacjenta wystąpią utrzymujące się działania niepożądane stopnia 3 lub wyższego związane z leczeniem, leczenie powinno zostać opóźnione do momentu poprawy w zakresie toksyczności lub powrotu do stanu wyjściowego. Po opóźnieniu podania dawki pacjenci powinni ponownie rozpocząć leczenie od poprzedniej dawki lub zmniejszoną dawką zgodnie z wytycznymi dotyczącymi zmniejszania dawki.</p>	Aktualna dawka	Zmniejszenie dawki	1,75 mg/kg	1,33 mg/kg	1,33 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	0,8 mg/kg
Aktualna dawka	Zmniejszenie dawki								
1,75 mg/kg	1,33 mg/kg								
1,33 mg/kg	1 mg/kg								
1 mg/kg	0,8 mg/kg								
Droga podania	Podanie podskórne.								
Mechanizm działania	Luspatercept, czynnik promujący dojrzewanie komórek erytroidalnych, jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym, które wiąże się z wybranymi ligandami białek z nadrodziny transformującego czynnika wzrostu- β (TGF- β). Luspatercept tłumy sygnalizację Smad2/3 przez wiązanie się ze specyficznymi ligandami endogennymi (np. GDF-11, aktywina B), co powoduje dojrzewanie komórek erytroidalnych poprzez różnicowanie prekursorów erytroidalnych późnego stadium (normoblastów) w szpku kostnym. Sygnalizacja Smad2/3 jest nieprawidłowo wysoka w modelach schorzeń charakteryzujących się nieefektywną erytropoezą, takich jak MDS i β -talasemia, oraz w szpku kostnym pacjentów z MDS.								
Grupa ATC	B03XA06 - leki przeciw niedokrwistości, inne leki przeciw niedokrwistości								
Status leku sierocego	Od 22 sierpnia 2014 r.								
Data dopuszczenia do obrotu	25 czerwca 2020 r.; EU/1/20/1452/001; EU/1/20/1452/002								

Podmiot odpowiedzialny	Celgene Europe B.V., Winthontlaan 6 N, 3526 KV Utrecht, Holandia
-------------------------------	------------------------------------------------------------------

Źródło: ChPL Reblozyl https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 05.01.2021]

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/reblozyl>

3. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

3.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1. Informacje ogólne

Zespoły mielodysplastyczne (ang. myelodysplastic syndromes, MDS) stanowią zróżnicowaną grupę zaburzeń hematologicznych, w których produkowana jest niewystarczająca liczba dojrzałych komórek krwi, szpik kostny funkcjonuje w sposób nieprawidłowy. Zarówno białe krwinki, czerwone krwinki jak i płytki krwi mogą być objęte MDS, co może skutkować niedokrwistością i zwiększonym ryzykiem krwawienia oraz infekcji²¹. Zespoły mielodysplastyczne klasyfikowane są:

- według ICD-10²² jako D.46 (zespoły mielodysplastyczne) ,
- według ICD-11²³ jako
 - 2A30 (ang. *refractory anaemia*);
 - 2A31 (ang. *refractory neutropaenia*);
 - 2A32 (ang. *refractory thrombocytopenia*);
 - 2A33 (ang. *refractory anaemia with ring sideroblasts*);
 - 2A34 (ang. *refractory cytopenia with multi-lineage dysplasia*);
 - 2A35 (ang. *refractory anaemia with excess of blasts*);
 - 2A36 (ang. *myelodysplastic syndrome with isolated del(5q)*);
 - 2A37 (ang. *myelodysplastic syndrome, unclassifiable*);
 - 2A60.20 (ang. *therapy related acute myeloid leukaemia or myelodysplastic syndrome*);
 - 2A38 (ang. *refractory cytopenia of childhood*);
 - 2A3Y (ang. *other specified myelodysplastic syndromes*);
 - 2A3Z (ang. *myelodysplastic syndromes, unspecified*).

Związane są one ze zwiększonym ryzykiem transformacji do ostrej białaczki szpikowej (ang. acute myeloid leukemia, AML). Wyróżnia się MDS pierwotne oraz wtórne po leczeniu (tMDS-therapyrelated MDS) chemioterapią i/lub radioterapią. W pierwszym przypadku czynnik etiologiczny jest nieznan. Zwiększone ryzyko zachorowania może się wiązać z narażeniem na: związki chemiczne (benzen, toluen, ksylen, chloramfenikol, herbicydy, pestycydy, nawozy sztuczne, farby do włosów, alkohol), metale ciężkie, dym tytoniowy. Może się także rozwinąć w przebiegu niedokrwistości aplastycznej (ang. anemia aplastica, AA).²⁴

U pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi może wystąpić kilka objawów, w tym zmęczenie lub osłabienie z powodu niedokrwistości (mała liczba czerwonych krwinek), zakażenia spowodowanego małą liczbą białych krwinek oraz siniaczenie lub nieprawidłowe krwawienie z powodu małej liczby płytek krwi. Zespoły mielodysplastyczne są długotrwałymi chorobami wyniszczającymi i zagrażającymi życiu, ponieważ mogą prowadzić do ciężkiej anemii, infekcji lub krwawień, a także do białaczki.²⁵

Analiza 64 rejestrów z krajów europejskich wskazuje, że zapadalność na MDS wynosiła 1,5 na 100 000 osób rocznie w latach 1995–2002. Dane pokazują, że MDS jest najczęściej diagnozowany u pacjentów z medianą wieku w chwili rozpoznania między 60 a 70 r.ż. i występuje dwukrotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet.^{26,27}

Rozwój MDS jest związany z nieprawidłowościami proliferacji, dojrzewania i przeżycia komórek krwiotwórczych. Jest chorobą klonalną, która powstaje ze zmutowanej komórki progenitorowej. Stwierdza się w niej nabyte

²¹R Edlin, et al. "Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome, chronic myelomonocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia." Health technology assessment (Winchester, England) vol. 14 Suppl 1 (2010): 69-74.

²² <https://www.icd10.pl/> [data dostępu: 08.02.2021]

²³ <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2f%2fid%2fentity%2f1147802348> [data dostępu: 08.02.2021]

²⁴ PTOK 2020, 1.9. Zespoły mielodysplastyczne

http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_1.9.Zespoły_mielodysplastyczne_200520.pdf [data dostępu: 14.01.2021]

²⁵ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3141331> [data dostępu: 12.01.2021]

²⁶ Reblozyl Assessment Report 30.04.2020 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/reblozyl-epar-public-assessment-report_en.pdf [12.01.2021]

²⁷ PTOK 2020, 1.9. Zespoły mielodysplastyczne

mutacje powodujące dysplazję i nieefektywną hematopoezę. Szpik kostny jest zwykle normo- lub bogatokomórkowy, a mimo to we krwi stwierdza się cytopenię. Ta nieefektywna hematopoeza wynika z nasilonej apoptozy i występuje przede wszystkim we „wczesnych” postaciach MDS, to znaczy w przebiegu dysplazji jednej linii komórkowej w MDS (ang. MDS with single lineage dysplasia, MDS-SLD), MDS z wieloliniową dysplazją (ang. MDS with multilineage dysplasia, MDSMLD), MDS z obecnością pierścieniowatych sideroblastów (ang. MDS-MLD with ring sideroblasts, MDS-SLDRS). W postaciach zaawansowanych, takich jak MDS z nadmiarem blastów (ang. MDS with excess of blasts, MDS-EB) z obecnością mniej niż 10% blastów w szpiku kostnym (MDS-EB1) lub w zakresie 10–19% blastów (MDS-EB2), nasila się proliferacja i wydłuża czas przeżycia komórek.²⁸

Rokowanie zależy od kategorii ryzyka. Mediana czasu przeżycia wynosi od ~6 lat w przypadku małego ryzyka do ~5 mies. w przypadku dużego ryzyka. Po allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (ang. allogeneic hematopoietic cell transplantation, Allo-HCT) odsetek 5-letnich przeżyć wolnych od choroby wynosi 40-50%. Azacytydina w grupach pośredniego-2 i dużego ryzyka przedłuża przeżycie o 9-12 mies. Istnieją czynniki pozwalające szacować rokowanie pacjenta i pomóc podjąć decyzję odnośnie intensywności leczenia. Zaliczamy do nich: typ zespołu mielodysplastycznego, liczbę cytopenii, % blastów w szpiku kostnym, rodzaj i liczbę zmian chromosomowych. Najważniejsze systemy oceny rokowania pacjentów to:

- IPSS (ang. International Prognostic Scoring System),
- IPSS-R (ang. Revised International Prognostic Scoring System),
- WPSS (ang. WHO classification-based Prognostic Scoring System).

W skali IPSS (Międzynarodowy Punktowy System Rokowniczy) na podstawie oceny stanu pacjenta (proporcji komórek białaczkowych lub blastów, obecności nieprawidłowości chromosomu 7 oraz obecności cytopenii krwi) MDS jest punktowane pod kątem ryzyka dla chorego, tj. przewidywanej długości życia i prawdopodobieństwa postępów choroby lub przekształcenia w AML. IPSS to wynik przydzielany do pewnych wartości. Po pierwsze, odzwierciedla odsetek blastów w szpiku kostnym; po drugie – wyniki cytogeniczne (określenie anomalii chromosomowych) w krwinkach szpiku kostnego i po trzecie – liczbę krwinek oraz inne wyniki badań krwi. Indeks IPSS powstaje z dodania poszczególnych punktów za odsetek cytoblastów, zmiany cytogeniczne oraz wyniki badań krwi i służy do oceny rokowań chorego na MDS.

Tabela 5. Indeks IPSS dla zespołów mielodysplastycznych

Punktacja	0	0,5	1	1,5	2
Czynniki prognostyczne					
% komórek blastycznych w szpiku kostnym	< 5%	5-10%	-	11-19%	20-30%***
Kariotyp*	Dobry	Pośredni	Zły	-	-
Cytopenia**	0-1	2-3	-	-	-
Kategoria ryzyka (% IPSS) #	Ogólny wynik		Mediana przeżycia przy braku leczenia, lata	25% transformacji w AML przy braku leczenia, lata	
Niskie (33)	0		5,7	9,4	
Pośrednie-1 (pośrednio niskie) (38)	0,5-1		3,5	3,3	
Pośrednie-2 (pośrednio wysokie) (22)	1,5-2		1,1	1,1	
Wysokie	≥ 2,5		0,4	0,2	
*Kariotyp: „dobry” = prawidłowy, wyłącznie: del(5q), del(20q) lub -Y; „zły” = oznacza kariotyp złożony (≥ 3 więcej anomalii chromosomowych) lub anomalie chromosomu 7.; „pośredni” = inne anomalie [wyklucza to kariotypy t(8;21), inv16 oraz t(15;17), które są równoznaczne z rozpoznaniem AML]					
**Cytopenia zdefiniowana jako: hemoglobina <10 g/dL, neutrofile <1,8*10 ⁹ /L, płytki <100*10 ⁹ /L					
*** w klasyfikacji WHO ostra białaczka szpikowa					
# odsetek poszczególnych stopni ryzyka występowania MDS					

Źródło: OT.422.35.2019; PTOK 2020

²⁸ PTOK 2020, 1.9. Zespoły mielodysplastyczne

http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_1.9.Zespoły_mielodysplastyczne_200520.pdf [data dostępu: 14.01.2021]

Skala IPSS-R jest modyfikacją skali IPSS, która w ramach czynników prognostycznych uwzględnia: wyniki badania cytogenetycznego, procent komórek blastycznych w szpiku kostnym, poziom hemoglobiny, poziom płytek krwi i całkowitą ilość neutrofilii (ang. absolute neutrophil count, ANC). Skala WPSS, przedstawiona w tabeli poniżej, to indeks prognostyczny MDS oparty na klasyfikacji WHO. Skala WPSS uwzględnia typ zespołu MDS wg klasyfikacji WHO, rodzaj zmian cytogenetycznych i konieczność przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (KKCz), co pogarsza rokowanie.²⁹

Tabela 6. Indeks prognostyczny zespołów mielodysplastycznych oparty na klasyfikacji WHO (WPSS)

Punktacja	0	1	2	3
Podtyp MDS wg klasyfikacji WHO z 2008 r.	RCUD RARS Zespół 5q-	RCMD-RS	RAEB-1	RAEB-2
Kariotyp	Prawidłowy; del(5q); -Y; del(20q)	Inne zmiany	Złożony (≥ 3 nieprawidłowości), Zaburzenia chromosomu7	
Zapotrzebowanie na przetoczenia KKCz	Bez przetoczeń	Regularne przetoczenia*		
Kategoria ryzyka (% IPSS) #	Ogólny wynik	Mediana przeżycia przy braku leczenia, lata		
Bardzo niskie	0	>10		
Niskie	1	>5		
Pośrednie	2 lub 1 i włóknienie szpiku	4		
Wysokie	3-4 lub 2 i włóknienie szpiku	2		
Bardzo wysokie	5-6 lub 3-4 i włóknienie szpiku	1		

*Chorzy wymagający przetaczania ≥ 1 j. KKCz/8 tyg.
 Skróty: KKCz – koncentrat krwinek czerwonych; MDS – zespoły mielodysplastyczne; RAEB – niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów; RARS – niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów; RCMD – cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją; RCMD-RS – cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją z obecnością pierścieniowatych syderoblastów; RCUD – cytopenia oporna na leczenie z jednoliniową dysplazją; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia.

Źródło: OT.422.151.2020

Cele terapii pacjentów z MDS są inne w zależności od stopnia ryzyka choroby:

- u pacjentów z chorobą o niższym ryzyku leczenie koncentruje się na poprawie cytopenii, biorąc pod uwagę, że u dużej części pacjentów rozwija się niedokrwistość i staje się zależna od transfuzji. Ważnym celem leczenia jest również poprawa jakości życia, na którą wpływają nie tylko objawy związane z cytopenią, ale także przewlekła potrzeba przetaczania RBC u pacjentów zależnych od transfuzji.
- U pacjentów z chorobami podwyższonego ryzyka leczenie ma na celu modyfikację przebiegu choroby (częściowa lub całkowita remisja, stabilność choroby).³⁰

U ok. 30% pacjentów może dojść do transformacji w ostrą białaczkę szpikową. Mediana czasu przeżycia wynosi do 6 lat.

Indeks IPSS dla zespołów mielodysplastycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

²⁹ OT.422.151.2020

³⁰ EMA, Reblozyl, Assessment report https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/reblozyl-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu:08.01.2021]

Tabela 7. Indeks IPSS dla zespołów mielodysplastycznych

Punktacja	0	0,5	1	1,5	2
Czynniki prognostyczne					
% komórek blastycznych w szpiku kostnym	< 5%	5-10%	-	11-19%	20-30%***
Kariotyp*	Dobry	Pośredni	Zły	-	-
Cytopenia**	0-1	2-3	-	-	-
Kategoria ryzyka (% IPSS) #	Ogólny wynik	Mediana przeżycia przy braku leczenia, lata	25% transformacji w AML przy braku leczenia, lata		
Niskie (33)	0	5,7	9,4		
Pośrednie-1 (pośrednio niskie) (38)	0,5-1	3,5	3,3		
Pośrednie-2 (pośrednio wysokie) (22)	1,5-2	1,1	1,1		
Wysokie	≥ 2,5	0,4	0,2		
<p>*Kariotyp: „dobry” = prawidłowy, wyłącznie: del(5q), del(20q) lub -Y; „zły” = oznacza kariotyp złożony (≥ 3 więcej anomalii chromosomowych) lub anomalie chromosomu 7.; „pośredni” = inne anomalie [wyklucza to kariotypy t(8;21), inv16 oraz t(15;17), które są równoznaczne z rozpoznaniem AML]</p> <p>**Cytopenia zdefiniowana jako: hemoglobina < 10 g/dL, neutrofile < 1,8*10⁹/L, płytki < 100*10⁹/L</p> <p>*** w klasyfikacji WHO ostra białaczka szpikowa</p> <p># odsetek poszczególnych stopni ryzyka występowania MDS</p>					

Źródło: OT.422.35.2019; PTOK 2020

3.1.2. Kryteria populacji docelowej

Zgodnie z ChPL³¹ produkt leczniczy Reblozyl jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych (ang. myelodysplastic syndromes, MDS) o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia.

Dodatkowo jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów, z niedokrwistością zależną od transfuzji związaną z beta-talasemią.

Populacja rzeczywista badania rejestracyjnego^{32,33} obejmowała pacjentów spełniających dodatkowe ściśle określone kryteria kwalifikacji dotyczące m.in.: wcześniejszych terapii czy sprawności ogólnej.

Kluczowe kryteria włączenia do badania rejestracyjnego:

- Wiek >18 lat.
- Udokumentowana diagnoza MDS o bardzo niskim, niskim lub średnim ryzyku wg klasyfikacji IPSS-R zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO)/ francusko-amerykańsko-brytyjską (ang. French-American-British, FAB), oraz:
 - obecność pierścieniowatych syderoblastów (≥15%) lub ≥5% (ale <15%) w przypadku obecnej mutacji SF3B1;
 - <5% blastów w szpiku kostnym;
 - liczba białych krwinek we krwi obwodowej (WBC) <13 000/μL.
- Wynik Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG): 0, 1 lub 2.

³¹ ChPL Reblozyl https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 12.02.2021]

³² MEDALIST <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02631070>

³³ EMA, Reblozyl, Assessment report https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/reblozyl-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 08.01.2021]

- Osoby odporne/ nietolerujące /niekwalifikujące się do leczenia czynnikami stymulującymi erytropoezę (ESA), definiowanymi jako:
 - oporność na wcześniejsze leczenie ESA (np. udokumentowany brak odpowiedzi); lub
 - nietolerancja na wcześniejsze leczenie ESA (np. udokumentowane przerwanie leczenia); lub
 - niekwalifikujący się do ESA: małe szanse na odpowiedź na leczenie ESA w oparciu o poziom endogennej erytropoetyny w surowicy >200 U/L u uczestników nieleczonych wcześniej ESA.
- W przypadku wcześniejszego leczenia ESA lub G-CSF/GM-CSF, oba leki należy odstawić na ≥ 4 tygodnie przed datą randomizacji.
- Wymagane transfuzje RBC, zgodnie z następującymi kryteriami:
 - Potwierdzone średnie zapotrzebowanie na transfuzję RBC, przez minimum 16 tygodni bezpośrednio poprzedzających randomizację, wynoszące min. 2 jednostki/8 tygodni
 - Poziom hemoglobiny w czasie lub w ciągu 7 dni przed transfuzją RBC miał wynosić $\leq 10,0$ g/dl, aby transfuzja została zaliczona do kryteriów kwalifikujących.
 - Brak okresu wolnego od transfuzji RBC wynoszącego kolejnych 56 dni w ciągu 16 tygodni poprzedzających randomizację.

Kluczowe kryteria wykluczenia z badania rejestracyjnego:

- Wcześniejsza terapia środkami modyfikującymi przebieg pierwotnej choroby MDS (m.in. lanalidomid, HMA, leki immunosupresyjne);
- Wcześniejsza terapia luspaterceptem (ACE-536³⁴) lub sotaterceptem (ACE-011³⁵);
- Pacjent z MDS z delecją 5q (del5q);
- Wtórny MDS, tj. MDS, o którym wiadomo, że powstał w wyniku urazu chemicznego lub leczenia chemioterapią i/lub radioterapią w przypadku innych chorób;
- Znana klinicznie istotna niedokrwistość z powodu niedoboru żelaza, witaminy B12 lub kwasu foliowego, autoimmunologicznej lub dziedzicznej niedokrwistości hemolitycznej lub krwawienia z przewodu pokarmowego;
 - niedobór żelaza określany na podstawie stężenia ferrytyny w surowicy ≤ 15 ug/l i dodatkowych badań, jeśli są wskazane klinicznie (np. wysycenie transferyny).
- Wcześniejszy allogeniczny lub autologiczny przeszczep komórek macierzystych;
- Ostra białaczka szpikowa (AML) w wywiadzie, wraz ze znaną historią;
- Zastosowanie któregokolwiek z poniższych w ciągu 5-ciu tygodni przed randomizacją:
 - cytotoksyczny środek chemioterapeutyczny lub leczenie przeciwnowotworowe;
 - kortykosteroidy, z wyjątkiem pacjentów otrzymujących stałą lub malejącą dawkę przez ≥ 1 tydzień przed randomizacją z powodu chorób innych niż MDS;
 - czynniki chelatujące żelazo, z wyjątkiem pacjentów otrzymujących stałą lub malejącą dawkę przez co najmniej 8 tygodni przed randomizacją;
 - inne hematopoetyczne czynniki wzrostu RBC (np. interleukina-3);
 - badany lek, wyrób medyczny lub zatwierdzona terapia do celów badawczych. Jeśli znany jest okres półtrwania poprzedniego badanego produktu, wyklucza się stosowanie w ciągu 5-krotnego okresu półtrwania przed randomizacją lub w ciągu 5 tygodni, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy.

³⁴ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02631070> [data dostępu: 18.02.2021]

³⁵ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01571635> [data dostępu: 18.02.2021]

- Wcześniejsze występowanie nowotworów złośliwych, chyba że uczestnik był wolny od choroby (w tym od zakończenia aktywnego lub adiuwantowego leczenia wcześniejszego nowotworu złośliwego) przez ≥ 5 lat. Dopuszczalne są jednak osoby z następującą historią/obecnyymi schorzeniami:
 - Rak podstawnocomórkowy lub kolczystocomórkowy skóry;
 - Rak in situ szyjki macicy;
 - Rak in situ piersi;
 - Przypadkowe stwierdzenie histologiczne raka gruczołu krokowego (T1a lub T1b według klinicznego systemu oceny zaawansowania nowotworu, węzłów i przerzutów [TNM]).
- Niekontrolowane nadciśnienie,
- Bezwzględna liczba neutrofilii $<500/\mu\text{l}$,
- Liczba płytek krwi <50 tys./ μl ,
- eGFR/klirens kreatyniny <40 ml/min,
- AST/ALT ≥ 3 x ULN,
- bilirubina całkowita ≥ 2 x ULN
- Poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 8 tygodni przed randomizacją. Pacjenci muszą być całkowicie wyleczeni z wszelkich poprzednich zabiegów chirurgicznych przed randomizacją.

PODSUMOWANIE

Biorąc pod uwagę częściową zgodność pomiędzy populacją objętą wskazaniem w ChPL a populacją badania rejestracyjnego, populacja docelowa powinna zostać ściśle określona kryteriami kwalifikacji, zgodnymi z badaniem rejestracyjnym, stanowiącym podstawę dopuszczenia do obrotu. Umożliwi to bezpośrednie porównanie wyników badania klinicznego i wyników RWE (*real world evidence*).

3.1.3. Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Zgodnie z przygotowanym przez Instytut Miar Zdrowia i Ewaluacji raportem dot. globalnego obciążenia chorobami (ang. Global Burden of Disease, GBD) w 2019 r. waga niesprawności dla zespołów mielodysplastycznych, mieloproliferacyjnych oraz nowotworów krwiotwórczych zostały oszacowane i wynoszą 0,049. Średnią wagę niesprawności przedstawiono w Tabeli 8.

Tabela 8. Waga niesprawności dla zespołów mielodysplastycznych, mieloproliferacyjnych oraz nowotworów krwiotwórczych wg GBD 2019 (0 – pełne zdrowie, 1 – zgon)

Faza i typ choroby	Średnia waga niesprawności (95% CI)
<i>Myelodysplastic, myeloproliferative, and other hematopoietic neoplasms</i>	0.049 (0.031-0.072)

Źródło: GBD 2019.

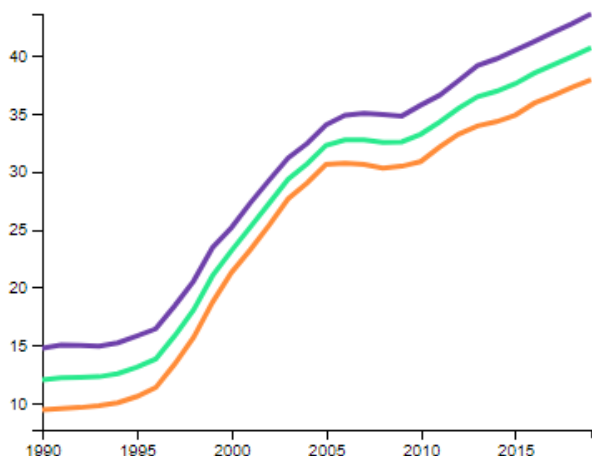
Przyjmując, że jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (HRQoL) jest odwrotnością wagi niesprawności stanu zdrowia, użyteczność dla zespołów mielodysplastycznych, mieloproliferacyjnych oraz nowotworów krwiotwórczych może wynosić 0,951.

Według danych Global Burden of Disease (GBD) z 2019 r. wskaźniki dla zespołów mielodysplastycznych, mieloproliferacyjnych oraz nowotworów krwiotwórczych w Polsce wynoszą:

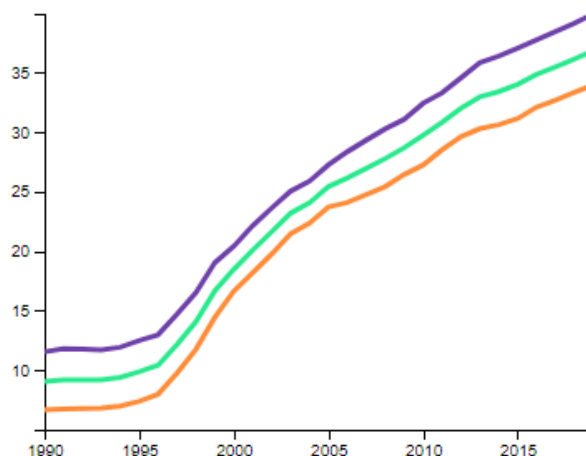
- Utracone lata życia (ang. Years of Life Lost, YLLs), współczynnik (ang. rate) na 100 tys.:
 - Ogółem: 36,83,
 - Kobiety: 33,94,
 - Mężczyźni: 39,90.

- Lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. disability adjusted life-years, DALY), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 40,67,
 - Kobiety: 37,92,
 - Mężczyźni: 43,61.

DALYs (Disability-Adjusted Life Years), rate per 100k



YLLs (Years of Life Lost), rate per 100k



Legend

- Poland, Males, All Ages, Myelodysplastic, myeloproliferative, and other hematopoietic neoplasms
- Poland, Females, All Ages, Myelodysplastic, myeloproliferative, and other hematopoietic neoplasms
- Poland, Both sexes, All Ages, Myelodysplastic, myeloproliferative, and other hematopoietic neoplasms

Rysunek 1. DALY oraz YLL z powodu zespołów mielodysplastycznych, mieloproliferacyjnych oraz nowotworów krwiotwórczych w Polsce w latach 1990 – 2019

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [data dostępu: 18.01.2021]

3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przegląd wytycznych praktyki klinicznej przeprowadzono w dniu 21.12.2020 r. oraz 15.02.2021 r. W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 3 dokumenty – jeden opublikowany przez organizację polską oraz dwa dokumenty zagraniczne.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja	Data	Kraj/ Region	Link	Rekomendowane interwencje
ESMO	2020.11.19	Europa	https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2943129-1	<p><u>Leczenie MDS o ryzyku bardzo niskim, niskim i pośrednim* wg IPSS-R</u></p> <p>* W przypadku pacjentów z MDS o średnim ryzyku wg IPSS-R decyzja o leczeniu powinna być uzależniona od wieku, chorób współistniejących, ciężkości cytopenii, mutacji somatycznych, efektu leczenia pierwszego rzutu i innych czynników.</p> <p>Pierwsza linia leczenia niedokrwistości</p> <p><u>Pacjenci bez delecji 5q</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Czynniki stymulujące erytropoezę (ESA), czyli rekombinowana erytropoetyna (EPO) lub darbepoetyna (DAR), są leczeniem pierwszego rzutu w przypadku niedokrwistości w większości MDS niższego ryzyka bez del (5q). <p><u>Pacjenci z obecną delecją 5q</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ESA (zwłaszcza EPO alfa) są zalecane jako leczenie pierwszego rzutu niedokrwistości w MDS niskiego ryzyka u pacjentów z del (5q) [I, A]. • W przypadku MDS niskiego ryzyka, z niedokrwistością zależną od transfuzji, z del (5q) najskuteczniejszym lekiem jest lenalidomid (LEN) [I, A]. Reakcja na LEN występuje u 60-65% pacjentów, przy medianie czasu trwania niezależności od transfuzji RBC (RBC-TI) wynoszącej 2-2,5 lat. W Unii Europejskiej LEN jest zatwierdzony do leczenia MDS niższego ryzyka, z delecją 5q, przebiegających z niedokrwistością zależnością od transfuzji RBC (tylko w przypadku niepowodzenia lub niemożności zakwalifikowania do ESA). <p>Leczenie drugiego rzutu niedokrwistości</p> <p><u>Pacjenci bez delecji 5q</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Po niepowodzeniu ESA w MDS-RS (MDS z dysplazją jednej linii, z obecnością pierścieniowatych syderoblastów) zależnym od transfuzji RBC zaleca się stosowanie luspaterceptu [I, A]. <p>Luspatercept (ACE-536) wykazał niedawno obiecujące wyniki u pacjentów z MDS niższego ryzyka zależnych od transfuzji RBC, dając odpowiedź erytroidalną i niezależność od transfuzji RBC wynoszące odpowiednio 63% i 38%, przy ograniczonej toksyczności w badaniu II fazy, z nawet lepszymi wynikami u pacjentów z MDS-RS lub mutacją SF3B1. Wyniki zostały potwierdzone w randomizowanym badaniu III fazy, kontrolowanym placebo, z luspaterceptem u pacjentów z MDS-RS zależnych od transfuzji RBC o bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzyku wg IPSS-R lub z mutacją SF3B1 oporną na ESA. Lek został zarejestrowany w tym wskazaniu przez FDA i EMA [I, A].</p> <p><i>Luspatercept (ACE-536) has recently shown promising results in RBC transfusion-dependent, lower-risk MDS, with erythroid response and RBC-TI of 63% and 38%, respectively, with limited toxicity in a phase II study, and even better results in patients with MDS-RS or SF3B1 mutation. Results were confirmed in a phase III placebo-controlled randomised study of luspatercept in</i></p>

Organizacja	Data	Kraj/ Region	Link	Rekomendowane interwencje
				<p><i>RBC transfusion-dependent IPSS-R very low-, low- or intermediate-risk MDS-RS or with SF3B1 mutation refractory to ESA, and this drug has recently been approved in this setting by the FDA and EMA [I, A].</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Inne metody leczenia niedokrwistości drugiej linii po niepowodzeniu ESA obejmują LEN +/- ESA [II, B] i środki hipometylujące (ang. hypomethylating agents, HMA) [II, B], ale nie są one zatwierdzone w Europie do tego wskazania. <p>HMA wywołują RBC-TI u 20-40% pacjentów i mogą poprawiać inne cytopenie w MDS niższego ryzyka [III, B]. HMA są zatwierdzone w tych przypadkach w ki ku krajach, w tym w Stanach Zjednoczonych, ale nie w Europie.</p> <p>LEN wywołuje RBC-TI u 25-30% pacjentów z MDS niższego ryzyka bez del (5q) opornych na ESA, a połączenie LEN i ESA może dawać wyższe wskaźniki RBC-TI niż sam LEN [I, B]. Jednakże LEN nie jest zatwierdzony u pacjentów bez del (5q).</p> <p><i>LEN yields an RBC-TI in 25%-30% of lower-risk MDS patients without del(5q) resistant to ESA, and the combination of LEN and ESA may yield higher RBC-TI rates than LEN alone in this setting [I, B]. However, LEN is not approved in non-del(5q) patients.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Globulina antytymocytarną (ang. anti-thymocyte globulin, ATG) +/- cyklosporyna, może wywoływać odpowiedź erytroidalną u 25-40% pacjentów [II, B]. Wyniki ATG są lepsze u pacjentów stosunkowo młodych (<65 lat), z MDS o niższym ryzyku z niedawną transfuzją RBC, z prawidłowym kariotypem, bez nadmiaru blastów i genotypu HLADR15 oraz u pacjentów z trombocytopenią, małym klonem PNH lub hipokomórkowością szpiku [III, B]. Dlatego to leczenie jest proponowane mniejszości pacjentów. <p><u>Pacjenci z obecną delecją 5q</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Oporność na LEN w MDS niższego ryzyka z del (5q) wiąże się ze złym rokowaniem, nawet jeśli nie obserwuje się natychmiastowej progresji do MDS wysokiego ryzyka. Pacjenci z mutacją genu TP53 mogą mieć szczególnie niekorzystne wyniki i są uważani za kandydatów do metod, które wykazały korzyści w zakresie przeżycia w przypadku MDS o wyższym ryzyku: HMA** i, jeśli to możliwe, allogeniczny przeszczep komórek macierzystych (ang. allogenic stem cell transplant, allo-SCT) [IV, B]. <p>** terapia eksperymentalna</p>
PTOK	2020	Polska	http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_1.9.Zespoly_mielodysplastyczne_200520.pdf	<p><u>Wytyczne dotyczą leczenia pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi</u></p> <p>U chorych z grupy niższego ryzyka MDS celem leczenia są uzyskanie odpowiedzi hematologicznej i poprawa jakości życia. Dla grupy chorych z grupy wyższego ryzyka cel leczenia stanowią wyleczenie lub wydłużenie przeżycia (zmiana przebiegu naturalnego choroby) oraz poprawa jakości życia. Do ważnych czynników kwalifikujących do odpowiedniej metody leczenia należą wiek chorych, stan ogólny chorego i choroby współistniejące, gdyż wpływają one na tolerancję terapii. Opcje terapeutyczne obejmują leczenie objawowe oraz cytoredukcyjne o</p>

Organizacja	Data	Kraj/ Region	Link	Rekomendowane interwencje
				<p>niskiej i wysokiej intensywności stosowane odpowiednio w dwóch grupach chorych na MDS: - niższego ryzyka, do której zalicza się pacjentów z kategorii IPSS niskiego i pośredniego-1 ryzyka; wyższego ryzyka, do której zalicza się pacjentów z kategorii IPSS pośredniego-2 i wysokiego ryzyka.</p> <p><u>Leczenie chorych na MDS z grupy niższego ryzyka, tj. z kategorii IPSS niskiego i pośredniego-1 ryzyka</u></p> <p>Postępowanie w niedokrwistości Zastosowanie czynników stymulujących erytropoezę (ang. erythroid-stimulating agents, ESA) w leczeniu objawowej niedokrwistości zaleca się szczególnie u pacjentów ze stężeniem endogennej EPO (≤ 500 mjm./ml) i zapotrzebowaniem na KKCz poniżej 2 j./miesiąc (75% odpowiedzi). W każdym przypadku należy ocenić stężenie żelaza, kwasu foliowego oraz witaminy B12 i w miarę możliwości skorygować ich niedobór. Odpowiedź erytroidalna występuje zwykle w ciągu 6–8 tygodni leczenia. Zalecane dawki: rekombinowana ludzka erytropoetyna (ang. recombinant human EPO, rHuEPO) — 40–60 tys. j./tydzień przez 8 tygodni, przy braku odpowiedzi zwiększenie dawki do 60–80 tys. j./tydzień przez kolejne 4 tygodnie; darbepoetyna alfa — 500 μg podskórnie (s.c., subcutaneous) co 3 tygodnie, przy braku odpowiedzi po 2 miesiącach zalecana dawka to 500 μg s.c. co 2 tygodnie. Rekomendacja dla erytropoetyny to A, IB, natomiast rekomendacja dla darbepoetyny w połączeniu z czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (ang. granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF) to B, IIA. Brak odpowiedzi na leczenie ESA może być wskazaniem do jej łącznego zastosowania z G-CSF (30 mln j. s.c. 1–3 razy w tygodniu). W MDS-RS zaleca się rozpoczęcie leczenia kombinacją ESA i G-CSF. Docelowe stężenie hemoglobiny to wartości nieprzekraczające 12 g/dl, odpowiedź uzyskuje się u 30–60% chorych, czas odpowiedzi wynosi około 24 miesiące. W przypadku braku odpowiedzi po kolejnych 2 miesiącach od zwiększenia dawki ESA \pm G-CSF należy zakończyć leczenie. Stosowanie ESA w leczeniu niedokrwistości w MDS nie skraca przeżycia, co obserwowano w guzach litych. W retrospektywnych badaniach skandynawskich i w badaniu francuskim wykazano wydłużenie przeżycia i poprawę jakości życia. U chorych na zespół 5q– odpowiedź na ESA jest gorsza niż w innych zespołach MDS. U chorych na MDS niższego ryzyka, u których nie ma odpowiedzi na leczenie, należy rozważyć zastosowanie azacytydyny, decytabiny, lenalidomidu lub luspaterceptu. W przypadku chorych, u których nie uzyska się odpowiedzi na tę terapię, należy rozważyć udział w badaniu klinicznym, a w przypadku głębokiej cytopenii opomej na leczenie — przeszczepienie allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation).</p> <p>Postępowanie w granulocytopenii Leczenie rekombinowanym G-CSF lub czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (ang. granulocyte macrophage-colony stimulating factor, GM-CSF) należy rozważyć u chorych z neutropenią oraz nawracającymi</p>

Organizacja	Data	Kraj/ Region	Link	Rekomendowane interwencje
				<p>lub opornymi na leczenie zakażeniami bakteryjnymi. Nie zaleca się przedłużonego leczenia za pomocą G-CSF.</p> <p>Postępowanie w małopłytkowości</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obecnie nie ma rekomendacji odnoszącej się do stosowania czynników stymulujących trombopoezę (romiplostim, trombopag) u chorych na MDS z towarzyszącą trombocytopenią. Po zastosowaniu tych leków opisywano przemijający wzrost odsetka blastów w szpiku. Ostatnio podano, że czas przeżycia chorych leczonych romiplostimem jest podobny jak u chorych otrzymujących placebo w przypadku małopłytkowości towarzyszącej MDS niższego ryzyka. Zależnie od liczby płytek krwi i objawów skazy krwotocznej zaleca się przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych (KKP). Kwas traneksamowy 3–4 razy dziennie w dawce 500–1000 mg można zastosować u chorych z objawami krwawienia (rekomendacja CIV). Niewielki odsetek chorych może odnieść korzyść z leczenia immunosupresyjnego. Dotyczy to chorych w wieku poniżej 70 lat i nosicieli HLA-DR15+ oraz MDS przebiegającego z obecnością klonu komórek nocnej napadowej hemoglobinurii (ang. paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH) i/lub hipoplastycznej postaci MDS, którzy wymagali przetoczeń KKCz poniżej 6 miesięcy. Leczenie immunosupresyjne obejmuje podawanie globuliny antytymocytowej (40 mg/d. i.v. przez kolejne 4 dni) z cyklosporyną lub bez niej lub samej cyklosporyny. W przypadku osób, u których nie udało się uzyskać odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne, należy rozważyć terapię lekami demetylującymi lub udział w badaniu klinicznym <p><i>Nie wskazano siły dowodów.</i></p>
NCCN	2020.09.11	USA	https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/	<p>Leczenie chorych na MDS z grupy niższego ryzyka, tj. z kategorii IPSS niskiego i pośredniego-1 ryzyka (postępowanie w niedokrwistości):</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku pacjentów bez zespołu 5q ± inne cytogeniczne nieprawidłowości z pierścieniowatymi syderoblastami <15% lub poniżej <5% z mutacją SF3B1 po niepowodzeniu leczenia EPO oraz niskim prawdopodobieństwem odpowiedzi na leczenie IST, można zastosować azacytydynę lub decytabinę lub lenalidomid; • w przypadku pacjentów bez zespołu 5q ± inne cytogeniczne nieprawidłowości z pierścieniowatymi syderoblastami ≥15% lub ≥5% z mutacją SF3B1, po niepowodzeniu leczenia EPO lub rHuEPO + G-CSF lub darbepoetyny alfa + G-CSF, można zastosować luspatercept, kolejną opcją jaką należy rozważyć jest lenalidomid lub azacytydyna lub decytabina. <p><i>Metodyka: przegląd literatury i panel ekspertów Źródło finansowania: nie wskazano Siła dowodów: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A chyba, że wskazano inaczej. 1 – jednogłośny konsensus zalecający interwencję (w oparciu o wysokiej jakości dowody) 2A – jednogłośny konsensus ekspertów zalecający interwencję (w oparciu o dowody niższej jakości niż 1) 2B – konsensus ekspertów</i></p>

Organizacja	Data	Kraj/ Region	Link	Rekomendowane interwencje
				<i>zalecający interwencję (w oparciu o dowody niższej jakości niż 2A) 3 – konsensus ekspertów zalecający interwencję (w oparciu o dowody niższej jakości niż 2B)</i>

Źródło: opracowanie własne.

Fenaux P et al, ESMO Guidelines Committee. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021 Feb;32(2):142-156. Epub 2020 Nov 19. <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2943129-1> [data dostępu: 17.02.2021]

PODSUMOWANIE

Wg ESMO u pacjentów z MDS o ryzyku bardzo niskim, niskim i pośrednim wg IPSS-R, z niedokrwistością, bez delecji 5q pierwszą linią leczenia jest są ESA. Po niepowodzeniu ESA w MDS-RS (MDS z dysplazją jednej linii, z obecnością pierścieniowatych syderoblastów) zależnym od transfuzji RBC zaleca się stosowanie luspaterceptu.

Wg PTOK u chorych na MDS niższego ryzyka, u których nie ma odpowiedzi na leczenie, należy rozważyć zastosowanie azacytydyny, decytabiny, lenalidomidu lub luspaterceptu.

Wg NCCN w przypadku pacjentów bez zespołu 5q z pierścieniowatymi syderoblastami $\geq 15\%$ lub $\geq 5\%$ (w badaniu rejestracyjnym MEDALIST pacjenci mieli poziom pierścieniowatych syderoblastów $\geq 15\%$) z mutacją SF3B1, po niepowodzeniu leczenia EPO lub rHuEPO + G-CSF lub darbepoetyny alfa + G-CSF, można zastosować luspatercept, kolejną opcją jaką należy rozważyć jest lenalidomid lub azacytydyna lub decytabina.

Potencjalne komparatory dla luspaterceptu i powody ich wyeliminowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Potencjalne komparatory i przyczyny ich odrzucenia

Komparator	Przyczyna odrzucenia
Preparaty stymulujące erytropoezę	Pacjenci kwalifikowani do badania rejestracyjnego MEDALIST byli oporni lub nie tolerowali lub nie kwalifikowali się do wcześniejszego leczenia ESA
Lenalidomid	Revlimid (lenalidomid) jest zarejestrowany dla pacjentów z delecją 5q. Dodatkowo, wg kryteriów wykluczenia badania MEDALIST pacjenci z delecją 5q i pacjenci leczeni wcześniej lenalidomidem nie mogli wziąć w nim udziału.
Azacytydyna	Vidaza i Azacitidine Accord (azacytydyna) są lekami zarejestrowanymi dla pacjentów z MDS o pośrednim-2 i wysokim ryzyku zgodnie z IPSS. Dodatkowo, pacjenci leczeni wcześniej azacytydyną nie mogli wziąć udziału w badaniu MEDALIST.
Decytabina	Dacogen (decytabina) jest zarejestrowany dla pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML). Dodatkowo, pacjenci leczeni wcześniej decytabiną nie mogli wziąć udziału w badaniu MEDALIST.

Źródło: opracowanie własne na podstawie: EMA, Reblozyl, Assessment report, 30 kwietnia 2020;

ChPL Reclimid, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_pl.pdf

ChPL Vidaza, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vidaza-epar-product-information_pl.pdf

ChPL Azacitidine Accord, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/azacitidine-accord-epar-product-information_en.pdf

ChPL Dacogen, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dacogen-epar-product-information_pl.pdf

WNIOSKI

W związku z powyższymi informacjami, za komparator należy przyjąć najlepszą terapię podtrzymującą (ang. best supportive care, BSC), czyli transfuzje KKCz.

3.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Reblozyl był opracowany przez AOTMiT w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych:

- OT.422.139.2020 we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny SLD RS (ICD10: D46.1);
- OT.422.151.2020 we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny (ICD10: D46.7).

Tabela 11. Stanowiska Rady Przejrzystości oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT dla leku Reblozyl

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 300/2020 z dnia 9 listopada 2020 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Reblozyl (luspatercept), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, fiołka 100 mg, we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny SLD RS (ICD10: D46.1).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Zespoły mielodysplastyczne są heterogenną grupą nowotworów, których wspólnymi cechami są nieefektywna hematopoeza z cechami dysplazji, cytopenia (pancytopenia) we krwi obwodowej oraz tendencja do transformacji w ostrą białaczkę szpikową. Częstość zachorowań szacuje się na 4/100 tys. osób/rok. Według polskiego rejestru mediana wieku zachorowań wynosi 71 lat. Rokowanie zależy od kategorii ryzyka. Mediana czasu przeżycia wynosi od około 6 lat w przypadku małego ryzyka do około 5 mies. w razie dużego ryzyka. Wniosek dotyczy pacjentki chorej na zespół mielodysplastyczny (MDS) z dysplazją jednej linii komórkowej (SLD) i obecnością pierścieniowatych syderoblastów (RS) – ryzyko niskie. Była ona leczona darbopoetyną w skojarzeniu z G-CSF (ludzki czynnik wzrostu granulocytów). Od kilku lat chora wymaga regularnych przetoczeń KKCZ (średnio 3 jednostki/mies.). Wiąże się to z częstymi hospitalizacjami oraz narastającym ryzykiem powikłań narządowych związanych z przeładowaniem organizmu żelazem. W opinii Konsultanta Wojewódzkiego u pacjentki zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu technologie medyczne. Produkt leczniczy Reblozyl, zgodnie z rejestracją z dnia 25 czerwca 2020 r., jest wskazany do stosowania m.in. w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu MDS 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.</p> <p>https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/257/ORP/U_46_384_09112020_o_300_Reblozyl_luspatercept_RDTL_zacz.pdf</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 151/2020 z dnia 9 listopada 2020 r.</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Reblozyl (luspatercept) we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny w przebiegu dysplazji jednej linii komórkowej z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (MDS SLD RS – ang. myelodysplastic syndrome with multilineage dysplasia with ring sideroblasts) (ICD10: D46.1) z niskim ryzykiem, zależnych od przetoczeń KKCZ, u których stosowano darbopoetynę w skojarzeniu z czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF – ang. granulocyte colony-stimulating factor) oraz nie kwalifikują się do leczenia lenalidomidem w programie lekowym w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Reblozyl (luspatercept) we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny SLD RS (ICD10: D46.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Do analizy klinicznej włączono randomizowane badanie III fazy MEDALIST (Fenaux 2020), porównujące luspatercept (LUS) z placebo (PLC) u dorosłych pacjentów z niedokrwistością wymagającą transfuzji krwinek czerwonych (≥ 2 jednostki/8 tygodni) z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim lub średnim. Efekt leczenia na korzyść LUS w stosunku do PLC zaobserwowano dla większości punktów końcowych związanych z niezależnością od transfuzji czerwonych krwinek (ang. red blood cell transfusion independence, RBC – TI). Wyniki w 1-48 tyg. obserwacji wskazują, że niezależność od transfuzji czerwonych krwinek po co najmniej 12 tyg. leczenia uzyskano u 33% pacjentów w grupie LUS oraz 12% w grupie PLC. Różnice między badanymi grupami były istotne statystycznie. W 1-24 tyg. leczenia odpowiedź erytroidalną uzyskano u 53% pacjentów w grupie luspaterceptu vs. u 12% pacjentów w grupie placebo. U 49% pacjentów w grupie LUS vs. 14% pacjentów w grupie PLC nastąpiło zmniejszenie transfuzji krwinek czerwonych o 4 jednostki/8 tygodni. Brak informacji dotyczącej o istotnych statystycznie różnicach między badanymi grupami. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi po niepowodzeniu leczenia darbopoetyną alfa w skojarzeniu z czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF – ang. granulocyte colony-stimulating factor), można zastosować luspatercept, a dopiero później należy rozważyć inne opcje terapeutyczne. Mając na uwadze powyższe przesłanki oraz charakterystykę wnioskowanej populacji (brak kwalifikacji do programu lekowego dotyczącego leczenia lenalidomidem) w ocenie Prezesa Agencji finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych jest uzasadnione.</p> <p>https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/257/REK/151_2020_Reblozyl.pdf</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 326/2020 z dnia 7 grudnia 2020 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Reblozyl (luspatercept), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, fiołka 75 mg, we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny (ICD10: D46.7).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Zespoły mielodysplastyczne (ang. myelodysplastic syndromes, MDS) są heterogenną grupą nowotworów o różnym przebiegu naturalnym, których wspólnymi cechami są nieefektywna hematopoeza z cechami dysplazji, cytopenia we krwi obwodowej i tendencja do transformacji w ostrą białaczkę szpikową (AML, acute myeloid leukemia). Częstość zachorowań szacuje się na 4 przypadki/100 tys. osób/rok. Mediana wieku zachorowań wynosi 71 lat według rejestru polskiego i 74 lata według rejestru europejskiego. Skutkiem następstw ocenianej choroby jest: przedwczesny</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>zgon i obniżenie jakości życia [PTOK 2020]. Rokowanie zależy od kategorii ryzyka, a mediana czasu przeżycia wynosi od ~6 lat w przypadku małego ryzyka do ~5 mies. w przypadku dużego ryzyka. Wnioskowana technologia nie jest obecnie refundowana w Polsce. W 2020 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczy w zbliżonym wskazaniu co analizowane, tj. zespół mielodysplastyczny SLD RS (ICD10: D46.1) w ramach RDTL. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne [SRP 300/2020, RPA 151/2020]. Przedmiotowy wniosek dotyczy 73-letniej pacjentki chorej na zespół mielodysplastyczny MDS-MLD, IPSS - ryzyko pośrednie I, która otrzymała dotychczasowe leczenie w postaci: CPD (Dekametason 1mg, Cipronex 500mg co drugi dzień, Polfillin 400mg 2x1 tabl., Ecomer 3x1 tabl. - leczenie przerwano z powodu biegunki, najprawdopodobniej po chinolonie, w 01.2020 r.); kontynuacja Dexametason 4 mg następnie Metypred 4 mg 02.2020 bez efektu po miesiącu leczenia; Talidomid 100 mg/d 04.02-05.03.2020 leczenie przerwano z powodu toksycznego uszkodzenia mięszu wątroby przy braku poprawy parametrów morfologii; Azacytydyna 147mg/d 02.06-08.06.2020 (powikłane ciężkim zapaleniem płuc z towarzyszącym krwawieniem z dróg oddechowych). Pacjentka wymaga wielokrotnych przetoczeń KKP i KKCz. W kontrolnym mielogramie potwierdzono obecność syderoblastów pierścieniowatych.</p> <p>https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/286/ORP/U_50_423_07122020_o_326_Reblozyl_luspatercept_RDTL_REOPTR.pdf</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 164/2020 z dnia 10 grudnia 2020 r.</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357 z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Reblozyl (luspatercept), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, fiołki 75 mg, we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny (ICD10: D46.7), z wieloliniową dysplazją, z obecnością syderoblastów pierścieniowatych, z ryzykiem pośrednim I według Międzynarodowego Indeksu Progностycznego, zależnych od przetoczeń KKC i KKP, po niepowodzeniu leczenia glikokortykosteroidami, talidomidem oraz azacytydyną, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii w wyżej wymienionym wskazaniu, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi luspatercept jest wskazywany jako zalecana technologia w ocenianym wskazaniu. W randomizowanym badaniu III fazy MEDALIST (Fenaux 2020), porównującym luspatercept (LUS) z placebo (PLC) u dorosłych pacjentów z niedokrwistością wymagającą transfuzji krwinek czerwonych z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim lub średnim raportowano efekty na korzyść ocenianej technologii w stosunku do komparatora. Zaobserwowano wyższą szansę niezależności od transfuzji czerwonych krwinek. Wyniki w okresie obserwacji obejmującym 1-48 tyg. wskazują, że niezależność od transfuzji czerwonych krwinek po co najmniej 12 tyg. leczenia uzyskano u 33% pacjentów w grupie LUS oraz 12% w grupie PLC a różnice między badanymi grupami były istotne statystycznie. Korzyść z terapii odnotowano również dla odpowiedzi erytroidalnej. W 1-24 tyg. leczenia odpowiedź erytroidalną uzyskano u 53% pacjentów w grupie luspaterceptu vs. u 12% pacjentów w grupie placebo. U 49% pacjentów w grupie LUS vs. 14% pacjentów w grupie PLC nastąpiło zmniejszenie transfuzji krwinek czerwonych, choć nie podano informacji o istotności statystycznej różnic. Mając na uwadze powyższe przesłanki oraz charakterystykę wnioskowanej populacji w ocenie Prezesa Agencji finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych jest uzasadnione.</p> <p>https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/286/REK/Rdtl_164_2020_Reblozyl_zaczernienia_BIP_REOPT_R.pdf</p>

Źródło: opracowanie własne.

PODSUMOWANIE:

Agencja dotychczas rozpatrywała 2 wnioski o refundację Reblozylu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) we wskazaniu MDS zależny od przetoczeń KKCz. Oba przypadki zostały rozpatrzone pozytywnie.

3.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

- Preparaty erytropoetyny – epoetyna alfa (preparat Binocri), epoetyna beta (preparat NeoRecormon) oraz darbopoetyna (preparat Aranesp).
- Lenalidomid – preparat Revlimid.
- Azacytydyna – preparat Vidaza i Azacididine Accord.
- Decytabina – preparat Dacogen – nier refundowany w Polsce.
- Przetoczenia krwi.

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych wymienionych w obwieszczeniu MZ

Według Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. we wskazaniu: zespoły mielodysplastyczne (ogólnie) refundowane są następujące substancje czynne:

- w ramach programu lekowego: darbepoetyna alfa (B.37 Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek (ICD-10: N 18)), epoetyna alfa (B.37), lenalidomid (B.54 leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10: C90.0) i B.84 Lenalidomid w leczeniu pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q (D46)).
- w ramach chemioterapii: darbepoetyna alfa, epoetyna alfa, epoetyna beta, azacytydyna.

3.4.2. Dostępność opcji finansowania nieuwzględnionych w obwieszczeniu MZ

Nie dotyczy

PODSUMOWANIE:

Opcje terapeutyczne rekomendowane w wytycznych są finansowane w Polsce, ale dla innych populacji niż zespoły mielodysplastyczne o ryzyku bardzo niskim, niskim lub pośrednim według oceny IPSS-R.

3.5. Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Zespoły mielodysplastyczne (ang. myelodysplastic syndromes, MDS) stanowią zróżnicowaną grupę zaburzeń hematologicznych, w których produkowana jest niewystarczająca liczba dojrzałych komórek krwi, szpik kostny funkcjonuje w sposób nieprawidłowy. Zarówno białe krwinki, czerwone krwinki jak i płytki krwi mogą być objęte MDS, co może skutkować niedokrwistością (u ok 80% pacjentów) i zwiększonym ryzykiem krwawienia oraz infekcji. Leki stymulujące erytropoezę są opcją pierwszego rzutu leczenia niedokrwistości u pacjentów z mniejszym ryzykiem z MDS bez del (5q); lenalidomid jest zalecanym leczeniem dla pacjentów z del (5q). Pomimo początkowej odpowiedzi na leczenie ESA, około 70% pacjentów przestanie reagować na ESA. Ponadto ESA są mniej skuteczne u pacjentów z endogennym poziomem EPO ≥ 200 U/l lub u pacjentów wymagających transfuzji RBC ≥ 2 jednostki/miesiąc.³⁶ Dodatkowo, nie u wszystkich pacjentów można zastosować erytropoetynę. Przeciwwskazania to: nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, pacjenci z wybiórczą aplazją czerwonych krwinek po leczeniu preparatem erytropoetyny, zaawansowana choroba tętnic wieńcowych, obwodowych, tętnicy szyjnej i naczyń mózgowych, świeży zawał serca, zaburzenia krążenia mózgowego, niemożność poddania profilaktyki przeciwzakrzepowej, i inne.³⁷ W przypadku braku odpowiedzi na ESA, u pacjentów bez zespołu 5q, z pierścieniowatymi syderoblastami $\geq 15\%$ lub $\geq 5\%$ z mutacją SF3B1, zaleca się zastosować luspatercept. Kolejną opcją jaką należy rozważyć jest lenalidomid lub azacytydyna lub decytabina, jednakże te leki są zarejestrowane w innych wskazaniach lub dla innej subpopulacji. W wybranych przypadkach, - głębokiej cytopenii opornej na leczenie - rekomendowane jest przeszczepienie allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) (ESMO 2020; NCCN 2020; PTOK 2020). Podstawą postępowania jest leczenie suplementacją preparatami krwi. Opcje leczenia pozostają nieoptymalne u pacjentów z MDS niskiego ryzyka, którzy nie kwalifikują się lub nie reagują już na ESA, a wielu pacjentów będzie ostatecznie wymagać długoterminowych transfuzji RBC. Uzależnienie od transfuzji krwinek czerwonych i niższe poziomy hemoglobiny są związane ze szkodliwym wpływem na wyniki i zwiększoną śmiertelnością u pacjentów z MDS.³⁸

Zespoły mielodysplastyczne MDS związane są ze zwiększonym ryzykiem transformacji do ostrej białaczki szpikowej (ang. acute myeloid leukemia, AML) u ok. 30%. Nie są znane metody zmniejszania ryzyka transformacji

³⁶ Reblozyl Assesment Report 30.04.2020 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/reblozyl-epar-public-assessment-report_en.pdf [12.01.2021]

³⁷ ChPL Bincorin http://chpl.com.pl/data_files/Bincorin.pdf [data dostępu: 14.01.2021]

³⁸ Reblozyl Assesment Report 30.04.2020 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/reblozyl-epar-public-assessment-report_en.pdf [12.01.2021]

nowotworowej. Rokowanie zależy od kategorii ryzyka. Mediana czasu przeżycia wynosi od ok. 6 lat w przypadku małego ryzyka do ok. 5 mies. w przypadku dużego ryzyka.³⁹

Szacowana utrata lat życia w pełnym zdrowiu w związku z chorobą dla Polski wynosi (współczynnik (ang. rate) na 100 tys.) 36,83 z powodu zespołów mielodysplastycznych, mieloproliferacyjnych oraz nowotworów krwiotwórczych.

DALY – lata życia skorygowane niepełnosprawnością dla Polski (współczynnik n 100 tys.): 40,67 z powodu zespołów mielodysplastycznych, mieloproliferacyjnych oraz nowotworów krwiotwórczych.

Fragmenty EPAR (European public assessment report) Reblozyl z zakresu choroby w Załączniku 11.1

³⁹R Edlin, et al. "Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome, chronic myelomonocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia." Health technology assessment (Winchester, England) vol. 14 Suppl 1 (2010): 69-74.

4. Wielkość populacji docelowej

4.1. Szacowanie wielkości populacji

Szacunkowa liczba pacjentów dotkniętych zespołami mielodysplastycznymi dotyka około 2 na 10 000 osób w Unii Europejskiej. Odpowiadało to łącznie około 103 000 osób. Oznaczenie liczby pacjentów dotkniętych chorobą szacuje się i ocenia na podstawie danych z Unii Europejskiej (UE 28), Norwegii, Islandii i Liechtensteinu. W momencie wskazania stanowiło to populację 512 900 000 (Eurostat 2014).⁴⁰

Częstość zachorowań szacuje się na 4 przypadki/100 tys. osób/rok. U osób powyżej 60. roku życia częstość zachorowań wzrasta do 7-35/100 tys./rok i dalej zwiększa się wraz z wiekiem. Mediana wieku zachorowań wynosi 71 lat według rejestru polskiego i 74 lata według rejestru europejskiego. Szacuje się, że w Europie należy spodziewać się 25 tys. nowych zachorowań rocznie. Na MDS dwukrotnie częściej chorują mężczyźni niż kobiety.^{41,42}

Szacowana populacja wynosi: ok. 7 600 osób (przy założeniu że chorobowość wynosi 2 przypadki na 10 tys. osób, a populacja Polski stanowi 38 mln) i obejmuje pacjentów ze wszystkimi rodzajami MDS. Ze względu na nieodnalezienie danych w literaturze niemożliwym jest oszacowanie populacji analogicznej jak uwzględniona w badaniu.

Nowe przypadki rocznie: ok. 1 500 osób (przy założeniu że rocznie zapadalność wynosi 4 przypadki na 100 tys. osób, a populacja Polski stanowi 38 mln).

Szacowana populacja w pierwszym roku: ok. 760 osób (przy założeniu że w pierwszym roku leczonych będzie 10% osób z populacji ogólnej).

Szacowana populacja w drugim roku: ok. 2 280 osób (przy założeniu że w drugim roku leczonych będzie 30% osób z populacji ogólnej)

W okresie stabilnym: ok. 3 800 osób (przy założeniu że okresie stabilnym leczonych będzie 50% osób z populacji ogólnej).

4.2. Podsumowanie szacowania liczebności populacji

- Szacowana populacja wynosi: ok. 7 600 osób.
- Nowe przypadki rocznie: ok. 1 500 osób.
- Szacowana populacja w pierwszym roku: ok. 760 osób.
- Szacowana populacja w drugim roku: ok. 2 280 osób.
- W okresie stabilnym: ok. 3 800.

⁴⁰ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3141331> [data dostępu: 11.01.2021]

⁴¹ B. Budziszewska et al., Zachorowalność i chorobowość na nowotwory układu krwiotwórczego w Polsce (2009–2015) określone na podstawie analizy danych Narodowego Funduszu Zdrowia wykorzystanych w projekcie „Mapy potrzeb zdrowotnych — baza analiz systemowych i wdrożeniowych”, *Hematologia* 2017;8(2):89-104

⁴² PTOK 2020

5. Jakość dowodów naukowych

5.1. Opis badań rejestracyjnych leku

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka badań rejestracyjnych

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia/wyłączenia	Liczebność	Interwencja	Đługość obserwacji
MEDALIST	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02631070	Celgene and Acceleron Pharma	Badanie III fazy	<p>- wieloośrodkowe, - 2 ramiona, - randomizacja (w stosunku 2:1), - podwójnie zaślepione, - okres obserwacji: pacjentów z obu grup leczono przez 24 tygodnie, a następnie kontynuowano leczenie, jeżeli wykazano w ich przypadku korzyści kliniczne i brak progresji choroby. Badanie zostało odślepione na potrzeby analiz w momencie, gdy wszyscy pacjenci ukończyli 48-tygodniowy okres leczenia albo przerwali leczenie,</p> <p>Grupa LUS: luspatercept w dawce 1,0 mg/kg co 3 tyg. Grupa PLC: placebo</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Odsetek uczestników, którzy osiągnęli niezależność od transfuzji krwinek czerwonych trwającą ≥ 8 tygodni od 1. tygodnia do 24. tygodnia. <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Odsetek uczestników, którzy osiągnęli niezależność od transfuzji krwinek czerwonych trwającą ≥ 12 tygodni od tygodnia 1. do 24. oraz od tygodnia 1. do 48. 2. Odsetek uczestników, którzy osiągnęli niezależność od transfuzji krwinek czerwonych trwającą ≥ 8 tygodni od tygodnia 1. do tygodnia 48. 3. Średnia zmiana liczby jednostek RBC przetoczonych w ciągu 16 tygodni. 	Pacjenci z MDS o ryzyku bardzo niskim, niskim lub pośrednim wg IPSS-R z niedokrwistością wymagającą transfuzji krwinek czerwonych (≥ 2 jednostki/8 tygodni), w tym pacjenci niespełniający kryteriów kwalifikacyjnych do leczenia z zastosowaniem ESA, bez delecji 5q.	<p><u>Kryteria włączenia*:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dorośli pacjenci > 18 r.ż. z niedokrwistością wymagającą transfuzji krwinek czerwonych (≥ 2 jednostki/8 tygodni) z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim lub pośrednim według oceny IPSS-R. 2. Pacjenci z obecnością pierścieniowatych sideroblastów ($\geq 15\%$). 3. Pacjenci niespełniający kryteriów kwalifikacyjnych do leczenia z zastosowaniem ESA (pacjenci, w przypadku których stwierdzono znikome prawdopodobie 	<p><u>Liczba pacjentów (N=229):</u> Grupa LUS: 153 Grupa PLC: 76</p>	Luspatercept lub placebo	Okres obserwacji: pacjentów z obu grup leczono przez 24 tygodnie, a następnie kontynuowano leczenie, jeżeli wykazano w ich przypadku korzyści kliniczne i brak progresji choroby. Badanie zostało odślepione na potrzeby analiz w momencie, gdy wszyscy pacjenci ukończyli 48-tygodniowy okres leczenia a bo przerwali leczenie

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia/wyłączenia	Liczebność	Interwencja	Długość obserwacji
					<p>4. Odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź erytroidalną w dowolnym kolejnym okresie 8 tygodni.</p> <p>5. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wzrost Hgb w stosunku do wartości wyjściowej o ≥ 1 g/dL w dowolnym kolejnym okresie 8 tygodni bez transfuzji RBC.</p> <p>6. Zmiana wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30.</p>		<p>ństwo odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem ESA w postaci poziomu erytropoetyny w surowicy (EPO) wynoszącego >200 U/l) lub wykazujący nietolerancję na leczenie ESA.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia*</u>:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci musieli otrzymywać wcześniejsze leczenie czynnikiem stymulującym erytropoezę (ESA) z niedostateczną odpowiedzią. 2. Pacjenci z MDS z delecją 5q (del5q). 3. Wcześniejsza terapia środkami modyfikującymi przebieg choroby pierwotnej choroby MDS (m.in. lenalidomid, HMAs (azacytydyna, decytabina), terapia immunosupresyjna) 			

* wybrane

Skróty: EPO – erytroproetyna; ESA – czynnik stymulujący erytropoezę (ang. erythropoiesis-stimulating agent, ESA); IPSS-R – Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny – wersja zaktualizowana; LUS – luspatercept; MDS – zespoły mielodysplastyczne; PLC – placebo;
 Źródło: Reblozyl (luspatercept) we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny (ICD10: D46.7), opracowanie sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach RDTL (nr: OT.422.151.2020), AOTMiT, grudzień 2020,
 EMA, Reblozyl, Assessment report, 30 kwietnia 2020,
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02631070> [data dostępu: 05.01.2021]

Wyszukiwanie badań w toku przeprowadzono w dniu 03.02.2021 r. na stronie www.clinicaltrials.gov z użyciem terminu „luspatercept”. Wyszukiwanie ograniczono do badań ze statusem: „not yet recruiting”, „recruiting”, „enrolling by invitation”, „active, not recruiting”, „terminated”. Wyniki przedstawiono w Tabeli 13.

Tabela 13. Wyniki wyszukiwania badań oceniających luspatercept w rejestrze National Institutes of Health – clinicaltrials.gov

Nr identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT04064060 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04064060?term=Luspatercept&recrs=abdfim&draw=2&rank=1	A Study to Evaluate Long-term Safety in Subjects Who Have Participated in Other Luspatercept (ACE-536) Clinical Trials	Metodyka: badanie typu rollover jednoramienne IIIB fazy, bez zaślepienia (open-label) Cel: długoterminowa ocena bezpieczeństwa u pacjentów, którzy uczestniczyli w innych badaniach klinicznych Luspatercept (ACE-536)	Data rozpoczęcia: 12 sierpnia 2019 r. Data zakończenia: 25 marca 2030 r. Sponsor: Celgene Liczba uczestników: 665 Status: W procesie rekrutacji
NCT04477850 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04477850?term=Luspatercept&recrs=abdfim&draw=2&rank=2	A Study to Evaluate the Efficacy, Pharmacokinetics and Safety of Luspatercept (ACE-536) for the Treatment of Anemia Due to IPSS-R Very Low, Low, or Intermediate Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) in Chinese and Japanese Subjects With Ring Sideroblasts Who Require Red Blood Cell Transfusions	Metodyka: badanie jednoramienne II fazy, bez zaślepienia (open-label) Cel: ocena skuteczności, farmakokinetyki i bezpieczeństwa luspaterceptu (ACE-536) w leczeniu niedokrwistości z powodu IPSSR o bardzo niskim, niskim lub średnim ryzyku zespołów mielodysplastycznych (MDS) u pacjentów z Chin i Japonii z syderoblastami pierścieniowymi, którzy wymagają transfuzji RBC.	Data rozpoczęcia: 11 września 2020 r. Data zakończenia: 25 sierpnia 2023 r. Sponsor: Celgene Liczba uczestników: 30 Status: Jeszcze nie rekrutuje
NCT03194542 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03194542?term=Luspatercept&recrs=abdfim&draw=2&rank=3	A Safety and Efficacy Study to Evaluate Luspatercept in Subjects With Myeloproliferative Neoplasm-associated Myelofibrosis Who Have Anemia With and Without Red Blood Cell-transfusion Dependence	Metodyka: badanie jednoramienne II fazy, bez zaślepienia (open-label) Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania luspaterceptu u osób z mielofibrozą i niedokrwistością związaną z MPN, z zależnością od transfuzji RBC i bez niej.	Data rozpoczęcia: 15 listopada 2017 r. Data zakończenia: 16 czerwca 2021 r. Sponsor: Celgene Liczba uczestników: 103 Status: W procesie rekrutacji
NCT04539236 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04539236?term=Luspatercept	Luspatercept and Lenalidomide (L2) in Lower-risk, Non-del(5q) MDS Patients	Metodyka: badanie jednoramienne I i II fazy, bez zaślepienia (open-label)	Data rozpoczęcia: Styczeń 2021 r. Data zakończenia: Sierpień 2022 r.

Nr identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
cept&recrs=abdfim&draw=2&rank=		Cel: ocena, czy połączenie lenalidomidu i luspaterceptu przyczyni się do poprawy leczenia niedokrwistości u osób z MDS o niższym ryzyku.	Sponsor: Mikkael Sekeres MD Liczba uczestników: 50 Status: Jeszcze nie rekrutuje
NCT04143724 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04143724?term=Luspatercept&recrs=abdfim&draw=2&rank=5	Study of Safety & PK of Luspatercept (ACE-536) in Pediatric Subjects Who Require Regular RBC Transfusions Due to Beta (β)-Thalassemia.	Metodyka: badanie IIA fazy, bez zaślepienia (open-label), nierandomizowane Cel: ocena bezpieczeństwa i farmakokinetyki luspaterceptu u dzieci i młodzieży, które wymagają regularnych transfuzji β-talasemii.	Data rozpoczęcia: 15 kwietnia 2021 r. Data zakończenia: 4 grudnia 2021 r. Sponsor: Celgene Liczba uczestników: 48 Status: Jeszcze nie rekrutuje
NCT03900715 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03900715?term=Luspatercept&recrs=abdfim&draw=2&rank=6	An Efficacy and Safety Study of Luspatercept (ACE-536) for the Treatment of Anemia Due to IPSS-R Very Low, Low or Intermediate Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) in Japanese Subjects Who Are Not Requiring Red Blood Cell Transfusion	Metodyka: badanie jednoramienne I i II fazy, bez zaślepienia (open-label) Cel: ocena skuteczności, bezpieczeństwa i farmakokinetyki luspatercept (ACE-536) w leczeniu niedokrwistości spowodowanej zespołem mielodysplastycznym (MDS) o bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzyku (International prognostic scoring system-Revised, IPSS-R) u Japończyków, którzy nie wymagają transfuzji krwinek czerwonych (RBC).	Data rozpoczęcia: 20 maja 2019 r. Data zakończenia: 19 listopada 2021 r. Sponsor: Celgene Liczba uczestników: 20 Status: W procesie rekrutacji
NCT04717414 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04717414?term=Luspatercept&recrs=abdfim&draw=2&rank=7	An Efficacy and Safety Study of Luspatercept (ACE-536) Versus Placebo in Subjects With Myeloproliferative Neoplasm-Associated Myelofibrosis on Concomitant JAK2 Inhibitor Therapy and Who Require Red Blood Cell Transfusions (INDEPENDENCE)	Metodyka: badanie III fazy, podwójnie zaślepienie, randomizowane Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu Luspatercept w porównaniu z placebo u pacjentów ze zwłóknieniem szpiku związanym z nowotworami mieloproliferacyjnymi (MPN) i niedokrwistością podczas jednoczesnego leczenia inhibitorami kinazy Janus 2 (JAK2) i którzy wymagają transfuzji krwinek czerwonych (RBC).	Data rozpoczęcia: 28 lutego 2021 r. Data zakończenia: 11 sierpnia 2025 r. Sponsor: Celgene Liczba uczestników: 309 Status: Jeszcze nie rekrutuje
NCT03342404 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03342404?term=Luspatercept&recrs=abdfim&draw=2&rank=8	A Study to Determine the Efficacy and Safety of Luspatercept in Adults With Non Transfusion Dependent Beta (β)-Thalassemia (BEYOND)	Metodyka: badanie III fazy, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane placebo Cel: określenie skuteczności i bezpieczeństwa Luspaterceptu (ACE-536) u dorosłych z nietransfuzjo-zależną beta (B) -talasemią.	Data rozpoczęcia: 1 lutego 2018 r. Data zakończenia: 14 marca 2022 r. Sponsor: Celgene Liczba uczestników: 145 Status: Aktywny, nie rekrutuje

Nr identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
<p>NCT02604433</p> <p>https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02604433?term=Luspatercept&recrs=abdfim&draw=2&rank=9</p>	<p>An Efficacy and Safety Study of Luspatercept (ACE-536) Versus Placebo in Adults Who Require Regular Red Blood Cell Transfusions Due to Beta (β) Thalassemia (BELIEVE)</p>	<p>Metodyka: badanie III fazy, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane placebo</p> <p>Cel: określenie skuteczności i bezpieczeństwa luspaterceptu (ACE-536) z najlepszą opieką wspomagającą (BSC) w porównaniu z placebo i BSC u dorosłych, którzy wymagają regularnego przetaczania krwinek czerwonych z powodu (β)-talasemii.</p>	<p>Data rozpoczęcia: 2 maja 2016 r.</p> <p>Data zakończenia: 24 listopada 2017 r.</p> <p>Sponsor: Celgene</p> <p>Liczba uczestników: 336</p> <p>Status: Aktywny, nie rekrutuje</p>
<p>NCT02631070</p> <p>https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02631070?term=Luspatercept&recrs=abdfim&draw=2&rank=10</p>	<p>A Study of Luspatercept (ACE-536) to Treat Anemia Due to Very Low, Low, or Intermediate Risk Myelodysplastic Syndromes (MEDALIST)</p>	<p>Metodyka: badanie III fazy, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane placebo</p> <p>Cel: określenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania luspaterceptu (ACE-536) w porównaniu z placebo u uczestników z niedokrwistością którzy zostali zakwalifikowani do kategorii International Prognostic Scoring System-Revised (IPSS-R) bardzo niskiego, niskiego lub pośredniego ryzyka zespołu mielodysplastycznego (MDS), mają obecne pierścieniowe sideroblasty i wymagają ciągłej transfuzji RBC.</p>	<p>Data rozpoczęcia: 9 lutego 2016 r.</p> <p>Data zakończenia: 21 listopada 2017 r.</p> <p>Sponsor: Celgene</p> <p>Liczba uczestników: 229</p> <p>Status: Aktywny, nie rekrutuje</p>
<p>NCT03682536</p> <p>https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03682536?term=Luspatercept&recrs=abdfim&draw=3&rank=11</p>	<p>Efficacy and Safety Study of Luspatercept (ACE-536) Versus Epoetin Alfa for the Treatment of Anemia Due to IPSS-R Very Low, Low or Intermediate Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) in ESA Naive Subjects Who Require Red Blood Cell Transfusions (COMMANDS)</p>	<p>Metodyka: badanie III fazy, randomizowane, bez zaślepienia</p> <p>Cel: porównanie skuteczności i bezpieczeństwa luspaterceptu (ACE-536) z Epoetyną Alfa w leczeniu niedokrwistości z powodu IPSS-R bardzo niskiego, niskiego lub pośredniego ryzyka zespołu mielodysplastycznego u osób nieleczonych wcześniej ESA, które wymagają transfuzji krwinek czerwonych.</p>	<p>Data rozpoczęcia: 2 stycznia 2019 r.</p> <p>Data zakończenia: 28 listopada 2022 r.</p> <p>Sponsor: Celgene</p> <p>Liczba uczestników: 350</p> <p>Status: W procesie rekrutacji</p>
<p>NCT03755518</p> <p>https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03755518?term=Luspatercept&recrs=abdfim&draw=3&rank=12</p>	<p>A Safety Trial of Fedratin b in Subjects With DIPSS, Intermediate or High-Risk Primary Myelof brosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis and Previously Treated With Ruxolitinib With Concomitant Luspatercept for Subjects With Anemia (FREEDOM)</p>	<p>Metodyka: badanie jednoramienne III fazy, bez zaślepienia (open-label)</p> <p>Cel: ocena bezpieczeństwa i tolerancji luspaterceptu podawanego jednocześnie z fedratyn bem w leczeniu niedokrwistości u</p>	<p>Data rozpoczęcia: 27 marca 2019 r.</p> <p>Data zakończenia: 19 czerwca 2023 r.</p> <p>Sponsor: Celgene</p> <p>Liczba uczestników: 110</p> <p>Status: W procesie rekrutacji</p>

Nr identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
		pacjentów z MF związanym z MPN, którzy są zależni od transfuzji erytrocytów (Grupa A) lub nie są zależni od transfuzji (Grupa B)..	

Źródło: opracowanie własne na podstawie stron internetowych podanych w tabeli [data dostępu: 03.02.2021]

5.1.1. Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym jako komparator zastosowano placebo. Wg EMA Assessment report: Porównanie z placebo jest dopuszczalne ze względu na populację docelową, dla której żaden produkt leczniczy nie jest zarejestrowany w UE.⁴³

W obu grupach badanych mogła być stosowana terapia wspomagająca (ang. best supportive care, BSC), która obejmowała transfuzje RBC, terapię antybiotykową, przeciwwirusową i/lub przeciwgrzybiczą, ewentualnie wsparcie żywieniowe (wykluczone było ESA).⁴⁴

Wg wytycznych klinicznych (Tabela 9) u osób z MDS z niedokrwistością w pierwszej kolejności należy leczyć za pomocą czynników stymulujących erytropoezę (ESA). W przypadku braku odpowiedzi na ESA, u pacjentów bez zespołu 5q, z pierścieniowatymi syderoblastami $\geq 15\%$ lub $\geq 5\%$ z mutacją SF3B1, zaleca się zastosować luspatercept. Kolejną opcją jaką należy rozważyć jest lenalidomid lub azacytydyna lub decytabina, jednakże te leki są zarejestrowane w innych wskazaniach lub dla innych subpopulacji. W wybranych przypadkach rekomendowane jest przeszczepienie allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT). (ESMO 2020; NCCN 2020; PTOK 2020).

W Polsce refundowany jest lenalidomid w ramach programu lekowego B.84 – Lenalidomid w leczeniu pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q (D46)⁴⁵, ale jest to program dedykowany pacjentom z delecją 5q, a kryteria wyłączenia w badaniu MEDALIST uniemożliwiały udział w badaniu osobom z delecją 5q.

Lenalidomid oraz pozostałe potencjalne wg wytycznych komparatory dla luspaterceptu i powody ich wyeliminowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Potencjalne komparatory i przyczyny ich odrzucenia

Komparator	Przyczyna odrzucenia
Preparaty stymulujące erytropoezę	Pacjenci kwalifikowani do badania rejestracyjnego MEDALIST byli oporni lub nie tolerowali lub nie kwalifikowali się do wcześniejszego leczenia ESA
Lenalidomid	Revlimid (lenalidomid) jest zarejestrowany dla pacjentów z delecją 5q. Dodatkowo, wg kryteriów wykluczenia badania MEDALIST pacjenci z delecją 5q i pacjenci leczeni wcześniej lenalidomidem nie mogli wziąć w nim udziału.
Azacytydyna	Vidaza i Azacitidine Accord (azacytydyna) są lekami zarejestrowanymi dla pacjentów z MDS o pośrednim-2 i wysokim ryzyku zgodnie z IPSS. Dodatkowo, pacjenci leczeni wcześniej azacytydyną nie mogli wziąć udziału w badaniu MEDALIST.
Decytabina	Dacogen (decytabina) jest zarejestrowany dla pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML). Dodatkowo, pacjenci leczeni wcześniej decytabiną nie mogli wziąć udziału w badaniu MEDALIST.

Źródło: opracowanie własne na podstawie: EMA, Reblozyl, Assessment report, 30 kwietnia 2020;

ChPL Reclimid, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_pl.pdf

ChPL Vidaza, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vidaza-epar-product-information_pl.pdf

ChPL Azacitidine Accord, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/azacitidine-accord-epar-product-information_en.pdf

ChPL Dacogen, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dacogen-epar-product-information_pl.pdf

Wg EMA Assessment report: Transfuzja krwinek czerwonych jest podstawą leczenia pacjentów z MDS i niedokrwistością o mniejszym ryzyku. Wielu pacjentów staje się zależnymi od transfuzji, co wiąże się ze zwiększoną zachorowalnością, obniżoną jakością życia i dużym obciążeniem społecznym.

Transfuzje krwinek czerwonych są czasochłonne, mogą mieć szkodliwy wpływ na funkcjonowanie społeczne pacjenta, zwiększając jego zależność od systemu medycznego, wpływając na wykorzystanie zasobów szpitalnych i zaopatrzenie w koncentraty RBC. Przewlekłe transfuzje prowadzą do wtórnego przeciążenia żelazem. Stosunkowo długi czas przeżycia grup niskiego i średniego ryzyka MDS stawia je w grupie zwiększonego ryzyka uszkodzenia spowodowanego przeciążeniem żelazem w wyniku długotrwałych transfuzji krwinek czerwonych w porównaniu z pacjentami wysokiego ryzyka ze znacznie zmniejszonym przeżyciem. Populacja MDS składa się

⁴³ EMA, Reblozyl, Assessment report, 30 kwietnia 2020

⁴⁴ EMA, Reblozyl, Assessment report, 30 kwietnia 2020

⁴⁵ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r.

głównie z pacjentów w podeszłym wieku z chorobami współistniejącymi i skłonnością do niewydolności serca, infekcji, krwotoku i marskości wątroby; przeciążenie żelazem może zaostrzyć te istniejące wcześniej warunki.

Opcje leczenia pozostają nieoptymalne u pacjentów z MDS niskiego ryzyka, którzy nie kwalifikują się lub nie reagują już na ESA, a wielu pacjentów ostatecznie będzie wymagało długoterminowych transfuzji RBC. Uzależnienie od transfuzji krwinek czerwonych i niższe poziomy hemoglobiny wiążą się ze szkodliwym wpływem na wyniki i zwiększoną śmiertelnością u pacjentów z MDS.⁴⁶

WNIOSKI:

- Za komparator przyjmuje się transfuzje KKCz będące najlepszą terapią podtrzymującą (BSC) dla danej populacji z MDS.

5.1.2. Punkty końcowe

MEDALIST: Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności - brak punktów końcowych odnoszących się do śmiertelności;
- Jakości życia:
 - Zmiana wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30
- Wyleczenia - brak punktów końcowych odnoszących się do wyleczenia;
- Surogatowych punktów końcowych (wybrane):
 - Odsetek uczestników, którzy osiągnęli niezależność od transfuzji krwinek czerwonych trwającą ≥ 8 tygodni od 1. tygodnia do 24. tygodnia,
 - Odsetek uczestników, którzy osiągnęli niezależność od transfuzji krwinek czerwonych trwającą ≥ 12 tygodni od tygodnia 1. do 24. oraz od tygodnia 1. do 48.,
 - Odsetek uczestników, którzy osiągnęli niezależność od transfuzji krwinek czerwonych trwającą ≥ 8 tygodni od tygodnia 1. do tygodnia 48.
 - Średnia zmiana liczby jednostek RBC przetoczonych w ciągu 16 tygodni.

5.1.3. Ocena jakości badania

Dokonano oceny wiarygodności (ryzyka błędu systematycznego) badania MEDALIST według The Cochrane Collaboration (Tabela 15). Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu w większości domen (5 z 7). Dla pozostałych domen ryzyko oceniono jako nieznane.

Tabela 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego według The Cochrane Collaboration (MEDALIST)

Domena	Ocena	Komentarz
Randomizacja	Niskie ryzyko	Randomizacja: 2:1 Odbывała się ona poprzez centralną procedurę randomizacji z wykorzystaniem zintegrowanej technologii odpowiedzi (ang. integrated response technology, IRT). Randomizację dodatkowo stratyfikowano według obciążenia transfuzją RBC na początku badania (≥ 6 jednostek RBC/8 tygodni i <6 jednostek RBC/8 tygodni [średnia z dwóch kolejnych 8-tygodniowych okresów bezpośrednio przed randomizacją]) oraz według IPSS-R na początku badania (Bardzo niski/ niski i średniozaawansowany).
Użycie kodu alokacji	Niskie ryzyko	Pacjenci byli przydzielani losowo w stosunku 2: 1 do leczenia luspaterceptem lub placebo. Randomizacja, wydawanie leków, zmniejszanie / miareczkowanie dawki i odstawianie leku były realizowane za pomocą systemu IRT. Upoważniony personel ośrodka musiał kontaktować się z IRT w celu randomizacji, przypisania leku na początku każdego cyklu, zarejestrowania redukcji

⁴⁶ EMA, Rebzyl, Assessment report, 30 kwietnia 2020

Domena	Ocena	Komentarz
		lub miareczkowania dawki oraz zaprzestania leczenia. Potwierdzenie każdego wezwania miało być przesłane do ośrodka badawczego i do Celgene.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie ryzyko	<p>Badanie prowadzone metodą podwójnego zaślepienia (double-blind).</p> <p>Wszyscy badani, personel ośrodka badawczego i przedstawiciele Celgene, z wyjątkiem wyznaczonych osób (np. farmaceuty w ośrodku badawczym, laboratorium analitycznym), pozostawali zaślepieni na wszystkie przydziały leczenia, dopóki wszyscy uczestnicy nie ukończyli badania lub (zgodnie z zaleceniem DMC), w czasie odślepienia badania a baza danych została zablokowana.</p> <p>Wyznaczona osoba (np. farmaceuta) w ośrodku badawczym używała strzykawki (dokładnie dopasowanej do strzykawki użytej do sporządzenia roztworu luspatercept) i jałowego normalnego roztworu soli fizjologicznej (0,9% chlorku sodu do wstrzykiwań) w celu przygotowania odpowiedniego placebo. W ten sposób osoba wyznaczona w ośrodku badawczym nie była zaślepiena, a badacze i pacjenci pozostawali zaślepieni.</p> <p>W trakcie badania nie wolno było przerywać zaślepienia, chyba że w opinii badacza było to absolutnie konieczne do bezpiecznego leczenia uczestnika. Jeśli z medycznego punktu widzenia konieczna była wiedza o tym, jaki lek otrzymuje uczestnik, lek ten musiał być czasowo przerwany, jeśli w opinii badacza kontynuowanie podawania go mogłoby negatywnie wpłynąć na wynik leczenia uczestnika.</p>
Zaślepienie oceny wyników	Niskie ryzyko	Oceniający wyniki był zaślepiony.
Kompletność danych	Niskie ryzyko*	<ul style="list-style-type: none"> Spośród 229 zrandomizowanych pacjentów: 153 otrzymało luspatercept (w dawce początkowej 1,0 mg / kg we wstrzyknięciu podskórnym co 3 tygodnie) natomiast 76 było w grupie placebo (wstrzyknięcie podskórne co 3 tygodnie). W sumie 24 pacjentów z puli danych MDS zmarło: 15 pacjentów (5,8%) w grupie otrzymującej luspatercept i 9 pacjentów (11,8%) w grupie otrzymującej placebo. Wszystkie zgony zostały ocenione przez badacza jako niezwiązane lub mało prawdopodobnie związane z luspaterceptem. Nie stwierdzono znamiennej zależności. Nie stwierdzono istotnego związku pomiędzy leczeniem luspaterceptem a rodzajem lub częstością występowania zdarzeń ze skutkiem śmiertelnym. W dniu odcięcia danych, 07 stycznia 2019 r., wystąpiło 19 dodatkowych zgonów w połączonej grupie leczonej luspaterceptem, co zwiększa całkowitą liczbę uczestników badania, zwiększając całkowitą liczbę uczestników w połączonej grupie leczonej luspaterceptem, którzy do 34 (12,6%), a w grupie otrzymującej placebo wystąpiło 5 dodatkowych zgonów, co zwiększa całkowitą liczbę uczestników w grupie otrzymującej placebo. 5 dodatkowych zgonów wystąpiło w grupie otrzymującej placebo, zwiększając całkowitą liczbę uczestników w grupie otrzymującej placebo, którzy zmarli do 14 (18,4%). Spośród 19 dodatkowych zgonów w zbiorczej grupie leczonej luspaterceptem, 8 zgonów wystąpiło w czasie trwania badania, a 11 zgonów wystąpiło w czasie, gdy uczestnik nie brał udziału w badaniu.
Selektywne raportowanie wyników	Nieznane ryzyko	Wyniki w zakresie kluczowych punktów końcowych zdefiniowanych w EMA Assessment report i na clinicaltrials.gov zostały przedstawione i opisane w EMA Assessment report.
Inne czynniki	Nieznane ryzyko	Sponsorem badania była firma Celgene, która jest odpowiedzialna za lek Reblozyl.

Źródło: opracowanie własne na podstawie: EMA, Assessment report, Reblozyl, 30 April 2020, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02631070> [data dostępu: 04.02.2021]

5.1.4. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

Ograniczenia badań zidentyfikowane przez Agencję:

- Punkty końcowe przyjęte w badaniu odnoszą się do metody leczenia wspomagającego w MDS. Punkty nie odnoszą się bezpośrednio do korzyści klinicznych.
- Istnieje istotne ograniczenie projektu badania: po 24 tygodniach leczenia wszyscy pacjenci mogli przerwać leczenie, jeśli wystąpiła progresja choroby lub brak korzyści klinicznych (definiowanych jako zmniejszenie zapotrzebowania na RBC lub wzrost Hb w porównaniu z wartością wyjściową). W konsekwencji, 25 pacjentów z grupy LUS (16,3%) i 8 pacjentów otrzymujących placebo (10,5%) duży odsetek pacjentów przerwało leczenie po 24 tygodniach.⁴⁷

W trakcie całego badania 68 uczestników z grupy z LUS (44,4%) oraz 50 uczestników z grupy z PLC (65,8%) nie ukończyło leczenia z powodu braku skuteczności.⁴⁸

5.1.5. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- Odstąpiono od modelowania ze względu na niedostępność danych umożliwiających wiarygodne oszacowania.
- W badaniu posłużono się surogatowymi punktami końcowymi. Nie jest znany optymalny czas trwania terapii.

5.2. Podsumowanie jakości materiału dowodowego

- Punkty końcowe są punktami surogatowymi.
- Nie wykazano długotrwałego efektu terapii.
- Nie jest znany optymalny czas trwania terapii.
- Nie wykazano zmian w jakości życia między początkiem a końcem badania w żadnej z grup. HRQoL utrzymywało się w czasie i było porównywalne między grupami.

⁴⁷ EMA, Reblozyl, Assessment report, 30 kwietnia 2020

⁴⁸ NCT02631070 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02631070> [data dostępu: 17.02.2021]

6. Ocena siły interwencji

6.1. Ocena skuteczności klinicznej

Docelową populacją to dorośli pacjenci z zespołami mielodysplastycznymi o ryzyku bardzo niskim, niskim lub średnim według oceny na podstawie Międzynarodowego Wskaźnika Progностycznego – wersja zaktualizowana (ang. International Prognostic Scoring System-Revised, IPSS-R) z syderoblastami pierścieniowymi związanymi z niedokrwistością zależną od transfuzji (≥ 2 jednostki/8 tygodni), którzy wykazują oporność/ nietolerancję lub nie kwalifikują się do leczenia ESA.⁴⁹

Tabela 16. Wybrane elementy charakterystyki wyjściowej pacjentów badania MEDALIST - publikacja *Fenaux 2020*

Parametr	LUS (n=153)	PLC (n=76)	Razem (N=229)
Dane demograficzne			
Wiek ^a (w latach) mediana (zakres)	71 (40-95)	72 (26-91)	71 (26-95)
Płeć, n (%)			
Mężczyźni	94 (61)	50 (66)	144 (63,5)
Kobiety	59 (39)	26 (34)	85 (36,5)
Charakterystyka choroby			
Kategorie EPO w surowicy (U/l) ^b , n (%)			
<100	51 (33)	31 (41)	82 (36)
100 do 200	37 (24)	19 (25)	56 (24)
200 do 500	43 (28)	15 (20)	58 (25)
>500	21 (14)	11 (14)	32 (14)
Brak	1 (1)	0	1 (<1)
Kategoria ryzyka wg klasyfikacji IPSS-R, n (%)			
Bardzo niskie	18 (12)	6 (8)	24 (10)
Niskie	109 (71)	57 (75)	166 (72)
Średnie	25 (16)	13 (17)	38 (17)
Wyjściowa zależność od transfuzji czerwonych krwinek/8 tygodni ^c , n (%)			
≥ 6 jednostek	66 (43)	33 (43)	99 (43)
≥ 4 do < 6 jednostek	41 (27)	23 (30)	64 (28)
< 4 jednostki	46 (30)	20 (26)	66 (29)
Hemoglobina ^d (g/dl) mediana (zakres)	7,6 (6-10)	7,6 (5-9)	7,6 (5-10)
Mutacja SF3B1 ^e , n/N (%)	138/148 (93)	64/74 (86)	202/222 (91)

^a Czas od pierwszego rozpoznania MDS zdefiniowano jako liczbę lat od daty pierwszego rozpoznania do daty wyrażenia świadomej zgody.
^b Wartość wyjściową EPO zdefiniowano jako najwyższą wartość EPO w ciągu 35 dni od podania pierwszej dawki badanego leku.
^c Dane gromadzone przez 16 tygodni poprzedzających randomizację.
^d Stężenie hemoglobiny w punkcie początkowym zdefiniowano jako wartość ostatniego pomiaru wykonanego w dniu podania pierwszej dawki produktu badanego (PE) albo przed nim. Po zastosowaniu zasady 14/3 dni stężenie hemoglobiny w punkcie początkowym zdefiniowano jako najniższą wartość stężenia Hb uzyskaną w ciągu 35 dni poprzedzających podanie pierwszej dawki PE albo w dniu jej podania.
^e Analiza objęła pacjentów z dostępnymi danymi wyjściowymi dotyczącymi mutacji genu.
Skróty: EPO - erytropoetyna; IPSS-R - Międzynarodowy Wskaźnik Progностyczny - wersja zaktualizowana; LUS - luspatercept; PLC - placebo

Źródło: Reblozyl (luspatercept) we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny (ICD10: D46.7), opracowanie sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach RDTL (nr: OT.422.151.2020), AOTMiT, grudzień 2020, ChPL Reblozyl https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 05.01.2021]

W Tabeli 17 przedstawiono ekspozycję na leczenie pacjentów w poszczególnych grupach badanych. Wg EMA Assessment report: Zalecana dawka początkowa preparatu Reblozyl to 1,0 mg/kg podawana raz na 3 tygodnie. U pacjentów, którzy nie są wolni od transfuzji erytrocytów po co najmniej 2 kolejnych dawkach dawki początkowej 1,0 mg/kg, dawkę produktu leczniczego Reblozyl należy zwiększyć do 1,33 mg/kg. Jeśli pacjenci nie są wolni od transfuzji po co najmniej 2 kolejnych dawkach na poziomie 1,33 mg/kg, dawkę produktu leczniczego Reblozyl należy zwiększyć do 1,75 mg/kg. Nie należy zwiększać dawki częściej niż co 6 tygodni (2 dawki) lub powyżej maksymalnej dawki 1,75 mg/kg.⁵⁰

⁴⁹ EMA, Reblozyl, Assessment report, 30 kwietnia 2020

⁵⁰ EMA, Reblozyl, Assessment report, 30 kwietnia 2020

Tabela 17. Ekspozycja na leczenie

Ekspozycja	Luspatercept (n=153)	Placebo (n=76)
Mediana czasu trwania leczenia (zakres)* – (tyg.)	49 (6–114)	24 (7–89)
Mediana liczby otrzymanych dawek (zakres) – tyg	16 (2–37)	8 (3–30)
Pacjenci, którzy ukończyli 24 tygodnie leczenia – liczba (%)	128 (83,7)	68 (89,5)
Pacjenci, którzy ukończyli 48 tygodnie leczenia – liczba (%)	78 (51,0)	12 (15,8)
Pacjenci pozostający w leczeniu do czasu zaprzestania zbierania danych (data cutoff) – liczba (%)	70 (45,8)	6 (7,9)
Otrzymana maksymalna dawka – liczba pacjentów (%)		
1,0 mg/kg	35 (22,9)	5 (6,6)
1,33 mg/kg	28 (18,3)	8 (10,5)
1,75 mg/k	90 (58,8)	63 (82,9)

* Obliczono jako $([\text{data zakończenia leczenia}] - [\text{data pierwszej dawki}] + 1)/7$. Datą zakończenia leczenia była data ostatniej dawki plus 20 dni, data przerwania badania lub data śmierci, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.

Źródło: Supplement to: Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, et al. Luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. N Engl J Med 2020;382:140-51. DOI: 10.1056/NEJMoa1908892

Wg EMA Assessment report: Ze względu na fakt, że jednym z głównych celów leczenia MDS o niższym ryzyku jest poprawa cytopenii (najczęściej niedokrwistości zależnej od transfuzji), przyjęte punkty końcowe tj. ocena niezależności od transfuzji, jest uważany za istotny klinicznie, ale powinien być poparty drugorzędowymi punktami końcowymi oceniającymi przetoczenie RBC w czasie, ponieważ również zmniejszenie liczby jednostek transfuzji przekłada się na korzyść pacjenta. Zmniejszenie częstotliwości transfuzji nie tylko pomaga zmniejszyć obciążenie żelazem i inne związane z transfuzjami skutki uboczne, takie jak reakcje nadwrażliwości, ale powinno również poprawić jakość życia.

Definicja głównych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych, a dokładniej wybranego okresu, tj. dowolnych 8 (12) tygodni w ciągu 24 i 48 tygodni, nie dostarcza żadnych informacji na temat korzyści długoterminowych.⁵¹

Poniższa tabela przedstawia podsumowanie wyników skuteczności dla punktów końcowych związanych z niezależnością od transfuzji krwinek czerwonych. U 38% pacjentów przyjmujących luspatercept osiągnięto niezależność od transfuzji krwinek czerwonych (RBC-TI) trwającą min. 8 tygodni w czasie od 1. do 24. tygodni badania. W grupie placebo niezależność uzyskano u 10% pacjentów (OR=5,07, p<0,001). W tym samym okresie niezależność trwającą min. 12 tygodni zaobserwowano u 28% pacjentów leczonych LUS i 8% z grupy placebo (OR=5,07, p<0,001). W czasie obserwacji od 1. do 48. tygodnia RBC-TI ≥ 12 tyg. osiągnięto u 33% i 12% pacjentów odpowiednio w grupach LUS i PLC (OR=4,05, p<0,001).

Tabela 18. Analiza skuteczności - wyniki badania MEDALIST.

Punkt końcowy	LUS (n=153)	PLC (n=76)	Iloraz szans – OR [95%CI]	p
	Liczba pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź, n (%) [95%CI]	Liczba pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź, n (%) [95%CI]		
Pierwszorzędowy punkt końcowy				
RBC-TI ≥ 8 tyg. (tydz. 1-24)	58 (38%) [30%; 46%]	10 (13%) [6%; 23%]	5,07 [2,28; 11,26]	<0,001
Drugorzędowe punkty końcowe				
RBC-TI ≥ 12 tyg. (tydz. 1-24)	43 (28%) [21%; 36%]	6 (8%) [3%-16%]	5,07 [2,00; 18,84]	<0,001
RBC-TI ≥ 12 tyg. (tydz. 1-48)	51 (33%) [26%; 41%]	9 (12%) [6%; 21%]	4,05 [1,83; 8,96]	<0,001
RBC-TI ≥ 16 tyg. (tydz. 1-24)	29 (19%) [13%; 26%]	3 (4%) [1%; 11%]	-	-
RBC-TI ≥ 16 tyg. (tydz. 1-48)	43 (28%) [21%; 36%]	5 (7%) [2%; 15%]	-	-

⁵¹ EMA, Rebzyl, Assessment report, 30 kwietnia 2020

Punkt końcowy	LUS (n=153)	PLC (n=76)	Iloraz szans – OR [95%CI]	p
	Liczba pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź, n (%) [95%CI]	Liczba pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź, n (%) [95%CI]		

Skróty: LUS – luspatercept; PLC – placebo; RBC-TI – niezależność od transfuzji czerwonych krwinek
RBC-TI – niezależność od transfuzji krwinek czerwonych (ang. red blood cell transfusion independence); LUS – luspatercept, PLC – placebo
Źródło: Rebzyl (luspatercept) we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny (ICD10: D46.7), opracowanie sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach RDTL (nr: OT.422.151.2020), AOTMiT, grudzień 2020

W Tabeli 19 przedstawiono czas w przeciągu, którego uzyskano RBC-TI trwającą min. 8 tygodni w okresie obserwacji od 1. do 24. tygodnia.

Tabela 19. Czas do uzyskania niezależności od transfuzji RBC* \geq 8 tygodni u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź w tygodniu od 1. do 24.

Czas	Luspatercept (n=58)	placebo (n=10)
średnia liczba dni (SD)	17,2 (29,4)	26 (31,83)
mediana (min, max)	1,0 (1, 106)	17 (1, 100)

* Czas do uzyskania niezależności od transfuzji krwinek czerwonych (RBC-TI) definiowany jako czas między datą podania pierwszej dawki a datą wystąpienia RBC-TI obserwowany po raz pierwszy u pacjentów, którzy osiągnęli RBC-TI \geq 8 tygodni w okresie leczenia (tydzień 1 do 24 tygodnia).

Źródło: EMA, Rebzyl, Assessment report, 30 kwietnia 2020

Tabela poniżej przedstawia wyniki skuteczności dla pozostałych punktów końcowych ocenianych w badaniu MEDALIST.

Tabela 20. Analiza skuteczności - wyniki badania MEDALIST

Punkt końcowy	LUS (n=153)	PLC (n=76)
Odpowiedź erytroidalna podczas 1-24* tyg.		
Liczba pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź (%), [95%CI]	81 (53) [45; 61]	9 (12) [6; 21]
Zmniejszenie transfuzji krwinek czerwonych o 4 jednostki/8 tyg., n/N (%) ^a	52/107 (49)	8/56 (14)
Średni wzrost hemoglobiny o \geq 1,5 g/dl przez 8 tyg., n/N (%) ^b	29/46 (63)	1/20 (5)
Odpowiedź erytroidalna podczas 1-48* tyg.		
Liczba pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź (%), [95%CI]	90 (59) [51; 67]	13 (17) [9; 27]
Zmniejszenie transfuzji krwinek czerwonych o 4 jednostki/8 tyg., n/N (%) ^a	58/107 (54)	12/56 (21)
Średni wzrost hemoglobiny o \geq 1,5 g/dl przez 8 tyg., n/N (%) ^b	32/46 (70)	1/20 (5)
Średni wzrost poziomu hemoglobiny o \geq1,0 g/dl^c		
Podczas 1-24 tyg. leczenia, n (%) [95%CI]	54 (35) [28; 43]	6 (8) [3-16]
Podczas 1-48 tyg. leczenia, n (%) [95%CI]	63 (41) [33; 49]	8 (11) [5; 20]

*Analizę oparto na odsetku pacjentów spełniających zmodyfikowane kryteria odpowiedzi erytroidalnej (zwanej również poprawą hematologiczną – komórki erytroidalne, mHI-E). Odsetek pacjentów spełniających kryteria HI-E według kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej (ang. International Working Group, IWG) z 2006 r. utrzymywał się przez okres 56 kolejnych dni we wskazanym okresie leczenia. W przypadku pacjentów z wyjściową zależnością od transfuzji krwinek czerwonych wynoszącą \geq 4 jednostki/8 tygodni wartość mHI-E zdefiniowano jako zmniejszenie liczby transfuzji krwinek czerwonych o co najmniej 4 jednostki/8 tygodni. W przypadku pacjentów z wyjściowym uzależnieniem od transfuzji krwinek czerwonych wynoszącym $<$ 4 jednostki/8 tygodni mHI-E zdefiniowano jako średni wzrost stężenia Hb wynoszący \geq 1,5 g/dl przez 8 tygodni w przypadku braku transfuzji czerwonych krwinek.

^a Analizę oparto na liczbie pacjentów z początkowym obciążeniem transfuzją krwinek czerwonych co najmniej 4 jednostki na 8 tygodni.

^b Analizę oparto na liczbie pacjentów z początkowym obciążeniem transfuzją krwinek czerwonych mniejszym niż 4 jednostki na 8 tygodni.

^c Analizę oparto o odsetek pacjentów ze wzrostem w stosunku do wartości wyjściowej o co najmniej 1 g/dl ($>$ 14 dni po ostatniej transfuzji krwinek czerwonych lub w ciągu 3 dni przed kolejną transfuzją krwinek czerwonych), który utrzymywał się w jakimkolwiek kolejnym 56-dniowym okresie bez transfuzji.

Skróty: LUS – luspatercept; PLC – placebo

Źródło: Rebzyl (luspatercept) we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny (ICD10: D46.7), opracowanie sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach RDTL (nr: OT.422.151.2020), AOTMiT, grudzień 2020,

ChPL Rebzyl https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rebzyl-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 05.01.2021]

W 1-24 tyg. trwania badania odpowiedź erytroidalną uzyskano u 53% pacjentów w grupie luspaterceptu vs. u 12% pacjentów w grupie placebo. „U 49% pacjentów w grupie LUS vs. 14% pacjentów w grupie PLC nastąpiło

zmniejszenie transfuzji krwinek czerwonych o 4 jednostki/8 tygodni. Brak informacji dotyczącej o istotnych statystycznie różnicach między badanymi grupami.”⁵²

W 1-48 tyg. trwania badania odpowiedź erytroidalną uzyskano u 59% pacjentów w grupie luspaterceptu vs. u 17% pacjentów w grupie placebo. „U 54% pacjentów w grupie LUS vs. 21% pacjentów w grupie PLC nastąpiło zmniejszenie transfuzji krwinek czerwonych o 4 jednostki/8 tygodni. Brak informacji dotyczącej o istotnych statystycznie różnicach między badanymi grupami.”⁵³

„Średni wzrost poziomu hemoglobiny o ≥ 1 g/dl w 1-24 tyg. leczenia uzyskano u 35% pacjentów w grupie luspaterceptu vs. 8% w grupie placebo. Brak informacji dotyczącej o istotnych statystycznie różnicach między badanymi grupami.

Podczas 1-48 tygodnia leczenia średni wzrost poziomu hemoglobiny o ≥ 1 g/dl zaobserwowano u 41% pacjentów w grupie LUS vs. 11% w grupie PLC. Brak informacji dotyczącej o istotnych statystycznie różnicach między badanymi grupami.”⁵⁴

Jakość życia: Do oceny jakości życia w badaniu wykorzystano zwalidowany kwestionariusz EORTC QLQ-C30, który został opracowany w celu oceny jakości życia pacjentów onkologicznych.⁵⁵ Dotyczy aspektów czynnościowych jakości życia związanej ze stanem zdrowia oraz objawami często występującymi u pacjentów onkologicznych.⁵⁶ Wg EMA Assessment report: Wyniki na początku badania były porównywalne pomiędzy leczonymi grupami we wszystkich domenach EORTC QLQ-C30. Nie zaobserwowano żadnych klinicznie znaczących zmian w stosunku do wartości wyjściowej w obu grupach leczenia we wszystkich głównych domenach będących przedmiotem zainteresowania (zmęczenie, duszność, ogólny stan zdrowia, funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie emocjonalne) w ciągu 24-tygodniowej fazy leczenia. HRQoL utrzymywało się w czasie i było porównywalne między grupami.⁵⁷

Wg EMA Assessment report: Istnieje istotne ograniczenie projektu badania: po 24 tygodniach leczenia wszyscy pacjenci mogli przerwać leczenie, jeśli wystąpiła progresja choroby lub brak korzyści klinicznych (definiowanych jako zmniejszenie zapotrzebowania na RBC lub wzrost Hb w porównaniu z wartością wyjściową). Około 15% badanych nie ukończyło 24 tygodni leczenia. Odsetek pacjentów, którzy był nieco niższy w grupie placebo niż w grupie luspaterceptu. Statystyczna ocena potencjalnych długoterminowych skutków leczenia po 24 tygodniach jest zatem utrudniona. Ponadto wyniki obejmujące dane z tygodni od 25 do 48 zostały przedstawione tylko dla pacjentów, którzy kontynuowali leczenie.⁵⁸

WNISOKI:

- Nie wykazano, że lek prowadzi do wyleczenia lub że wydłuża życie (krótki czas obserwacji).
- Nie badano wpływu na ryzyko transformacji nowotworowej.
- Nie wykazano zmian w jakości życia między początkiem a końcem badania w żadnej z grup. HRQoL utrzymywało się w czasie i było porównywalne między grupami.
- U 38% pacjentów przyjmujących luspatercept osiągnięto niezależność od transfuzji krwinek czerwonych (RBC-TI) trwającą min. 8 tygodni w czasie od 1. do 24. tygodni badania. W grupie placebo niezależność uzyskano u 10% pacjentów (OR=5,07, $p<0,001$). W tym samym okresie niezależność trwającą min. 12 tygodni zaobserwowano u 28% pacjentów leczonych LUS i 8% z grupy placebo (OR=5,07, $p<0,001$). W czasie obserwacji od 1. do 48. tygodnia RBC-TI ≥ 12 tyg. osiągnięto u 33% i 12% pacjentów odpowiednio w grupach LUS i PLC (OR=4,05, $p<0,001$).
- Udokumentowaną korzyścią ze stosowania leku jest zmniejszenie zapotrzebowania na transfuzję KKCZ. Analiza na podstawie wyników badania MEDALIST wykazała, że liczba przetaczanych jednostek KKCZ,

⁵² Reblozyl (luspatercept) we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny (ICD10: D46.7), opracowanie sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach RDTL (nr: OT.422.151.2020), AOTMiT, grudzień 2020

⁵³ Ibidem

⁵⁴ Ibidem

⁵⁵ Europejska Organizacja na rzecz Badań i Leczenia Nowotworów, EORTC Quality of Life, <https://qol.eortc.org/core/> [data dostępu: 11.01.2021]

⁵⁶ Przegląd Urologiczny, <http://www.przegląd-urologiczny.pl/arttykul.php?2465> [data dostępu: 11.01.2021]

⁵⁷ EMA, Reblozyl, Assessment report, 30 kwietnia 2020

⁵⁸ Ibidem

przyjmując luspatercept, jest niższa niż w przypadku terapii wspomagającej samymi transfuzjami. Różnica wyniosła 9 jednostek w ciągu roku (Tabela 23) (35 jednostek/rok w terapii samymi przetoczeniami; 26 jednostek w terapii Reblozyl + przetoczenia).

6.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania

„Z treści publikacji Fenaux 2020 wynika, że w sumie 21 pacjentów zmarło podczas badania: 12 pacjentów (8%) w grupie luspaterceptu i 9 pacjentów (12%) w grupie placebo. Ogółem 5 pacjentów (3%) otrzymujących LUS i 4 pacjentów (5%) otrzymujących PLC zmarło z powodu zdarzeń niepożądanych podczas okresu zaślepienia lub w ciągu 6 tyg. po; badacze ocenili zgony jako niezwiązane z luspaterceptem lub placebo.

W tabeli poniżej przedstawiono najczęściej występujące AE u co najmniej 10% pacjentów w obu badanych grupach.”⁵⁹

Tabela 21. Zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 10% pacjentów* - badanie MEDALIST

Zdarzenie niepożądane (AE)	LUS, n=153		PLC, n=76	
	Dowolny stopień AE	Stopień 3	Dowolny stopień AE	Stopień 3
	liczba pacjentów (%)			
Zaburzenie ogólne lub stan w miejscu podania				
Zmęczenie	41 (27)	7 (5)	10 (13)	2 (3)
Astenia	31 (20)	4 (3)	9 (12)	0
Obrzęk obwodowy	25 (16)	0	13 (17)	1 (1)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe				
Biegunka	34 (22)	0	7 (9)	0
Mdłości**	31 (20)	1 (1)	6 (8)	0
Zaparcie	17 (11)	0	7 (9)	0
Zaburzenia układu nerwowego				
Zawroty głowy	30 (20)	0	4 (5)	0
Ból głowy	24 (16)	1 (1)	5 (7)	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe lub tkanki łącznej				
Ból pleców**	29 (19)	3 (2)	5 (7)	0
Ból stawów	8 (5)	1 (1)	5 (7)	0
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Duszność**	23 (15)	1 (1)	5 (7)	0
Kaszel	27 (18)	0	10 (13)	0
Infekcje lub zakażenia				
Zapalenie oskrzeli**	17 (11)	1 (1)	1 (1)	0
Zakażenie dróg moczowych	17 (11)	2 (1)	4 (5)	3 (4)
Urazy, zatrucia lub powikłania po zabiegach: spadek	15 (10)	7 (5)	9 (12)	2 (3)

*Zdarzenia niepożądane występujące podczas badania nie zostały skorygowane pod kątem ekspozycji na leczenie.

**Wystąpiło co najmniej jedno poważne zdarzenie niepożądane: nudności (u jednego pacjenta otrzymującego luspatercept), ból pleców (u trzech otrzymujących luspatercept), duszność (u jednego otrzymującego luspatercept), zapalenie oskrzeli (u jednego otrzymującego luspatercept) i zakażenie dróg moczowych (u jednego otrzymującego placebo).

Skróty: LUS – luspatercept; PLC - placebo

Źródło: P. Fenaux, Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes, The New England Journal of Medicine, 2020 <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1908892?articleTools=true> [data dostępu: 08.01.2021]

„Do najczęściej występujących AE w dowolnym stopniu ciężkości w grupie luspaterceptu należą: zmęczenie (27%), biegunka (22%), astenia (20%), mdłości (20%), zawroty głowy (20%).

Do najczęściej występujących AE w dowolnym stopniu ciężkości w grupie placebo należą: obrzęk obwodowy (17%), zmęczenie (13%), kaszel (13%), astenia (12%).”⁶⁰

U jednego pacjenta w każdej grupie wystąpiła progresja do zespołów mielodysplastycznych wysokiego ryzyka, a ostra białaczka szpikowa rozwinęła się u 4 pacjentów (3 pacjentów [2%] otrzymujących luspatercept i 1 [1%] otrzymujących placebo).⁶¹

Tabela 22. Przeżycie całkowite* (ang. overall survival, OS)

Parametr	Luspatercept (n=153)	Placebo (n=76)
Pacjenci żywi (ocenzurowani)**, n (%)	141 (92)	67 (88)
Zgon pacjenta, n (%)	12 (8)	9 (12)

⁵⁹ Reblozył (luspatercept) we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny (ICD10: D46.7), opracowanie sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach RDTL (nr: OT.422.151.2020), AOTMiT, grudzień 2020

⁶⁰ Ibidem

⁶¹ P. Fenaux, Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes, The New England Journal of Medicine, 2020 <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1908892?articleTools=true> [data dostępu: 08.01.2021]

Parametr	Luspatercept (n=153)	Placebo (n=76)
Estymacje Kaplana-Maiera		
mediana (miesiące) (95%CI)	bd	bd
p-value	0,5427	
HR (95%CI)	0,763 (0,318, 1,829)	
Podsumowanie czasu obserwacji (summary od follow-up time) (miesiące)		
n	153	76
średnia (SD)	14,1 (4,62)	14,1 (4,28)
mediana (zakres)	13,9 (2,8, 26,2)	14,3 (1,7, 21,8)

* Przeżycie całkowite obliczono jako czas od daty randomizacji do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny.

** Overall survival was censored at the last date that the subject was known to be alive for subjects who were alive at the time of analysis and for subjects who discontinued from the study or were lost to follow-up.

Bd – brak danych, HR – ryzyko względne

Źródło: EMA, Reblozyl, Assessment report, 30 kwietnia 2020

WNIOSKI:

- W grupie przyjmującej luspatercept w trakcie badania wystąpiła większa ilość działań niepożądanych w porównaniu do grupy z placebo. Profil tych działań może wskazywać na osłabienie odporności przeciw infekcyjnej, wystąpienie dolegliwości bólowych i zaburzenia funkcjonowania układu pokarmowego.
- Analiza występowania działań niepożądanych w zastosowaniu tego leku w leczeniu talasemii (AOTMiT, Opracowanie analityczne: Reblozyl (luspatercept) we wskazaniu: niedokrwistość zależna od transfuzji związana z beta-talasemią; nr 0018b/2020) także wskazywała na zwiększone ryzyko przeciążenia wątroby żelazem oraz hiperurykemię.

6.3. Podsumowanie siły interwencji

- Nie wykazano, że lek prowadzi do wyleczenia lub że wydłuża życie (krótki czas obserwacji).
- Zbyt mała populacja.
- Nie wykazano korzystnego wpływu na jakość życia.
- Profil działań niepożądanych, biorąc pod uwagę wielkość badanej populacji i czas obserwacji, wymaga uważnej analizy.
- Analiza na podstawie wyników badania MEDALIST wykazała, że liczba przetaczanych jednostek KKCz, przyjmując luspatercept, jest niższa niż w przypadku terapii wspomagającej samymi transfuzjami. Różnica wyniosła 9 jednostek w ciągu roku (Tabela 23) (35 jednostek/rok w terapii samymi przetoczeniami; 26 jednostek w terapii Reblozyl + przetoczenia).

7. Ocena farmakoekonomiczna

7.1. Dane wejściowe do modelu i założenia

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badań rejestracyjnych, analitycy Agencji odstępują od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Biorąc pod uwagę: brak dowodów na trwałe utrzymywanie się efektu zdrowotnego, a co z tym jest związane – konieczność przewlekłego stosowania kuracji, występowanie istotnych działań niepożądanych, powolny przebieg choroby oraz [REDAKTOWANE]

Należy jednak zwrócić uwagę na to, że terapia lekiem Rebozyl jest stosowana ciągle, a jej roczny koszt [REDAKTOWANE]

W związku z powyższym wykazanie inkrementalnej efektywności kosztowej w modelu farmakoekonomicznym [REDAKTOWANE]

7.1.1. Analiza kliniczna

Nie dotyczy.

7.1.2. Analiza ekonomiczna

Nie dotyczy.

7.2. Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

Przyjęte założenia:

- Zgodnie z ChPL założono, że Reblozyl będzie przyjmowany jako terapia ciągła. Stosowanie należy przerwać, jeżeli u pacjenta nie nastąpi zmniejszenie zależności od transfuzji po 9 tygodniach leczenia (3 dawkach) przy maksymalnym poziomie dawki, jeżeli nie stwierdzono innych przyczyn wyjaśniających niepowodzenie odpowiedzi lub w przypadku wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.
- Koszty terapii oszacowano zgodnie z metodologią wspólną dla wszystkich ocenianych technologii, która opierała się na wyliczeniu średniej ceny za 1 jednostkę substancji czynnej (Tabela 30). W związku z tym, że jest to terapia ciągła, oszacowano jej roczny koszt.
- Za komparator przyjęto terapię podtrzymującą, czyli przetoczenia KKCz. Oszacowano, że średni roczny koszt terapii samymi przetoczeniami wynosi [REDAKTOWANE] w wariancie minimalnym lub [REDAKTOWANE] w wariancie maksymalnym.
- Nie uwzględniano kosztów dodatkowych, takich jak np. koszty leczenia działań niepożądanych terapii, koszty hospitalizacji. Ze względu na [REDAKTOWANE]

W Tabeli 23 zaprezentowano roczne koszty leczenia w wariancie kosztów minimalnych, średnich i maksymalnych.

We wszystkich wariantach kosztowych przyjęto:

- cenę leku za opakowanie dostępną [redacted], przeliczoną i uśrednioną na mg substancji czynnej;
- kurs euro przeliczonego na złotówki wg średniego kursu NBP z dnia 10.02.2021 r.;
- 70 kg jako masę ciała pacjenta;
- 17 cykli leczenia w roku, każdy trwający 21 dni;

Dla wariantu kosztów minimalnych przyjęto:

- dawkę leku na poziomie minimalnym 1 mg/kg masy ciała dla jednego cyklu przez cały rok terapii (17 cykli).

Dla wariantu kosztów średnich przyjęto:

- stopniowe zwiększanie co 2 cykle dawki minimalnej wyjściowej od 1 mg/kg, poprzez 1,33 mg/kg;
- osiągnięcie dawki maksymalnej na poziomie 1,75 mg/kg i stosowanie jej w maksymalnym czasie równym 3 cyklom;
- stopniowe zmniejszanie dawki maksymalnej co 2 cykle od 1,33 mg/kg do 1 mg/kg;
- osiągnięcie dawki minimalnej końcowej na poziomie 0,8 mg/kg i stosowanie jej przez 6 cykli, jako dopełnienie pełnego roku terapii.

Dla wariantu kosztów maksymalnych przyjęto:

- stopniowe zwiększanie co 2 cykle dawki minimalnej wyjściowej od 1 mg/kg, poprzez 1,33 mg/kg;
- osiągnięcie dawki maksymalnej na poziomie 1,75 mg/kg i stosowanie jej w maksymalnym czasie równym 3 cyklom;
- zmniejszenie dawki maksymalnej do poziomu 1,33 mg/kg i stosowanie jej przez 10 cykli, jako dopełnienie pełnego roku terapii.

Tabela 23. Oszacowanie kosztów terapii

Substancja czynna	Dawka [mg/kg]	Dawka na podanie [mg/dobę]	Powtórzenie dawki na dobę	Cykl [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Dawka roczna (łącznie) [mg]	Średnia cena za jednostkę [PLN]	Koszt na rok [PLN]
Wariant kosztów minimalnych:									
Luspatercept	1	70,0	1	21	1	17	1 190,0	[redacted]	[redacted]
SUMA						17	1 190,0	[redacted]	[redacted]
Wariant kosztów średnich:									
Luspatercept	1	70,0	1	21	1	2	140,0	[redacted]	[redacted]
	1,33	93,1				2	186,2		[redacted]
	1,75	122,5				3	367,5		[redacted]
	1,33	93,1				2	186,2		[redacted]
	1	70,0				2	140,0		[redacted]
	0,8	56,0				6	336,0		[redacted]
SUMA						17	1 355,9	[redacted]	[redacted]
Wariant kosztów maksymalnych:									
Luspatercept	1	70,0	1	21	1	2	140,0	[redacted]	[redacted]
	1,33	93,1				2	186,2		[redacted]
	1,75	122,5				3	367,5		[redacted]
	1,33	93,1				10	931,0		[redacted]
SUMA						17	1 624,7	[redacted]	[redacted]

Źródło: opracowanie własne na podstawie cen podanych w bazie [redacted].

Oszacowane koszty rocznej terapii lekiem Reblozyl wyniosły od [redacted] dla wariantu kosztów minimalnych, poprzez [redacted] dla wariantu kosztów średnich, do [redacted] dla wariantu kosztów maksymalnych.

Oszacowane koszty rocznej terapii lekiem Reblozyl [redacted] dla wariantu kosztów minimalnych, [redacted] dla wariantu kosztów średnich i [redacted] dla wariantu kosztów maksymalnych.

Tabela 25 przedstawia roczny koszt przetoczeń KKCz w leczeniu wspomagającym MDS oraz w połączeniu z leczeniem Reblozylem (w tej wersji koszt uwzględnia koszty samych przetoczeń). W szacowaniach przyjęto następujące założenia:

- Średnią ilość jednostek KKCz przetaczanych pacjentom jako terapia wspomagająca w MDS oraz w połączeniu z Reblozylem oszacowano na podstawie badania MEDALIST. Średnią ilość jednostek przypadającą na 1 tydzień i na rok, przyjęto na podstawie danych z badania (Tabela 24). Na tej podstawie oszacowano, że w terapii samymi transfuzjami liczba przetaczanych jednostek KKCz wynosi średnio 0,69 jednostek/tydzień a w terapii z Reblozylem: 0,51 jednostek/tydzień.
- Ilość jednostek krwi przetaczanych podczas jednej hospitalizacji przyjęto na podstawie badania MEDALIST i zaokrąglono ją do liczby całkowitej, czyli do 2 jednostek przetaczanych podczas jednej hospitalizacji.
- Wariant minimalny i maksymalny różni się rodzajem przetaczanych KKCz: (produkt rozliczeniowy 5.53.01.0001512 Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z krwi pełnej lub 5.53.01.0001513 Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z aferezy).

Tabela 24. Średnia liczba jednostek KKCz przetaczanych pacjentom przed i w trakcie badania MEDALIST

Średnia (SD)	Luspatercept (n=153)	Placebo (n=76)
Transfuzje RBC (jednostki)/8 tyg. (dane gromadzone przez 16 tygodni poprzedzających randomizację)	5,5 (2,76)	5,8 (2,95)
Transfuzje RBC (jednostki) tygodnie 1-24 badania	12,03 (9,9)	17,97 (9,1)
Transfuzje RBC (jednostki) tygodnie 24-48 badania	12,47 (10,7)	17,05 (10,2)

Źródło: EMA, Reblozyl, Assessment report, 30 kwietnia 2020

Tabela 25. Koszty roczne transfuzji KKCz w 2 wariantach

Terapia	Średnia liczba jednostek/tydzień	Średnia liczba jednostek/rok	Wartość punktowa za jednostkę	Średnia cena za jednostki/rok [PLN]	Liczba hospitalizacji/rok	Wartość punktowa hospitalizacji	Kosz hospitalizacji/rok [PLN]	Koszt terapii/rok [PLN]
Koszt przetoczeń w terapii samymi przetoczeniami								
wariant minimalny	0,69	35	186*	[redacted]	17	886*	[redacted]	[redacted]
wariant maksymalny			263*	[redacted]				[redacted]
Koszt przetoczeń w terapii Reblozyl + przetoczenia								
wariant minimalny	0,51	26	186*	[redacted]	13	886*	[redacted]	[redacted]
wariant maksymalny			263*	[redacted]				[redacted]

Źródło: Opracowanie własne.

* zgodnie z załącznikiem 1a i 1c Zarządzenia Prezesa NFZ nr 4/2021/DSOZ z dnia 05.01.2021 r.

Tabela 26 przedstawia koszty rocznej terapii lekiem Reblozyl wraz z towarzyszącymi jej przetoczeniami. Koszty całej terapii zostały ujęte w wariantach minimalnych, średnich i maksymalnych dla kosztów samego leku, każdy z wariantem minimalnym i maksymalnym kosztów przetoczeń. Koszty całej terapii wahają się [redacted] wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla roku 2020⁶³).

⁶² Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016-2018 opublikowane w dniu 30 października 2020 r. w Monitorze Polskim (M.P. z 2020 r., poz.1009), zgodnie z którym wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016-2018 w Polsce określona została na kwotę 51 838 zł, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł), do czasu ogłoszenia kolejnego obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego w przedmiotowym zakresie.

⁶³ Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016-2018 opublikowane w dniu 30 października 2020 r. w Monitorze Polskim (M.P. z 2020

Tabela 26. Koszty rocznej terapii lekiem wraz z przetoczeniami [PLN] w różnych wariantach

Interwencja	Wariant przy kosztach minimalnych przetoczeń	Wariant przy kosztach maksymalnych przetoczeń
Wariant przy kosztach minimalnych leku:		
Luspatercept		
Przetoczenie KKCz		
Luspatercept + Przetoczenie KKCz		
Wariant przy kosztach średnich leku:		
Luspatercept		
Przetoczenie KKCz		
Luspatercept + Przetoczenie KKCz		
Wariant przy kosztach maksymalnych leku:		
Luspatercept		
Przetoczenie KKCz		
Luspatercept + Przetoczenie KKCz		

Źródło: opracowanie własne na podstawie cen dostępnych w bazie [redacted] oraz załącznika 1a i 1c Zarządzenia Prezesa NFZ nr 4/2021/DSOZ z dnia 05.01.2021 r.

Tabela 27 przedstawia różnicę pomiędzy kosztami rocznej terapii samymi przetoczeniami, a kosztami rocznej terapii lekiem wraz z przetoczeniami. Dla wszystkich przyjętych wariantów (koszty minimalne, średnie i maksymalne leku oraz koszty minimalne i maksymalne przetoczeń) różnica kosztów generuje wynik [redacted]

Tabela 27. Różnica pomiędzy kosztami rocznej terapii samymi przetoczeniami, a kosztami rocznej terapii lekiem wraz z przetoczeniami [PLN] w różnych wariantach

Interwencja		Wariant przy kosztach minimalnych przetoczeń	Wariant przy kosztach maksymalnych przetoczeń
Wariant przy kosztach minimalnych leku:			
[1] Terapia samymi przetoczeniami KKCz	koszt leku		
	koszt przetoczeń		
	suma kosztów		
[2] Terapia luspatercept + przetoczenie KKCz	koszt leku		
	koszt przetoczeń		
	suma kosztów		
Różnica kosztów [1]-[2]			
Wariant przy kosztach średnich leku:			
[3] Terapia samymi przetoczeniami KKCz	koszt leku		
	koszt przetoczeń		
	suma kosztów		
[4] Terapia luspatercept + przetoczenie KKCz	koszt leku		
	koszt przetoczeń		
	suma kosztów		
Różnica kosztów [3]-[4]			
Wariant przy kosztach maksymalnych leku:			
[5] Terapia samymi przetoczeniami KKCz	koszt leku		
	koszt przetoczeń		
	suma kosztów		
[6] Terapia luspatercept + przetoczenie KKCz	koszt leku		
	koszt przetoczeń		
	suma kosztów		
Różnica kosztów [5]-[6]			

Źródło: opracowanie własne na podstawie cen dostępnych w bazie [redacted] oraz załącznika 1a i 1c Zarządzenia Prezesa NFZ nr 4/2021/DSOZ z dnia 05.01.2021 r.

r., poz.1009), zgodnie z którym wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016-2018 w Polsce określona została na kwotę 51 838 zł, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł), do czasu ogłoszenia kolejnego obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego w przedmiotowym zakresie.

7.3. Wyniki modelu farmakoekonomicznego

Odstąpiono od modelowania.

7.3.1. Analiza kliniczna

Nie dotyczy.

7.3.2. Analiza ekonomiczna

Nie dotyczy.

7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA

Wyszukiwanie opracowań HTA przeprowadzono w dniu 05.01.2021 przy zastosowaniu następujących słów kluczowych: „reblozyl”, „luspatercept”. Wyszukiwaniem objęto strony internetowe następujących agencji i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W dniu 02.02.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych w bazie Medline (strategia wyszukiwania przedstawiona została w Załączniku 11.3).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje znajdujące się w tabeli poniżej.

Tabela 28. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
TLV Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket 2020	-	-	W trakcie opracowania we wskazaniu leczenia niedokrwistości zależnej od transfuzji spowodowanej zespołem mielodysplastycznym (MDS).

Źródło: <https://www.tlv.se/lakemedel/kliniklakemedelsuppdraget/pagaende-halsoekonomiska-bedomningar.html> [data dostępu: 05.01.2020]

7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>

- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 05.01.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: „reblozyl”, „luspatercept”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje znajdujące się w tabeli poniżej.

Tabela 29. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2020	Do leczenia dorosłych pacjentów z niedokrwistością związaną z zespołami mielodysplastycznymi (MDS) od bardzo niskiego do średniego ryzyka, którzy mają pierścieniowe syderoblasty i wymagają transfuzji krwinek czerwonych (RBC).	W trakcie opracowywania.
IQWiG Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen/Gemeinsamer Bundesausschuss 2020	Do leczenia dorosłych pacjentów z niedokrwistością transfuzjologiczną z powodu MDS z syderoblastami pierścieniowymi o bardzo niskim, niskim lub średnim ryzyku, którzy nie zareagowali zadowalająco na terapię opartą na erytropoetynie lub nie są do tego odpowiedni	Firma określiła roczne koszty terapii na pacjenta, z uwzględnieniem 19% stawki VAT, od 88 059,83 EURO do 176 119,66 EURO. Podane roczne koszty terapii obejmują jedynie koszty leków. Biorąc pod uwagę liczbę zabiegów zakładanych przez firmę (tj. wstrzyknięcie podskórne raz na 3 tygodnie - firma zaokrągliła swoje obliczenia do 17 dni leczenia rocznie), są one prawdopodobne. Dłuższe przerwy między zabiegami bez leczenia mogą skutkować niższymi kosztami leków. Jednak przy obliczaniu na podstawie 365 dni w roku (17,4 dni leczenia w roku) skutkuje to wyższymi kosztami leku w ciągu roku. Należy zauważyć, że powtórne oznaczenie poziomu hemoglobiny wiąże się z dodatkowymi kosztami.

Źródło: <https://www.cadth.ca/luspatercept-0> [data dostępu: 05.01.2020]

<https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitssoekonomie/g20-16-luspatercept-myelodysplastische-syndrome-bewertung-gemaess-35a-abs-1-satz-11-sgb-v.13351.html> [data dostępu: 05.01.2020]

7.6. Dyskusja analiz farmakoekonomicznych

Nie dotyczy.

8. Ocena niepewności wnioskowania

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Punkty końcowe nie odnosiły się bezpośrednio do przeżycia. Nie wykazano poprawy jakości życia.
- Czas badania stosunkowo krótki.

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)

- Badanie nie było prowadzone w warunkach polskich.

8.3. Niepewność założeń modelu ekonomicznego



8.4. Niepewności związane z modelowaniem

- Brak modelu farmaekonomicznego dla ocenianego leku.

8.5. Niepewność dodatkowych danych

- Oszacowanie wielkość populacji.

9. Wnioski

9.1. Jakość materiału dowodowego

Pomimo umiarkowanej oceny jakości badania rejestracyjnego (badanie uzyskało 5 punkty na 7 możliwych w skali Cochrane) zidentyfikowano ograniczenia wpływające na niepewność oszacowań niniejszego opracowania.

Do głównych ograniczeń należą: krótki czas obserwacji, porównanie leku do placebo, nie potwierdzono długotrwałego efektu terapii, ani nie jest znany optymalny czas trwania terapii. Ponadto, skuteczność leku oceniano za pomocą zastępczych punktów końcowych w związku z czym badanie nie dostarcza dowodów na to, że leczenie produktem Reblozyl przedłuża życie chorych, oraz wpływa na jego jakość.

9.2. Siła interwencji

W badaniu MEDALIST u 38% pacjentów przyjmujących luspatercept osiągnięto niezależność od transfuzji krwinek czerwonych (RBC-TI) trwającą min. 8 tygodni w czasie od 1. do 24. tygodni badania. W grupie placebo niezależność uzyskano u 10% pacjentów (OR=5,07, p<0,001). W tym samym okresie niezależność trwającą min. 12 tygodni zaobserwowano u 28% pacjentów leczonych LUS i 8% z grupy placebo (OR=5,07, p<0,001). W czasie obserwacji od 1. do 48. tygodnia RBC-TI \geq 12 tyg. osiągnięto u 33% i 12% pacjentów odpowiednio w grupach LUS i PLC (OR=4,05, p<0,001).

Analiza na podstawie wyników badania MEDALIST wykazała, że liczba przetaczanych jednostek KKCz, przyjmując luspatercept, jest niższa niż w przypadku terapii wspomagającej samymi transfuzjami. Różnica wyniosła 9 jednostek w ciągu roku (Tabela 25) (35 jednostek/rok w terapii samymi przetoczeniami; 26 jednostek w terapii Reblozyl + przetoczenia).

Wyniki analizy bezpieczeństwa wykazały, że u większości uczestników badania wystąpiły zdarzenia niepożądane, jednak zbyt krótki horyzont czasowy badania skutkuje brakiem informacji na temat występowania działań niepożądanych i zgonów w trakcie długotrwałej terapii. Ponadto, wielkość populacji objętej obserwacją uniemożliwia wykrycie istotnych ale rzadkich działań niepożądanych.

9.3. Analiza farmakoekonomiczna

Oszacowane koszty rocznej terapii lekiem Reblozyl wyniosły [redacted] dla wariantu kosztów minimalnych, poprzez [redacted] dla wariantu kosztów średnich, do [redacted] dla wariantu kosztów maksymalnych. Koszty rocznej terapii lekiem Reblozyl wraz z towarzyszącymi jej przetoczeniami wahają się od [redacted] do [redacted].

Różnica pomiędzy kosztami rocznej terapii samymi przetoczeniami, a kosztami rocznej terapii lekiem wraz z przetoczeniami, dla wszystkich przyjętych wariantów (koszty minimalne, średnie i maksymalne leku oraz koszty minimalne i maksymalne przetoczeń), generuje wynik [redacted].

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, odstąpiono od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego. Biorąc pod uwagę: brak dowodów na trwałe utrzymywanie się efektu zdrowotnego, a co z tym jest związane – konieczność przewlekłego stosowania kuracji, występowanie istotnych działań niepożądanych, powolny przebieg choroby oraz

9.4. **Niepewności wnioskowania**

Zidentyfikowane niepewności dotyczyły głównie badania rejestracyjnego: punkty końcowe nie odnosiły się bezpośrednio do przeżycia, nie wykazano poprawy jakości życia oraz krótki czas trwania badania.

Dodatkowo możliwe jest przeszacowanie populacji kwalifikującej się do leczenia.

10. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Fenaux 2020	Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. <i>N Engl J Med.</i> 2020;382(2):140-151.
Fenaux 2019	Fenaux P, Kiladjan JJ, Platzbecker U. Luspatercept for the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes and primary myelofibrosis. <i>Blood.</i> 2019 Feb 21;133(8):790-794.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
Akty prawne	
Zarządzenia Prezesa NFZ z dnia 05.01.2021 r.	Zarządzenia Prezesa NFZ nr 4/2021/DSOZ z dnia 05.01.2021 r., załącznik 1a i 1c
Pozostałe publikacje	
Budziszewska 2017	Budziszewska B. et al., 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”, <i>Hematologia</i> 2017;8(2):89-104
ChPL Azacitidine Accord	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/azacitidine-accord-epar-product-information_en.pdf data dostępu: 05.01.2021]
ChPL Bincorit	http://chpl.com.pl/data_files/Bincorit.pdf [data dostępu: 14.01.2021]
ChPL Dacogen	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dacogen-epar-product-information_pl.pdf data dostępu: 05.01.2021]
ChPL Reblozyl	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 05.01.2021]
ChPL Reclimid	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 05.01.2021]
ChPL Vidaza	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vidaza-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 05.01.2021]
Edin 2010	Edlin, R et al. „Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome, chronic myelomonocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia, health technology assessment (Winchester, England) vol. 14 Suppl 1 (2010): 69-74.
GUS 2020	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016-2018 opublikowane w dniu 30 października 2020 r. w Monitorze Polskim (M.P. z 2020 r., poz.1009), zgodnie z którym wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016-2018 w Polsce określona została na kwotę 51 838 zł, wysokość prognozy kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł), do czasu ogłoszenia kolejnego obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego w przedmiotowym zakresie.
Opracowanie OT.422.35.2019 AOTMiT	Dacogen (decytabinum) we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny RAEB-2 w okresie transformacji do ostrej białaczki szpikowej (ICD-10: D46.9/C92.0), opracowanie sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych (nr. OT.422.35.2019), AOTMiT 2019
Opracowanie OT.422.151.2020 AOTMiT	Reblozyl (luspatercept) we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny (ICD10: D46.7), opracowanie sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach RDTL (nr: OT.422.151.2020), AOTMiT, grudzień 2020
Opinia nr 151/2020 AOTMiT	Opinia nr 151/2020 z dnia 9 listopada 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Reblozyl (luspatercept) we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny SLD RS (ICD10: D46.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej
Opinia nr 164/2020 AOTMiT	Opinia nr 164/2020 z dnia 10 grudnia 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Reblozyl (luspatercept), we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny (ICD10: D46.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych
Opinia RP nr 300/2020 AOTMiT	Opinia Rady Przejrzystości nr 300/2020 z dnia 9 listopada 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Reblozyl (luspatercept) we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny SLD RS (ICD10: D46.1)

Opinia RP nr 326/2020 AOTMiT	Opinia Rady Przejrzystości nr 326/2020 z dnia 7 grudnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Reblozyl (luspatercept) we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny (ICD10: D46.7)
PTOK 2020	PTOK 2020, 1.9. Zespoły mielodysplastyczne http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_1.9.Zespoły_mielodysplastyczne_200520.pdf
Wolski 2013	Wolski Z., Sosnowski M., Badania walidujące kwestionariusze jakości życia EORTC QLQ-C30 i QLQ-PR25 oraz ocena jakości życia polskich pacjentów z rakiem stercza (QLQ 30,25), Przegląd Urologiczny 2013/4 (80)
Źródła internetowe	
CADTH	https://www.cadth.ca/luspatercept-0 [data dostępu: 05.01.2020]
ClinicalTrials (MEDALIST)	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02631070 [data dostępu: 05.01.2021]
EMA	https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/reblozyl-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 12.01.2021]
EMA	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/reblozyl#authorisation-details-section [data dostępu: 08.01.2021]
EMA	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/reblozyl [data dostępu: 08.01.2021]
EMA	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3141331 [data dostępu: 12.01.2021]
EORTC Quality of Life	https://qol.eortc.org/core/ [data dostępu: 11.01.2021]
GBD	http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool [data dostępu: 18.01.2021]
GHDx	http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool [data dostępu: 18.01.2021]
IGWIG	https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsoekonomie/g20-16-luspatercept-myelodysplastische-syndrome-bewertung-gemaess-35a-abs-1-satz-11-sgb-v.13351.html [data dostępu: 05.01.2020]
ICD-10	https://www.icd10.pl/ [data dostępu: 08.02.2021]
ICD-11	https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2f%2fent%2f1147802348 [data dostępu: 08.02.2021]
NCT02631070 (MEDALIST)	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02631070 [data dostępu: 05.01.2021]
NCT02604433	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02604433?term=Luspatercept&recrs=abdfim&draw=2&rank=9 [data dostępu: 03.02.2021]
NCT03194542	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03194542?term=Luspatercept&recrs=abdfim&draw=2&rank=3 [data dostępu: 03.02.2021]
NCT03342404	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03342404?term=Luspatercept&recrs=abdfim&draw=2&rank=8 [data dostępu: 03.02.2021]
NCT03682536	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03682536?term=Luspatercept&recrs=abdfim&draw=3&rank=11 [data dostępu: 03.02.2021]
NCT03755518	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03755518?term=Luspatercept&recrs=abdfim&draw=3&rank=12 [data dostępu: 03.02.2021]
NCT03900715	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03900715?term=Luspatercept&recrs=abdfim&draw=2&rank=6 [data dostępu: 03.02.2021]
NCT04064060	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04064060?term=Luspatercept&recrs=abdfim&draw=2&rank=1 [data dostępu: 03.02.2021]
NCT04143724	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04143724?term=Luspatercept&recrs=abdfim&draw=2&rank=5 [data dostępu: 03.02.2021]
NCT04477850	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04477850?term=Luspatercept&recrs=abdfim&draw=2&rank=2 [data dostępu: 03.02.2021]
NCT04539236	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04539236?term=Luspatercept&recrs=abdfim&draw=2&rank= [data dostępu: 03.02.2021]
NCT04717414	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04717414?term=Luspatercept&recrs=abdfim&draw=2&rank=7 [data dostępu: 03.02.2021]
TLV	https://www.tlv.se/lakemedel/kliniklakemedelsuppdraget/pagaende-halsoekonomiska-bedomningar.html [data dostępu: 05.01.2020]

11. Załączniki

11.1. Fragmenty raportu EPAR⁶⁴

Disease or condition

Myelodysplastic syndromes (MDS) are a group of clonal bone marrow (BM) neoplasms, which represent the most common class of acquired BM failure syndromes in adults (Ades, 2014; Bejar, 2014). Myelodysplastic syndromes are characterised by ineffective haematopoiesis, in which haematopoietic progenitor cells have reduced ability to differentiate and increased likelihood of apoptosis (Ades, 2014; Foran, 2012). This manifests in abnormal 'dysplastic' cell morphology in one or more haematopoietic cell lines and development of peripheral cytopenias (Ades, 2014; Bejar, 2014; Foran, 2012).

In approximately 30% of patients with MDS, abnormal cell morphology/biology results in the potential for clonal evolution and development of acute myeloid leukemia (AML) (Bejar, 2014; da Silva-Coelho, 2017).

In the MDS Multicentre Registry study, the median time of survival from diagnosis was 75 months (range, 1.7 to 350 months). The 2- and 5-year survival probabilities were 86% and 61%, respectively. Transfusion-dependent (TD) patients had a median survival of 44 months compared to 97 months for transfusion-independent patients (Germing, 2012).

Epidemiology

An analysis of 64 cancer registries from European countries indicates that the incidence of MDS was 1.5 per 100,000 individuals per year in 1995–2002 (Visser, 2012). Data from the Dusseldorf registry in Germany suggest that the crude incidence of MDS in 2002–2005 was approximately 4 per 100,000 person-years (3.40 for MDS as defined by World Health Organization [WHO] subtypes versus 4.15 using French-American-British [FAB] classification) (Neukirchen, 2011). The annual incidence of MDS reported by the Haematological Malignancy Research Network (HMRN) in the UK between 2010 and 2016 is 3.5 per 100,000 (HMRN, 2019). Incidence of MDS extracted from population-based registries such as SEER in the US and similar databases worldwide may not accurately capture the true number of MDS cases due to underdiagnoses and underreporting (Cogle, 2011).

Data consistently demonstrate that MDS is most commonly diagnosed in patients with a median age at diagnosis in the seventh decade (Ma, 2012; Neukirchen, 2011) and is reported more frequently in men versus women (Ma, 2007; Neukirchen, 2011; Visser, 2012).

Clinical presentation and diagnosis

Many patients with MDS are asymptomatic; the lack of specific symptoms among patients with lower-risk MDS is a major diagnostic challenge (Foran, 2012). Diagnosis is often made during assessment of comorbidities, when peripheral blood or bone marrow (BM) features associated with MDS are revealed. Differential diagnosis is informed by the patient's medication history; exclusion of diseases, such as autoimmune disorders, renal failure, malignancies, chronic infections or inflammations, aplastic anaemia, and paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, is also important (Fenaux, 2014).

The clinical presentation of MDS is heterogeneous and varies depending on the subtype and severity of the cytopenia (Foran, 2012). Anaemia is the most common peripheral erythroid maturation defect, occurring in 80% to 85% of cases (Steensma, 2006). Many patients with MDS who develop anaemia, particularly those with Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) lower-risk MDS (approximately 40%), become transfusion dependent (Zeidan, 2013; Ades, 2014). Thrombocytopenia is observed in 30% to 45% of patients with MDS and neutropenia in 40% of patients (Steensma, 2006). Symptoms are usually nonspecific but may be suggestive of the cytopenia involved. Fatigue and a decline in activities of daily living or quality of life (QoL) are indicative of anaemia. Recurrent infections may be related to neutropenia, and frequent and unexplained bruising or bleeding is suggestive of thrombocytopenia (Ades, 2014; Foran, 2012; Toma, 2012).

Patients with higher-risk MDS present with more severe symptoms (Foran, 2012). Analysis of the BM and blood samples is central to the diagnosis (Ades, 2014; Fenaux, 2014) and facilitates the exclusion of non-MDS causes

⁶⁴ EMA, Assessment report, Reblozyl

of cytopenias (Ades, 2014; Bejar, 2014; Zini, 2017). Analysis of somatic mutations and flow cytometry analysis of BM cells can be useful when a diagnosis of MDS is uncertain (Fenaux, 2014).

Management

The main clinical guidance for the management of MDS in Europe is the European Society for Medical Oncology (ESMO) (Fenaux, 2014). Management of patients with MDS differs depending on the ultimate goal of treatment for each individual (Zeidan, 2013; Zeidan, 2017). Treatment of MDS is complicated by the advanced age of the affected population and, thus, high incidence of comorbid conditions and relative inability of patients to tolerate intensive treatment approaches (Greenberg, 2017). In addition, there is a growing role for consideration of genetic and epigenetic lesions in therapeutic decision-making.

Patients with lower-risk MDS have a lower likelihood of AML progression and a longer survival expectancy (Fenaux, 2014); management of this population is focused on treating cytopenias (predominantly anaemia) and optimising QoL (Fenaux, 2014).

Patients with higher-risk MDS are at greater risk of progression to AML and have shorter survival expectancy (Fenaux, 2014). Consequently, the aim of treatment in this population is to modify the natural disease course (Fenaux, 2014).

All patients with MDS receive supportive care (NCCN, 2018), which may include blood transfusions, clinical monitoring, management of iron overload, QoL assessment, and psychosocial support (Fenaux, 2014; NCCN, 2018).

Treatment of IPSS-R Lower-risk Patients with MDS

The main focus of management in patients with IPSS-R lower-risk MDS is the treatment of cytopenia(s) and the improvement of QoL (Fenaux, 2014). The specific treatment approach will differ according to the type of cytopenia(s) observed, and there are benefits and challenges associated with currently available first-line treatment options. The majority (80% to 85%) of patients with MDS develop anaemia (Steensma, 2006). Erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) are the first-line treatment option for anaemia in lower-risk MDS patients without del(5q) (Fenaux, 2014; NCCN, 2018). Despite an initial response to ESA treatment, approximately 70% of patients will become unresponsive to ESAs (Park, 2017). Careful monitoring for disease progression and consideration of the patient's preferences remain important factors in the tailoring of treatment in this population (NCCN, 2018).

Erythropoiesis-stimulating Agents

As anaemia is the most common cytopenia among patients with lower-risk MDS (Steensma, 2006), it tends to be the focus of treatment in this population (Fenaux, 2013; Fenaux, 2014). Erythropoiesis-stimulating agents, with or without granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), are used in patients with lower-risk MDS without del(5q) (Fenaux, 2014; NCCN, 2018). The major favourable prognostic factors for response to ESAs are low (< 2 units/month) or no RBC transfusion requirement and baseline serum EPO level < 500 U/L (Fenaux, 2013). The European ESA Scoring System uses a serum EPO level of ≤ 200 U/L as a prognostic factor for ESA responsiveness (Santini, 2013). Despite an initial response to ESA treatment, approximately 70% of patients become unresponsive to ESAs (Park, 2017).

Erythroblast differentiation and maturation during late-stage erythropoiesis is independent of the effect of erythropoietin (Eshghi, 2007; Hattangadi, 2011). Mutations in SF3B1 can cause impaired late-stage RBC differentiation (Obeng, 2016).

There are limited treatment options for lower-risk MDS patients who fail treatment with ESAs or have poor prognostic factors of response to ESAs (Santini, 2016). The second-line treatment options are restricted to anti-lymphocyte globulin and anti-thymocyte globulin (immunosuppressive therapies) in the < 60 to 65-year age category, and azacitidine and lenalidomide, both of which are myelosuppressants. Outcomes remain suboptimal despite the use of these second-line treatment options, and many patients will ultimately require long-term RBC transfusions (Fenaux, 2014; NCCN, 2018).

Lenalidomide

Lenalidomide (Revlimid) is recommended treatment of lower-risk patients with MDS with del(5q) (Fenaux, 2014; NCCN, 2018). In Europe, lenalidomide is indicated for use in adult patients with transfusion-dependent anaemia

due to low- or intermediate-1-risk MDS associated with an isolated deletion 5q cytogenetic abnormality when other therapeutic options are insufficient or inadequate (Revlimid SmPC, 2019). Lenalidomide in MDS patients with del(5q) yields RBC-transfusion independence (RBC-TI) in two-thirds of this population for a median duration of 2 to 3 years, and cytogenetic responses in 50% to 70% of patients (Ades, 2014). The most common Grade 3 or 4 adverse events included myelosuppression (neutropenia, 55%; thrombocytopenia, 44%) that often requires treatment interruption or dose reduction (NCCN, 2018).

Red Blood Cell Transfusions

RBC transfusion forms the mainstay of treatment in patients with lower-risk MDS and anaemia. Many patients become transfusion dependent, which is associated with increased morbidity, a reduced QoL, and high social burden (Fenau, 2013; Hellström-Lindberg, 2013; Platzbecker, 2012).

There is no internationally recognised haemoglobin level threshold below which transfusion should be given, and the use of transfusion should be tailored to the individual patient based on comorbidities (e.g., lung and cardiac function, the individual's level of physical activity) (Hellstrom-Lindberg, 2013). Guidelines based on expert opinion, such as those provided by ESMO, recommend administering transfusions at haemoglobin levels starting in the 8 to 10 g/dL range, since patients with comorbidities, poor functional tolerance, or poor QoL may experience significant clinical benefit from transfusions (Fenau, 2014).

Red blood cell transfusions are time consuming, can have a deleterious effect on a patient's social functioning, increase the patient's dependence on the medical system, affecting the use of hospital resources and the supply of RBC concentrates (Fenau, 2013; Hellström-Lindberg, 2013; Platzbecker, 2012). Chronic transfusions lead to secondary iron overload. The relatively long survival of low- and intermediate-risk MDS groups (Greenberg, 2006; Valent, 2007) places them at an increased risk of damage by iron overload from prolonged red blood cell transfusions compared to high-risk patients with a markedly reduced survival (Steensma, 2006). The MDS population consists mainly of elderly patients with comorbid conditions and a propensity to develop cardiac failure, infection, haemorrhage, and hepatic cirrhosis; iron overload may exacerbate these pre-existing conditions (Malcovati, 2005).

Iron Chelation Therapy

Iron chelation may be required in patients receiving frequent transfusions in order to avoid iron-related cardiac, hepatic, and endocrine toxicities (Fenau, 2014; Platzbecker, 2012; Steensma, 2013). As such, monitoring of the number of RBC transfusions, cardiac function with magnetic resonance imaging, and serum ferritin levels is recommended (NCCN, 2018).

There is a lack of consensus on the use of iron chelation in patients with lower-risk MDS. Initiation of iron chelation is generally recommended in management guidelines although specific treatment thresholds and prescribing practice vary (Fenau, 2014; NCCN, 2018). Guidelines generally advocate starting iron chelation in patients with a relatively favourable prognosis (e.g., IPSS low- or intermediate-1-risk MDS), who have received 20 to 60 RBC concentrates, or if serum ferritin rises above 1000 U/L (Bennett, 2008; Fenau, 2014; Malcovati, 2013).

Unmet Medical Need

The majority (80% to 85%) of patients with MDS develop anaemia (Steensma, 2006). Erythropoiesis-stimulating agents are the first-line treatment option for anaemia in lower-risk patients with MDS without del(5q); lenalidomide is the recommended treatment for patients with del(5q) (Fenau, 2014; NCCN, 2018). Despite an initial response to ESA treatment, approximately 70% of patients will become unresponsive to ESAs (Park, 2017). In addition, ESAs are less effective in patients with either endogenous EPO level ≥ 200 U/L or those requiring RBC transfusion of ≥ 2 units/month.

Treatment options remain suboptimal in the lower-risk MDS patients who are not eligible or no longer respond to ESAs, and many patients will ultimately require long-term RBC transfusions (Fenau, 2014; NCCN, 2018). Red blood cell-transfusion dependence and lower haemoglobin levels have been associated with a deleterious impact on outcomes and increased mortality in patients with MDS (Platzbecker, 2012; Fenau, 2013; Hellström-Lindberg, 2013).

11.2. Cennik technologii lekowych

Tabela 30. Cennik leków (zgodnie ze średnim kursem NBP na dzień 10.02.2021 r., wynoszącym 1,00 EUR= 4,4809 PLN)

Nazwa leku	Substancja czynna	Dawka	Jednostka dawki	Postać	Zawartość opakowania	Jednostka zawartości opakowania	Cena za opakowanie w USD	Cena za opakowanie w EUR	Cena za opakowanie w PLN	Cena za mg w PLN	Źródło
Reblozyl	Luspatercept	25	mg	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	1	fiolka	-				
Reblozyl	Luspatercept	75	mg	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	1	fiolka	-				
Średnia cena:											Obliczenie

Źródło: opracowanie własne na podstawie cen podanych w [redacted].

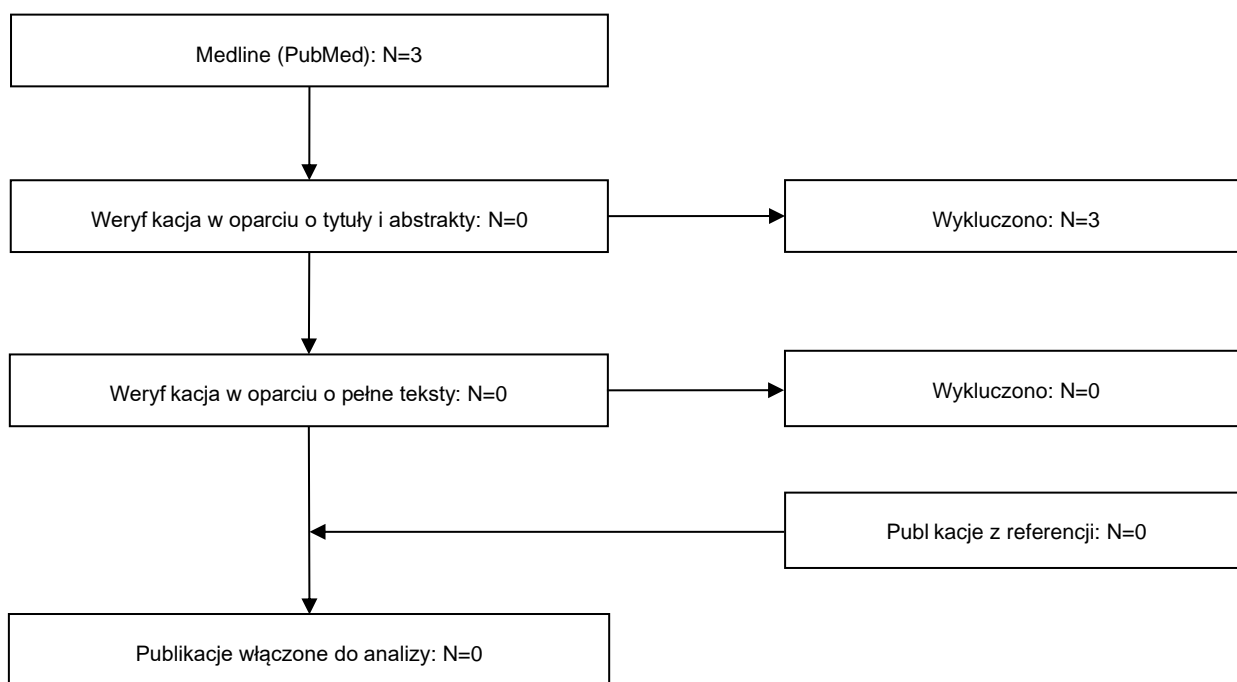
11.3. Strategie wyszukiwania analiz farmakoekonomicznych

Tabela 31. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 02.02.2021 r.)

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	((reblozyl) OR (luspatercept)) AND (english[Filter])	63
#2	(((((cost*) OR (Economic*) OR (Pharmacoeconomic*) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)) AND (english[Filter]))	1 305 657
#3	#1 AND #2	3

Źródło: opracowanie własne.

11.4. Diagram selekcji analiz farmakoekonomicznych



11.5. Założenia do określenia populacji docelowej oraz wskaźników oceny efektywności terapii i oczekiwanych korzyści zdrowotnych

Tabela 32 przedstawia propozycję programu lekowego dla preparatu Reblozyl w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych, przygotowaną na podstawie informacji zawartych w ChPL oraz danych z badania rejestracyjnego przedstawionych na ClinicalTrials.gov. Załączony program stanowi jedynie propozycję i wymaga konsultacji z ekspertami klinicznymi.

Tabela 32. Propozycja projektu programu lekowego dla leczenia niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych preparatem Reblozyl

Leczenie niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych preparatem Reblozyl (luspatercept)		
Populacja docelowa	Szczegółowe warunki stosowania	Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności
<u>Wskazania do stosowania:</u> 1) Zgodnie ChPL produkt leczniczy Reblozyl jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów:	Leczenie produktem leczniczym Reblozyl powinien rozpoczynać lekarz doświadczony w leczeniu chorób hematologicznych.	OCENA BEZPIECZEŃSTWA <u>Badania przy kwalifikacji:</u> Przed każdorazowym podaniem produktu leczniczego Reblozyl należy ocenić poziom

Leczenie niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych preparatem Reblozyl (luspatercept)		
Populacja docelowa	Szczegółowe warunki stosowania	Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności
<ul style="list-style-type: none"> z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych (ang. myelodysplastic syndromes, MDS) o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia; z niedokrwistością zależną od transfuzji związaną z beta-talazemią. <p>2) Zgodnie z głównym badaniem rejestracyjnym MEDALIST (ACE-536-MDS-001) do leczenia produktem leczniczym Reblozyl kwalifikowani są:</p> <ul style="list-style-type: none"> dorośli pacjenci >18 r.ż. z niedokrwistością wymagającą transfuzji krwinek czerwonych (≥2 jednostki/8 tygodni) z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim lub pośrednim według oceny IPSS-R. pacjenci z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (≥15%). pacjenci niespełniający kryteriów kwalifikacyjnych do leczenia z zastosowaniem ESA (pacjenci, w przypadku których stwierdzono znikome prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem ESA w postaci poziomu erytropoetyny w surowicy (EPO) wynoszącego >200 U/l) lub wykazujący nietolerancję na leczenie ESA. <p>Przeciwwskazania do stosowania:</p> <ol style="list-style-type: none"> Zgodnie ChPL, produkt leczniczy Reblozyl jest przeciwwskazany w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, cięży. Zgodnie z głównym badaniem rejestracyjnym MEDALIST (ACE-536-MDS-001) kryteria wykluczenia dotyczą pacjentów, którzy: <ul style="list-style-type: none"> musieli otrzymywać wcześniejsze leczenie czynnikiem stymulującym erytropoezę (ESA) z niedostateczną odpowiedzią. z MDS z delecją 5q (del5q). wcześniej otrzymywali terapię środkami modyfikującymi przebieg choroby pierwotnej choroby MDS (np. lenalidomid) 	<p>Dawkowanie:</p> <p><i>Zespoły mielodysplastyczne</i></p> <p>Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Reblozyl to 1,0 mg/kg raz na 3 tygodnie.</p> <p>W przypadku pacjentów, którzy nie są niezależni od transfuzji czerwonych krwinek po podaniu co najmniej 2 kolejnych dawek w dawce początkowej wynoszącej 1,0 mg/kg, dawka powinna zostać zwiększona do 1,33 mg/kg. Jeśli pacjenci nie są niezależni od transfuzji czerwonych krwinek po podaniu co najmniej 2 kolejnych dawek wynoszących 1,33 mg/kg, dawka powinna zostać zwiększona do 1,75 mg/kg. Zwiększanie dawki nie powinno następować częściej niż co 6 tygodni (2 podania) i nie powinno przekraczać maksymalnej dawki wynoszącej 1,75 mg/kg co 3 tygodnie. Nie należy zwiększać dawki bezpośrednio po opóźnieniu przyjęcia dawki. W przypadku pacjentów, u których stężenie Hb przed podaniem dawki będzie wynosić >9 g/dl i którzy jeszcze nie osiągnęli niezależności od transfuzji, może być wymagane zwiększenie dawki wedle uznania lekarza. Nie można wykluczyć ryzyka, że w przypadku jednoczesnego stosowania transfuzji, stężenie Hb wzrośnie do poziomu wyższego niż stężenie docelowe.</p> <p>Jeśli u pacjenta nastąpi utrata odpowiedzi (tj. niezależności od transfuzji), dawka powinna zostać zwiększona o jeden poziom dawki.</p> <p>Zmniejszenie dawki: w przypadku zwiększenia poziomu Hb o wartość > 2 g/dl w ciągu 3 tygodni leczenia luspaterceptem przy braku transfuzji, dawka produktu leczniczego Reblozyl powinna zostać zmniejszona o jeden poziom dawki.</p> <p>Jeśli poziom Hb wynosi ≥ 11,5 g/dl przy braku transfuzji przez co najmniej 3 tygodnie, podanie dawki powinno zostać opóźnione do momentu, aż poziom Hb osiągnie wartość ≤ 11,0 g/dl. W przypadku towarzyszącego szybkiego wzrostu poziomu Hb (> 2 g/dl w ciągu 3 tygodni przy braku transfuzji) należy rozważyć zmniejszenie dawki do jednego poziomu w dół (minimum 0,8 mg/kg) po podaniu dawki z opóźnieniem. Nie należy zmniejszać dawki poniżej poziomu 0,8 mg/kg.</p>	<p>hemoglobiny (Hb) pacjentów. Jeśli przed podaniem dawki zostanie przeprowadzona transfuzja czerwonych krwinek, na potrzeby dawkowania należy wziąć pod uwagę poziom Hb sprzed transfuzji.</p> <p>Monitorowanie leczenia:</p> <p>Przed każdorazowym podaniem produktu leczniczego Reblozyl należy ocenić poziom hemoglobiny (Hb) pacjentów. Jeśli przed podaniem dawki zostanie przeprowadzona transfuzja czerwonych krwinek, na potrzeby dawkowania należy wziąć pod uwagę poziom Hb sprzed transfuzji.</p> <p>OCENA SKUTECZNOŚCI</p> <p>Wskaźnikami oceny efektywności powinny być mierniki analogiczne do punktów końcowych badań rejestracyjnych, mających bezpośrednie lub prawdopodobne przełożenie na poprawę jakości życia pacjenta lub przeżycie. Kluczowe znaczenie mają:</p> <ul style="list-style-type: none"> Odsetek uczestników, którzy osiągnęli niezależność od transfuzji krwinek czerwonych trwającą ≥8 tygodni od 1. tygodnia do 24. tygodnia. Odsetek uczestników, którzy osiągnęli niezależność od transfuzji krwinek czerwonych trwającą ≥12 tygodni od tygodnia 1. do 24. oraz od tygodnia 1. do 48. Odsetek uczestników, którzy osiągnęli niezależność od transfuzji krwinek czerwonych trwającą ≥8 tygodni od tygodnia 1. do tygodnia 48. Średnia zmiana liczby jednostek RBC przetoczonych w ciągu 16 tygodni. Odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź erytroidalną w dowolnym kolejnym okresie 8 tygodni. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wzrost Hgb w stosunku do wartości wyjściowej o ≥1 g/dL w dowolnym kolejnym okresie 8 tygodni bez transfuzji RBC. Zmiana wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30. <p>Dodatkowego kontekstu do oceny efektywności leczenia dostarczyć mogą dane o wystąpieniu zdarzeń niepożądanych w stopniu III lub wyższym.</p>
<p>Skróty: EPO – erytropoetyna; ESA – czynnik stymulujący erytropoezę (ang. erythropoiesis-stimulating agent, ESA); IPSS-R – Międzynarodowy Wskaźnik Progностyczny – wersja zaktualizowana; LUS – luspatercept; MDS – zespoły mielodysplastyczne; PLC – placebo;</p>		

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL Reblozyl oraz badania rejestracyjnego MEDALIST (ACE-536-MDS-001).