

# Luspatercept (Reblozyl<sup>®</sup>) w leczeniu niedokrwistości w przebiegu zespołów mielodysplastycznych

Analiza kliniczna

Warszawa, 2021

### **Autorzy**

██████████  
██████████  
██████████

### **Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel./ fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

### **Konflikt interesów**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

### **Zamawiający**

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.  
ul. Armii Ludowej 26,  
00-609 Warszawa  
tel. +48 22-260-6400  
fax. +48 22-260-6464  
[kontakt.bmspoland@bms.com](mailto:kontakt.bmspoland@bms.com)

# Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów .....	5
Streszczenie .....	8
Słowa kluczowe .....	15
<b>1 Cel raportu .....</b>	<b>16</b>
<b>2 Analiza problemu decyzyjnego .....</b>	<b>17</b>
2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne .....	19
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania .....	23
<b>3 Metody .....</b>	<b>28</b>
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia .....	28
3.1.1 Kryteria włączenia .....	28
3.1.2 Kryteria wykluczenia .....	30
3.2 Źródła danych .....	30
3.3 Strategia wyszukiwania badań .....	31
3.4 Selekcja informacji .....	33
3.5 Ocena wiarygodności badań .....	33
3.6 Strategia ekstrakcji danych .....	34
3.7 Analiza statystyczna .....	35
<b>4 Wyniki przeglądu systematycznego .....</b>	<b>36</b>
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych .....	36
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych .....	36
4.2.1 Metody badań randomizowanych .....	39
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych .....	44
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia .....	45
4.2.4 Charakterystyka populacji .....	46
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych .....	48
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia .....	50
4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych .....	54
<b>5 Analiza skuteczności klinicznej .....</b>	<b>55</b>
5.1 Luspatercept vs placebo .....	56
5.1.1 Niezależność od przetoczeń KKCz .....	61
5.1.1.1 Data odcięcia 8 maj 2018 .....	61
5.1.1.1.1 Analiza w podgrupach dla pierwszorzędownego PK .....	65
5.1.1.1.2 Długość trwania odpowiedzi (DoR) .....	68
5.1.1.2 Data odcięcia 7 styczeń 2019 .....	69
5.1.1.2.1 Długość trwania odpowiedzi (DoR) .....	70

---

5.1.1.3	Data odcięcia 1 lipiec 2019.....	70
5.1.1.3.1	Długość trwania odpowiedzi (DoR).....	75
5.1.2	Przeżycie całkowite.....	76
5.1.2.1	Data odcięcia 8 maj 2018.....	76
5.1.2.2	Data odcięcia 1 lipiec 2019.....	76
5.1.3	Czas do progresji.....	76
5.1.3.1	Data odcięcia 8 maj 2018.....	76
5.1.4	Jakość życia.....	77
5.1.4.1	Data odcięcia 8 maj 2018.....	77
5.1.4.2	Data odcięcia 1 lipiec 2019.....	81
5.1.5	Odpowiedź erytroidalna (HI-E).....	81
5.1.5.1	Data odcięcia 8 maj 2018.....	81
5.1.5.2	Data odcięcia 1 lipiec 2019.....	85
5.1.6	Odpowiedź granulocytowa (HI-N).....	87
5.1.6.1	Data odcięcia 8 maj 2018.....	87
5.1.6.2	Data odcięcia 1 lipiec 2019.....	89
5.1.7	Odpowiedź płytkowa (HI-P).....	90
5.1.7.1	Data odcięcia 8 maj 2018.....	90
5.1.7.2	Data odcięcia 1 lipiec 2019.....	92
5.1.8	Korzyść kliniczna.....	93
5.1.8.1	Data odcięcia 8 maj 2018.....	93
5.1.8.2	Data odcięcia 7 styczeń 2019.....	94
5.1.8.3	Data odcięcia 1 lipiec 2019.....	94
5.1.9	Zmiana stężenia hemoglobiny (Hb).....	96
5.1.9.1	Data odcięcia 8 maj 2018.....	96
5.1.9.2	Data odcięcia 1 lipiec 2019.....	100
5.1.10	Zmiana stężenia ferrytyny.....	101
5.1.10.1	Data odcięcia 8 maj 2018.....	101
5.1.10.2	Data odcięcia 1 lipiec 2019.....	102
5.1.11	Wzrost liczby granulocytów obojętnochłonnych.....	103
5.1.11.1	Data odcięcia 8 maj 2018.....	103
5.1.12	Wzrost liczby płytek krwi.....	104
5.1.12.1	Data odcięcia 8 maj 2018.....	104
<b>6</b>	<b>Analiza bezpieczeństwa.....</b>	<b>105</b>
6.1	Luspatercept vs placebo.....	105
6.1.1	Zgon lub progresja.....	109
6.1.1.1	Data odcięcia 8 maj 2018.....	109
6.1.1.2	Data odcięcia 7 styczeń 2019.....	110

---

6.1.1.3	Data odcięcia 1 lipiec 2019.....	111
6.1.2	Zdarzenia niepożądane łącznie.....	113
6.1.2.1	Data odcięcia 8 maj 2018.....	113
6.1.2.2	Data odcięcia 1 lipiec 2019.....	116
6.1.3	Poszczególne zdarzenia niepożądane.....	119
6.1.3.1	Data odcięcia 8 maj 2018.....	120
6.1.3.2	Data odcięcia 1 lipiec 2019.....	125
<b>7</b>	<b>Analiza efektywności praktycznej.....</b>	<b>132</b>
<b>8</b>	<b>Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....</b>	<b>133</b>
8.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 133	
8.2	Europejska Agencja Leków.....	133
8.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków.....	134
8.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych.....	134
<b>9</b>	<b>Ograniczenia.....</b>	<b>136</b>
<b>10</b>	<b>Dyskusja.....</b>	<b>139</b>
<b>11</b>	<b>Wyniki końcowe z przeglądu badań.....</b>	<b>155</b>
<b>12</b>	<b>Wnioski.....</b>	<b>166</b>
<b>13</b>	<b>Aneks.....</b>	<b>170</b>
13.1	Arkusze oceny badania wg Jadad.....	170
13.2	Arkusze oceny badania wg skali Cochrane.....	171
13.3	Arkusze oceny badania wg skali AMSTAR.....	173
13.4	Spis badań włączonych.....	178
13.5	Spis badań wykluczonych.....	182
13.6	Kwestionariusz stosowany w badaniu pierwotnym.....	183
13.7	Krytyczna ocena badań pierwotnych i opracowań wtórnych.....	184
13.8	Zgodność z minimalnymi wymaganiami.....	188
	<b>Spis rysunków.....</b>	<b>190</b>
	<b>Spis tabel.....</b>	<b>193</b>
	<b>Bibliografia.....</b>	<b>196</b>

---

## Wykaz skrótów i akronimów

<b>5q-</b>	delecja chromosomu 5q
<b>95%CI</b>	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i> )
<b>95%CrI</b>	95% przedział wiarygodności (ang. <i>95% credible interval</i> )
<b>AML</b>	ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myeloid leukemia</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APD</b>	analiza problemu decyzyjnego
<b>BSC</b>	najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i> )
<b>CRD</b>	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
<b>del(5q)</b>	delecja chromosomu 5q
<b>DoR</b>	czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i> )
<b>ECOG</b>	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
<b>EORTC</b>	Europejska Organizacja Badań i Leczenia Raka (ang. <i>European Organisation for the Research and Treatment of Cancer</i> )
<b>EORTC QLQ-C30</b>	Kwestionariusz Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka w zakresie jakości życia (ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ESA</b>	leki stymulujące erytropoezę (ang. <i>erythropoiesis-stimulating agents</i> )
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )
<b>G-CSF</b>	rekombinowany czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>granulocyte-colony stimulating factor</i> )
<b>GM-CSF</b>	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów ( <i>granulocyte-macrophage-colony stimulating factor</i> )
<b>Hb</b>	hemoglobina
<b>HI-E</b>	odpowiedź czerwonokrwinkowa (ang. <i>hematological improvement-erythroid</i> )
<b>HI-N</b>	odpowiedź granulocytowa (ang. <i>hematological improvement-neutrophils</i> )
<b>HI-P</b>	odpowiedź płytkowa (ang. <i>hematological improvement-platelets</i> )
<b>HR</b>	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i> )
<b>HRQoL</b>	jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health-related quality of life</i> )
<b>ICT</b>	leki chelatujące żelazo (ang. <i>iron chelation therapy</i> )
<b>IPSS</b>	Międzynarodowy Punktowy System Rokowniczy, ang. <i>International Prognostic Scoring System</i> )
<b>IQR</b>	rozstęp międzykwartyłowy (ang. <i>interquartile range</i> )
<b>IWG</b>	Międzynarodowa Grupa Robocza (ang. <i>International Working Group</i> )
<b>KKCz</b>	koncentraty krwinek czerwonych
<b>LR-MDS</b>	MDS z grupy niższego ryzyka (ang. <i>lower-risk MDS</i> )
<b>LS</b>	metoda najmniejszych kwadratów (ang. <i>least squares</i> )

---

<b>LSMD</b>	różnica w średnich otrzymanych metodą najmniejszych kwadratów (ang. <i>least squares mean difference</i> )
<b>LUS</b>	Luspatercept/luspatercept-aamt
<b>MD</b>	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i> )
<b>MDS</b>	zespoły mielodysplastyczne (ang. <i>myelodysplastic syndromes</i> )
<b>MDS-CAN</b>	rejestr kanadyjski MDS
<b>MDS-RS / MDS RS+</b>	MDS z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (ang. <i>MDS with ringed sideroblasts</i> )
<b>MZ</b>	Minister Zdrowia
<b>na</b>	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i> )
<b>NCCN</b>	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NE</b>	nie oszacowano (ang. <i>not estimated</i> )
<b>N<sub>i</sub></b>	liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję
<b>N<sub>k</sub></b>	liczba chorych w grupie przyjmujących komparator
<b>NNH</b>	liczba chorych, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i> )
<b>NNT</b>	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i> )
<b>NR</b>	nie osiągnięto (ang. <i>not reached</i> )
<b>ns</b>	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i> )
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
<b>OS</b>	całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i> )
<b>p</b>	poziom istotności statystycznej
<b>PALG</b>	Polska Grupa d/s Leczenia Białaczki u Dorosłych
<b>PICO (S)</b>	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, typ badań (ang. <i>population, intervention, comparator, outcome, study type</i> )
<b>PK</b>	punkt końcowy
<b>PLA</b>	placebo
<b>R-IPSS</b>	zmodyfikowany Międzynarodowy Punktowy System Rokowniczy (ang. <i>revised International Prognostic Scoring System, R-IPSS</i> )
<b>RAEB</b>	niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów (ang. <i>refractory anemia with excess of blasts</i> )
<b>RARS</b>	niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (ang. <i>refractory anemia with ring sideroblasts</i> )
<b>RBC</b>	krwinki czerwone (ang. <i>red blood cells</i> )
<b>RCMD</b>	cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją (ang. <i>refractory cytopenia with multilineage dysplasia</i> )
<b>RCMD-RS</b>	RCMD z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (ang. <i>RCMD with ringed sideroblasts</i> )

---

<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RD</b>	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
<b>SE</b>	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i> )
<b>TD</b>	zależność od przetoczeń (ang. <i>transfusion dependent</i> )
<b>TEAEs</b>	zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania badanego leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i> )
<b>TGF-β</b>	transformujący czynnik wzrostu beta (ang. <i>transforming growth factorβ</i> )
<b>TI</b>	niezależność od przetoczeń (ang. <i>transfusion independent</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>ZN</b>	zdarzenia niepożądane



# Streszczenie

## Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej, efektywności praktycznej i bezpieczeństwa stosowania luspaterceptu (Reblozyl®; LUS) w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem. Z uwagi na brak refundowanych substancji w analizowanym wskazaniu, uznano, że odpowiednim komparatorem dla luspaterceptu jest placebo (PLA). Zarówno luspatercept jak i placebo mogą być stosowane jednocześnie z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC). Brak innego aktywnego leczenia w docelowej populacji potwierdza również raport Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczący oceny luspaterceptu w leczeniu MDS, w którym przedstawiono potencjalne komparatory dla luspaterceptu i powody ich wyeliminowania i stwierdzono, że we wnioskowanym wskazaniu stosowane jest jedynie BSC, czyli transfuzje koncentratu krwinek czerwonych (AOTMiT Reblozyl).

## Metody

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych i na podstawie wytycznych dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz z uwzględnieniem minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa z datą odcięcia 21.04.2021 r. w bazach: Pubmed, Embase, *Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień naukowych. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych i wtórnych, w których oceniono skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo luspaterceptu w docelowej populacji chorych w porównaniu z placebo. Przy pomocy zastosowanej strategii poszukiwano także badań oraz opracowań wtórnych dotyczących efektywności praktycznej luspaterceptu w analizowanej populacji chorych.

W niniejszej analizie skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo luspaterceptu oceniano na podstawie badania z najwyższego poziomu wiarygodności, tj. na podstawie randomizowanego badania klinicznego.

## Wyniki przeglądu badań pierwotnych

### Opis zidentyfikowanych badań pierwotnych

Do dnia 21.04.2021 r. zidentyfikowano jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo luspaterceptu z placebo w populacji dorosłych chorych na MDS-RS o ryzyku od bardzo niskiego do pośredniego, otrzymujący regularne przetoczenia czerwonych krwinek, oporni na leczenie ESA lub z niskim prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na ESA lub którzy przegrali leczenie ESA z powodu ZN (badanie MEDALIST - 1 publikacja + 22 doniesienia konferencyjne + wyniki badania MEDALIST dostępne na stronie ClinicalTrials.gov oraz w raporcie na stronie EMA). Nie odnaleziono odpowiednich opracowań wtórnych ani badań oceniających efektywność praktyczną luspaterceptu, spełniających kryteria włączenia do analizy. Badanie to jest badaniem wielośrodkowym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Włączono do niego ponad 229 chorych (w okresie od marca 2016 do czerwca

2017) - 153 chorych przydzielono losowo do grupy LUS a 76 do grupy PLA (randomizacja 2:1). W obu ramionach można było zastosować najlepsze leczenie wspomagające (BSC). Luspatercept podawano w dawce początkowej 1.0 mg/kg mc z możliwością zwiększenia dawki w dwóch krokach (do 1,33 mg/kg, a następnie do 1,75 mg/kg).

Zgodnie z protokołem przewidywany czas trwania badania wynosi ok. 5 lat: 2 lata rekrutacji, 1 dodatkowy rok fazy podwójnie zaślepionej, tj. leczenia LUS lub PLA i min 3 dodatkowe lata obserwacji po leczeniu. W ramach fazy podwójnie zaślepionej leki podawane są podskórnie co 3 tyg. przez 24 tyg. z możliwą kontynuacją - po ocenie w 25 tyg. chorzy z korzyścią kliniczną (w ocenie badacza; m.in. zmniejszenie zapotrzebowania na KKCz w porównaniu do wartości początkowej lub zwiększenie stężenia hemoglobiny [Hb] w porównaniu do wartości początkowej) bez progresji choroby (wg IWG 2006) mogli kontynuować przyjmowanie LUS lub PLA (w ramach podwójnie ślepej próby), dopóki nie wystąpiło u nich niedopuszczalne działanie toksyczne lub progresja choroby, wycofali zgodę na udział w badaniu lub spełnili kryteria przerwania badania. Schemat badania przedstawiono na poniższej rycinie. Dostępne daty odcięcia wyników to: 8 maj 2018 (publikacja i abstrakty; mediana [zakres] czasu leczenia 49 [6-114] tyg. w LUS i 24 [7-89] tyg. w PLA), 7 styczeń 2019 (abstrakty konferencyjne; mediana [zakres] czasu leczenia 50,9 [5,9-147,0] tyg. w LUS i 24,0 [7,4-103,0] tyg. w PLA) i 1 lipiec 2019 (abstrakty i dane Wnioskodawcy; mediana [zakres] czasu leczenia 50,9 [zakres] tyg. w LUS i 24,0 [zakres] tyg. w PLA).

#### **Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa luspaterceptu w porównaniu z placebo**

- Niezależność od przetoczeń (TI) i obciążenie przetoczeniami KKCz

W badaniu MEDALIST obserwowano w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo:

- o **istotnie statystycznie większe** odsetki chorych z odpowiedzią na leczenie w postaci niezależności od przetoczeń KKCz zdefiniowanej jako brak przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych przez 8 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 (**pierwszorzędowy punkt końcowy**) (38% vs 13%, OR=4,03 [95%CI: 1,92; 8,45], p=0,0002, RD=0,25 [95%CI: 0,14; 0,36], p<0,00001, NNT=5 [95%CI: 3; 8] - data odcięcia 1 lipiec 2019);
- o **istotnie statystycznie większe** odsetki chorych z niezależnością od przetoczeń KKCz przez 12 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 oraz w tygodniach od 1 do 48 (**główne drugorzędowe punkty końcowe**; odpowiednio 28% vs 8%, OR=4,56 [95%CI: 1,84; 11,28], p=0,001, RD=0,20 [95%CI: 0,11; 0,30], p<0,0001, NNT=5 [95%CI: 4; 10] oraz 33% vs 12%, OR=3,72 [95%CI: 1,72; 8,06], p=0,0009, RD=0,21 [95%CI: 0,11; 0,32], p<0,0001, NNT=5 [95%CI: 4; 10] - data odcięcia 1 lipiec 2019);
- o **istotnie statystycznie większe** odsetki chorych z niezależnością od przetoczeń KKCz przez 16 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 oraz w tygodniach od 1 do 48 (odpowiednio 19% vs 4%, OR=5,69, RD=0,15, NNT=7 oraz 28% vs 7%, OR=5,55, RD=0,22, NNT=5 - data odcięcia 8 maj 2018);
- o **istotnie statystycznie większe** odsetki chorych z niezależnością od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych przez 8 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 48 lub w jakimkolwiek okresie badania (odpowiednio 45% vs 16% i 48% vs 16%, OR=4,38 [95%CI: 2,19; 8,77], p<0,0001, RD=0,29 [95%CI: 0,18; 0,41], p<0,00001, NNT=4 [95%CI: 3; 6] oraz OR=4,87, RD=0,32, NNT=4 - data odcięcia 1 lipiec 2019);
- o **istotnie statystycznie większe** odsetki chorych z utrzymaną odpowiedzią oraz chorych, którzy utracili odpowiedź (odpowiednio 34% vs 20%, OR=5,56, RD=0,10, NNT=10 oraz 66% vs 80%, OR=2,81, RD=0,14, NNT=7 - data odcięcia 8 maj 2018);

- o **istotnie statystycznie większe** odsetki chorych ze zmniejszeniem obciążenia przetoczeniami KKCz o  $\geq 50\%$  przez  $\geq 24$  tyg. (50% vs 14%); OR=5,99, RD=0,36, NNT=3 - data odcięcia 1 lipiec 2019);
- o **istotnie statystycznie mniejsze** średniej liczby przetaczanych jednostek koncentratu krwinek czerwonych w odniesieniu do wartości początkowych w tyg. 9-24 w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (-3,0 j. vs 0,4 j., MD=-3,40 [-95%CI: 4,77; -2,03],  $p < 0,00001$  - data odcięcia 1 lipiec 2019).

Zgodnie z wynikami badania MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) w tygodniach 1-24 średnia liczba wizyt związanych z przetoczeniami KKCz wyniosła 5,9 vs 9,5 dla LUS vs PLA, a ryzyko nawrotu wizyt związanych z przetoczeniami w tygodniach 1-24 było **istotnie statystycznie mniejsze** w grupie luspaterceptu niż placebo i wyniosło 0,699. Średnia liczba przetoczonych jednostek KKCz/48 tygodni podczas tygodni 1-48 była **istotnie statystycznie mniejsza** w grupie LUS niż PLA i wyniosła 22,89 w grupie LUS vs 35,98 w grupie PLA (LSMD=-11,92). Średnia liczba przetoczeń KKCz w ciągu 48 tygodni również była **istotnie statystycznie mniejsza** w grupie LUS niż PLA i wyniosła 12,95 w grupie LUS vs 19,54 w grupie PLA (LSMD=-6,00).

- Długość trwania odpowiedzi (DoR)

Zgodnie z wynikami badania MEDALIST z daty odcięcia 1 lipca 2019 mediana czasu trwania najdłuższego pojedynczego okresu niezależności od przetoczeń KKCz w tyg. 1-24 (u pacjentów, którzy osiągnęli niezależność od przetoczeń KKCz  $\geq 8$  tyg. w tyg. 1-24) wyniosła 30,6 [95%CI: 20,6; 40,6] tygodnia w grupie luspaterceptu i 13,6 [95%CI: 9,1; 54,9] tygodnia w grupie placebo, a mediana czasu trwania najdłuższego pojedynczego okresu niezależności od przetoczeń KKCz w tyg. 1-48 (u pacjentów, którzy osiągnęli niezależność od przetoczeń KKCz  $\geq 8$  tyg. w tyg. 1-48) wyniosła 30,6 [95%CI: 20,6-50,9] tygodnia w grupie luspaterceptu i 18,6 [95%CI: 10,9-NE] tygodnia w grupie placebo.

Mediana łącznego czasu trwania niezależności od przetoczeń KKCz  $\geq 8$  tyg. w jakimkolwiek okresie badania MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) u chorych z odpowiedzią na leczenie (w postaci niezależności od przetoczeń KKCz  $\geq 8$  tyg. w całym okresie badania) wyniosła 79,9 [95%CI: 53,7; 112,3] tyg. w grupie LUS i 21,0 [95%CI: 10,9; NE] tyg. w grupie PLA, HR=0,485 [95%CI: 0,205; 1,149],  $p = ns$ .

Zgodnie z wynikami badania MEDALIST z daty odcięcia 1 lipiec 2019 mediana czasu trwania najdłuższej odpowiedzi w postaci redukcji przetoczeń KKCz o  $\geq 50\%$  wyniosła 131,6 tyg. w grupie luspaterceptu, a w grupie placebo była niemożliwa do oszacowania z powodu zbyt wielu pacjentów przerywających leczenie.

- Przeżycie całkowite

Mediana przeżycia całkowitego nie była możliwa do oszacowania ze względu na małą liczbę zdarzeń, które wystąpiły do daty odcięcia danych 1 lipca 2019 r. (mediana czasu obserwacji wyniosła 26,3 miesiąca dla luspaterceptu i 26,1 miesiąca dla placebo w tym okresie, HR=0,754 [95%CI: 0,413; 1,375],  $p = ns$ ).

- Czas do progresji do AML

Mediana czasu do progresji do AML nie była możliwa do oszacowania ze względu na małą liczbę zdarzeń, które wystąpiły do daty odcięcia danych (w momencie daty odcięcia 8 maja 2018 r. chorych bez progresji było jeszcze 150 [98%] chorych w ramieniu LUS i 75 [99%] w ramieniu PLA, tj. progresję do AML miało odpowiednio 3 i 1 chorych, mediana czasu obserwacji wyniosła 13,9 miesiąca dla luspaterceptu i 14,3 miesiąca dla placebo w tym okresie, HR=1,573 [95%CI: 0,163; 15,192],  $p = ns$ ).

- Jakość życia

Średnie wyniki we wszystkich domenach EORTC QLQ-C30 (data odcięcia 8 maj 2018) były porównywalne na początku między grupami LUS i PLA. Nie zaobserwowano klinicznie znaczących zmian w stosunku do wartości początkowych dla obu grup we wszystkich głównych domenach będących przedmiotem oceny w 24-tygodniowej fazie leczenia. Rozkłady obserwowanych zmian w 5 głównych domenach (zmęczenie, duszność, ogólny stan zdrowia, funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie emocjonalne) oraz zaplanowane wizyty w 24-tygodniowej fazie leczenia wykazały, że HRQoL utrzymywał się w czasie i był porównywalny między analizowanymi grupami (tj. bez klinicznie istotnych zmian).

Większy odsetek pacjentów w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo zgłaszał poprawę codziennego życia w wyniku wpływu obciążenia transfuzjami (patrz wykres poniżej część B): 39% vs 22%, OR=2,29 [95%CI: 1,06; 4,97], p=0,04, RD=0,17 [95%CI: 0,03; 0,32], p=0,02, NNT=6 [95%CI: 4; 40] (wynik istotny statystycznie), a mniejszy odsetek pogorszenie: 12% vs 22%, OR=0,51 [95%CI: 0,21; 1,23], p=ns, RD=0,09 [95%CI: -0,22; 0,04], p=ns, NNT=na (wynik nieistotny statystycznie; data odcięcia 8 maj 2018)).

W badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) u pacjentów w grupie luspaterceptu średnia ocena globalna jakości życia wg EORTC QLQ-C30 w tyg. 25 i na koniec leczenia w odniesieniu do wartości początkowych była mniejsza w grupie luspaterceptu niż w grupie placebo, ale wynik nie był istotny statystycznie, odpowiednio: -1,8 vs +0,5 pkt, MD=-2,30 [95%CI: -8,73, 4,13], p=ns oraz -12,0 vs -3,4 pkt, MD=-8,60 [95%CI: -18,87, 1,67], p=0,10).

- Odpowiedź erytroidalna (HI-E)

W badaniu MEDALIST w tyg. 1-24 i w tyg. 1-48 obserwowano **istotnie statystycznie większe** w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo odsetki chorych:

- o z odpowiedzią erytroidalną (HI-E) (odpowiednio 53% vs 12%, OR=8,38, RD=0,41, NNT=3 oraz 59% vs 17%, OR=6,92, RD=0,42, NNT=3) (data odcięcia 1 lipiec 2019);
- o ze zmniejszeniem zapotrzebowania na przetoczenia KKCz o  $\geq 4$  j. na 8 tyg. (dotyczy chorych z początkowym obciążeniem przetoczeniami krwinek czerwonych wynoszącym  $\geq 4$  j./8 tyg.; odpowiednio 49% vs 14%, OR=5,67, RD=0,34, NNT=3 oraz 54% vs 21%, OR=4,34, RD=0,33, NNT=3) (data odcięcia 8 maj 2018);
- o ze średnim wzrostem stężenia hemoglobiny o  $\geq 1,5$  g/dl (dotyczy chorych z początkowym obciążeniem przetoczeniami koncentratu krwinek czerwonych wynoszącym  $< 4$  j./8 tyg.; odpowiednio 63% vs 5%, OR=32,41, RD=0,58, NNT=2 oraz 70% vs 5%, OR=43,43, RD=0,65, NNT=2) (data odcięcia 8 maj 2018);

W badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) w tyg. 1-24 obserwowano **istotnie statystycznie większy** odsetek chorych z większą odpowiedzią erytroidalną wg kryteriów IWG 2018 w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (30% vs 8%, OR=5,12, RD=0,22, NNT=5).

- Odpowiedź granulocytowa (HI-N) i odpowiedź płytkowa (HI-P)

W badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) obserwowano większe (brak istotności statystycznej) odsetki chorych z odpowiedzią granulocytową (HI-N) w tyg. 1-24 i w tyg. 1-48 w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (odpowiednio 13% vs 0% i 20% vs 10%), jak również większe (brak istotności statystycznej) odsetki chorych z odpowiedzią płytkową (HI-P) w tyg. 1-24 i w tyg. 1-48 w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (odpowiednio 50% vs 33% i 62% vs 33%).

- Korzyść kliniczna

W badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) obserwowano **istotnie statystycznie większy** odsetek chorych z korzyścią kliniczną (tj. osiągnięcie niezależności od przetoczeń KKCz  $\geq$  8 tygodni i/lub mHI-E według kryteriów IWG 2006 w całym okresie leczenia) w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (64% vs 26%, OR=4,99 [95%CI: 2,72; 9,16],  $p < 0,00001$ , RD=0,38 [95%CI: 0,25; 0,50],  $p < 0,00001$ , NNT=3 [95%CI: 2; 4]).

W badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) również mediana czasu trwania korzyści klinicznej (tj. czas od początku odpowiedzi [niezależność od przetoczeń KKCz  $\geq$  8 tygodni i/lub mHI-E] do końca leczenia) była dłuższa w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo – odpowiednio 92,3 (zakres 8-172) tyg. vs 26,8 (zakres 8-103) tyg.

- Zmiana stężenia hemoglobiny (Hb)

W badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) obserwowano **istotnie statystycznie większe** odsetki chorych ze średnim wzrost stężenia hemoglobiny o  $\geq 1,0$  g/dl w tyg. 1-24 oraz w tyg. 1-48 w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (odpowiednio 35% vs 8%, OR=6,36 [95%CI: 2,59; 15,61],  $p < 0,0001$ , RD=0,27 [95%CI: 0,18; 0,37],  $p < 0,00001$ , NNT=4 [95%CI: 3; 6] oraz 41% vs 11%, OR=5,95 [95%CI: 2,67; 13,24],  $p < 0,0001$ , RD=0,31 [95%CI: 0,20; 0,41],  $p < 0,00001$ , NNT=4 [95%CI: 3; 5]).

W trakcie badania MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018) pacjenci w grupie luspaterceptu mieli wyższy średni stężenie hemoglobiny niż w grupie placebo. W grupie luspaterceptu wzrost stężenia hemoglobiny był z czasem większy wśród pacjentów, którzy mieli odpowiedź dotyczącą niezależności od przetoczeń KKCz, niż wśród tych, którzy nie mieli odpowiedzi, niezależnie od wyjściowego obciążenia przetoczeniami. Wśród pacjentów w grupie luspaterceptu, u których wystąpiła odpowiedź, mediana maksymalnego wzrostu stężenia hemoglobiny wyniosła 2,55 (zakres od 1,0 do 4,1) g/dl.

- Zmiana stężenia ferrytyny

W badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) u pacjentów w grupie luspaterceptu średnie obniżenie stężenia ferrytyny w surowicy było istotnie statystycznie większe niż w grupie placebo, zarówno w przypadku wyniku uśrednionego z tyg. 9-24, jak i z tyg. 33-48, odpowiednio: -2,7 vs +226.  $\mu\text{g/l}$ , MD=-228,70 [95%CI: -398,97; -58,43],  $p=0,008$  oraz -72 vs +247  $\mu\text{g/l}$ , MD=-319,40 [95%CI: -632,11; -6,69],  $p=0,045$ ).

- Wzrost liczby granulocytów obojętnochłonnych

W badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018) obserwowano **istotnie statystycznie większy** odsetek chorych ze średnim bezwzględny wzrostem liczby granulocytów obojętnochłonnych  $\geq 0,5 \times 10^9/\text{l}$  w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (81% vs 51%, OR=4,06, RD=0,30, NNT=4).

- Wzrost liczby płytek krwi

W badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018) obserwowano **istotnie statystycznie większy** odsetek chorych ze średnim bezwzględny wzrostem liczby płytek krwi  $\geq 30 \times 10^9/\text{l}$  w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (71% vs 42%, OR=3,30, RD=0,28, NNT=4).

## Wnioski

**W przypadku porównania luspaterceptu vs placebo wykazano istotną statystycznie korzyść luspaterceptu w odniesieniu do niezależności od przetoczeń KKCz i obciążenia przetoczeniami** - ok. 3-krotnie wyższe odsetki chorych z odpowiedzią na leczenie w postaci niezależności od przetoczeń zdefiniowanej jako brak przetoczeń czerwonych krwinek przez 8 tygodni lub dłużej w tygodniach od

---

1 do 24 (**piewrszorzędowy punkt końcowy**), z niezależnością od przetoczeń przez 12 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 oraz w tygodniach od 1 do 48 (**główne drugorzędowe punkty końcowe**) - oraz w odniesieniu do wielu innych pozostałych punktów końcowych. Pacjenci otrzymujący luspatercept mieli dłuższy czas leczenia, czas trwania korzyści klinicznej, czas trwania najdłuższego pojedynczego okresu niezależności od przetoczeń KKCz  $\geq$  8 tygodni oraz łączny czas trwania niezależności od przetoczeń KKCz  $\geq$  8 tygodni, zmniejszone obciążenie przetoczeniami czerwonych krwinek, wyższe średnie stężenie hemoglobiny. W grupie chorych leczonych luspaterceptem raportowano również większe odsetki chorych z odpowiedziami: erytroidalną (HI-E), granulocytową (HI-N) i płytkową (HI-P), a także z wykazaną korzyścią kliniczną (tj. osiągnięcie niezależności od przetoczeń KKCz  $\geq$  8 tygodni i/lub mHI-E według kryteriów IWG 2006 w całym okresie leczenia). Ponadto u chorych leczonych luspaterceptem zaobserwowano większy odsetek chorych ze średnim wzrostem stężenia hemoglobiny o  $\geq$ 1,0 g/dl oraz średnie obniżenie stężenia ferrytyny w surowicy, a także większy odsetek chorych ze średnim bezwzględnym wzrostem liczby granulocytów obojętnochłonnych  $\geq$   $0,5 \times 10^9/l$  i większy odsetek chorych ze średnim bezwzględnym wzrostem liczby płytek krwi  $\geq$   $30 \times 10^9/l$ . Mediana przeżycia całkowitego i czasu do progresji do AML nie była możliwa do oszacowania ze względu na małą liczbę zdarzeń, które wystąpiły do daty odcięcia danych. Należy jednakże zauważyć, że przeżycie całkowite miało zostać ocenione w okresie od momentu włączenia do badania do  $\geq$ 3 lat od ostatniej dawki leku albo aż do zgonu pacjenta, utraty z obserwacji lub wycofania zgody na udział w badaniu. Jakość życia zależna od zdrowia utrzymywała się w czasie i była porównywalna między analizowanymi grupami (tj. bez klinicznie istotnych zmian). Ponadto większy odsetek pacjentów w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo zgłaszał poprawę codziennego życia w wyniku wpływu obciążenia transfuzjami.

Należy w tym miejscu zaznaczyć, że zależność od przetoczeń KKCz jest niezależnym czynnikiem prognostycznym u chorych na MDS (Malcovati 2005, Malcovati 2007, Cazzola 2002, Cermak 2009, Harnan 2016) i może zostać uznana za wiarygodny wskaźnik nasilenia choroby, częściowo odzwierciedlający obecność chorób współistniejących. Im większa zależność od przetoczeń, tym gorsze rokowanie (Deschler 2006, Malcovati 2006). Co więcej, objawy choroby w MDS i konieczność przetoczeń koncentratu czerwonych krwinek mają negatywny wpływ na jakość życia związaną ze zdrowiem, która może zostać pogorszona w wyniku komplikacji związanych z przetoczeniami, w tym nadmiernej akumulacji żelaza (Oliva 2005, Szende 2009, Payne 2008). Również stężenia hemoglobiny i ferrytyny, które oceniane są w badaniu, mają wpływ na przeżycie chorych na MDS (Kao 2008, Greenberg 2012, Pileggi 2017, Malcovati 2011, Malcovati 2006).

Zgodnie z wynikami badania MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) zdarzenia niepożądane (ZN) łącznie niezależnie od stopnia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie luspaterceptu niż placebo, ale ZN łącznie stopnia 3-4, ZN prawdopodobnie związane z leczeniem stopnia 3-4, ciężkie zdarzenia niepożądane, ZN powodujące zgon, ZN powodujące przerwanie leczenia oraz ZN prowadzące do redukcji dawki, a także zgony oraz progresja do MDS wyższego ryzyka i progresja do AML występowały ze zbliżoną częstością w obu analizowanych grupach.

**Powyższe wyniki porównania stosowania luspaterceptu świadczą o przewadze skuteczności tego leku nad placebo we wnioskowanym wskazaniu przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.**

**Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, luspatercept (Reblozyl®) w leczeniu dorosłych chorych na MDS-RS o ryzyku od bardzo niskiego do pośredniego, otrzymujących regularne przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, oporni na leczenie ESA lub z niskim prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na ESA lub którzy przerwali leczenie ESA z powodu zdarzeń niepożądanych może być uznany za terapię o udowodnionej większej skuteczności w stosunku do placebo, przy korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko jego stosowania.**

---

Polska nie jest samowystarczalna w zakresie zaopatrzenia w krew (Pogłód 2015). Liczba krwiodawców wynosi jedynie ok. 600 tys. (spadek o ok. 6% w roku 2019 vs 2015; Krwiodawcy.org, Narodowe Centrum Krwi). Wskaźnik (liczba) donacji na 1000 mieszkańców w Polsce wyniósł 33,2 w 2018 r. oraz 33,9 w 2019 r. (Krwiodawcy.org, GUS Rocznik demograficzny 2020). Pomimo systematycznego wzrostu w latach 2006-2011 wskaźnik donacji na 1000 mieszkańców w Polsce nadal był niższy od średniej w krajach wysokorozwiniętych (WHO Blood, Najwyższa Izba Kontroli). Ponadto w latach 2013-2019 obserwowana była stabilizacja tego wskaźnika w Polsce (Krwiodawcy.org, GUS Rocznik demograficzny 2020). W 2020 r. należy spodziewać się spadku wskaźnika donacji na 1000 mieszkańców w związku z panującą pandemią COVID-19. Jednocześnie obserwowany jest znaczny wzrost popytu na przetoczenia krwi. Liczba przetoczeń KKCz i krwi pełnej wzrasta z roku na rok. [REDACTED]

[REDACTED] Zgodnie z Raportem Blood 2020 to przetoczenia krwi są jedną z najpowszechniejszych procedur szpitalnych i generują znaczne obciążenia ekonomiczne (Blood report).

**Wyniki badania fazy III MEDALIST są obiecujące dla grupy chorych, dla których do tej pory możliwości leczenia były ograniczone.** Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne leczenia MDS (patrz rozdz. 2.7 w APD) oraz dostępne i refundowane opcje terapeutyczne w Polsce (patrz rozdz. 3.1.2.4 w APD) **brak jest skutecznego leczenia przyczynowego refundowanego w Polsce** we wnioskowanej populacji.

Luspatercept jest pierwszą w swojej klasie terapią celowaną nakierowaną na podstawowy mechanizm choroby. **W przypadku wprowadzenia finansowania luspaterceptu w analizowanym wskazaniu, byłby on jedynym refundowanym skutecznym leczeniem przyczynowym możliwym do zastosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia. Ponadto, w związku z wysoką skutecznością leku, luspatercept ma szansę stać się nowym standardem leczenia tych chorych.**

Należy podkreślić, że wnioskowane wskazanie dotyczy MDS, a zatem **choroby rzadkiej** (OrphaNet), dotyczącej bardzo małej grupy pacjentów. MDS to choroba przewlekle wyniszczająca organizm i zagrażająca życiu chorego w wyniku związanych z nią cytopenii (m.in. niedokrwistości), przetładowania żelazem i możliwości przekształcenia w ostrą białaczkę szpikową

**Luspatercept otrzymał status leku sierocego** we wnioskowanym wskazaniu (Reblozyl Orphan). Jego stosowanie w porównaniu z placebo w nowotworach hematologicznych, jakimi są zespoły mielodysplastyczne, związane jest z istotnym zmniejszeniem zużycia zasobów medycznych, w tym KKCz.

W Polsce w najważniejszych dokumentach rządowych, takich jak Polityka Lekowa Państwa na lata 2018-2022, projekty Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich, projekty nowelizacji Ustawy Refundacyjnej, zwrócona została uwaga na konieczność zapewnienia zwiększonej dostępności do niezbędnej farmakoterapii w zakresie chorób rzadkich i ultraradkich (Polityka Lekowa, NPCR projekt, Nowelizacja UR projekt, DZP&PEX sieroce). Zaproponowane zostały również rozwiązania, których implementacja ma zapobiec wykluczaniu pacjentów z chorobami rzadkimi z dostępu do efektywnych terapii. Odstępstwo od ogólnej procedury oceny leków (terapii) z zachowaniem ich efektywności kosztowej i wpływu na budżet jest postrzegane jako jedno z głównych rozwiązań (Polityka Lekowa, NPCR projekt, Nowelizacja UR projekt, DZP&PEX sieroce).

## Słowa kluczowe

luspatercept, zespoły mielodysplastyczne, analiza kliniczna



# 1 Cel raportu

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej, efektywności praktycznej i bezpieczeństwa stosowania luspaterceptu (Reblozyl®, LUS) w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem.

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne leczenia MDS (patrz rozdz. 2.7 w APD) oraz dostępne i refundowane opcje terapeutyczne w Polsce (patrz rozdz. 3.1.2.4 w APD) **brak jest skutecznego leczenia przyczynowego refundowanego w Polsce** we wnioskowanej populacji.

Brak innego aktywnego leczenia w docelowej populacji potwierdza również raport Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczący oceny luspaterceptu w leczeniu MDS, w którym przedstawiono potencjalne komparatory dla luspaterceptu i powody ich wyeliminowania i stwierdzono, że we wnioskowanym wskazaniu stosowane jest jedynie BSC, czyli transfuzje koncentratu krwinek czerwonych (AOTMiT Reblozyl).

**W przypadku wprowadzenia finansowania luspaterceptu w analizowanym wskazaniu, byłby on jedynym refundowanym skutecznym leczeniem przyczynowym możliwym do zastosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia.**

**Z uwagi na brak refundowanych substancji w analizowanym wskazaniu, uznano, że odpowiednim komparatorem dla luspaterceptu jest placebo.** Należy zaznaczyć, że zarówno luspatercept jak i placebo stosowane są jednocześnie z najlepszym leczeniem wspomagającym (ang. *best supportive care*, BSC).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD).

## 2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach schematu PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie: [REDACTED]

Luspatercept (Reblozyl®) w leczeniu niedokrwistości w przebiegu zespołów mielodysplastycznych. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2020. Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa luspaterceptu wg schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).**

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<p>dorośli pacjenci z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim</li> <li>• z obecnością pierścieniowatych syderoblastów,</li> <li>• u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia.</li> </ul>
Interwencja (I)	luspatercept + BSC
Komparator (C)	placebo + BSC
Efekty zdrowotne (O)	<p>w ramach oceny skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS),</li> <li>• czas do progresji do AML,</li> <li>• poprawa jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. <i>health-related quality of life</i>, HRQoL) (zgodnie z oceną wg Kwestionariusza Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka w zakresie jakości życia [ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i>, EORTC QLQ-C30]),</li> <li>• odpowiedź na leczenie, czyli niezależność od przetoczeń (ang. <i>transfusion independent</i>, TI) koncentratu krwinek czerwonych (KKCZ/RBC, ang. <i>red blood cells</i>) (RBC-TI): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ przez 8 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 (pierwszorzędowy punkt końcowy),</li> <li>○ przez 12 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 (główny drugorzędowy punkt końcowy),</li> <li>○ przez 12 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 48 (główny drugorzędowy punkt końcowy),</li> <li>○ przez 8 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 48 lub w jakimkolwiek okresie badania,</li> <li>○ przez 16 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24,</li> <li>○ przez 16 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 48,</li> </ul> </li> <li>• odsetek chorych z utrzymaną odpowiedzią,</li> <li>• odsetek chorych, którzy utracili odpowiedź,</li> <li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>, DoR): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ czas trwania najdłuższej odpowiedzi,</li> </ul> </li> </ul>

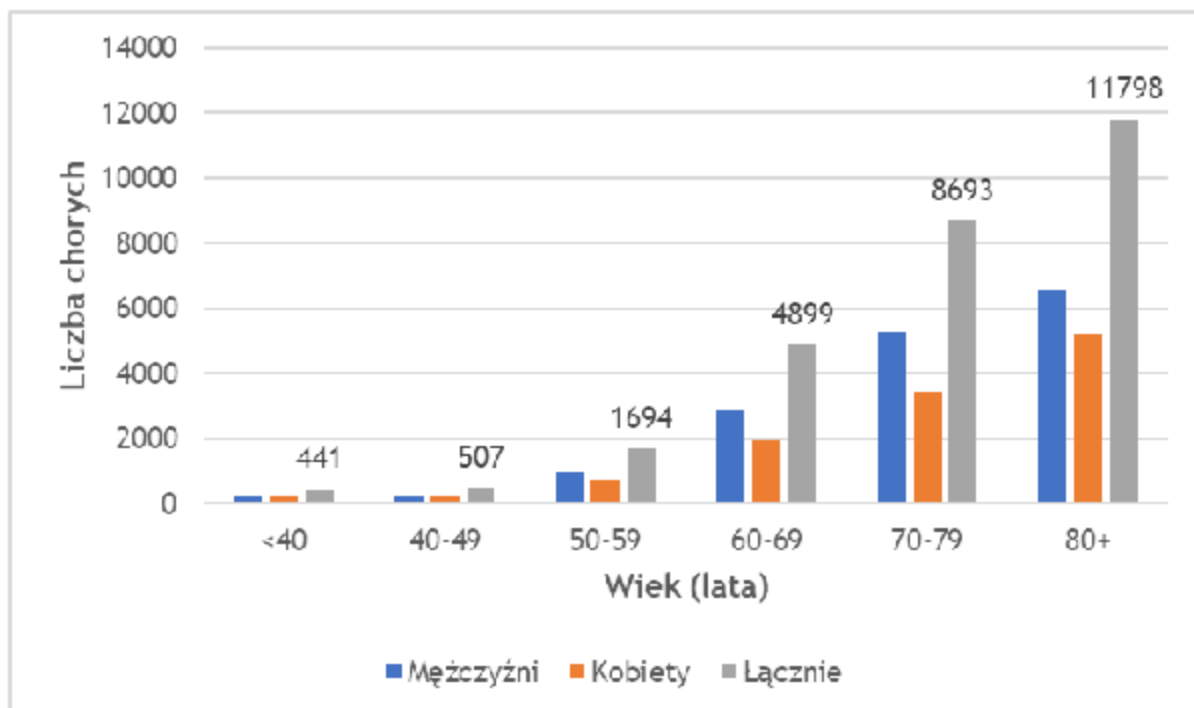
Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> <li>o łączny czas trwania niezależności od przetoczeń KKCz <math>\geq 8</math> tyg.,</li> <li>• zmniejszenie liczby przetaczanych jednostek koncentratu czerwonych krwinek: <ul style="list-style-type: none"> <li>o zmiana liczby przetaczanych jednostek koncentratu krwinek czerwonych w odniesieniu do wartości początkowych w tyg. 9-24,</li> <li>o zmiana liczby przetaczanych jednostek koncentratu krwinek czerwonych w odniesieniu do wartości początkowych w tyg. 33-48,</li> <li>o zmniejszenie obciążenia przetoczeniami KKCz o <math>\geq 50\%</math> przez <math>\geq 24</math> tyg.,</li> </ul> </li> <li>• odpowiedź erytroidalna (HI-E, w tyg. 1-24 i 1-48): <ul style="list-style-type: none"> <li>o odsetek chorych z odpowiedzią erytroidalną,</li> <li>o zmniejszenie zapotrzebowania na przetoczenia KKCz o <math>\geq 4</math> j. na 8 tyg.,</li> <li>o średni wzrost stężenia hemoglobiny o <math>\geq 1,5</math> g/ dl,</li> </ul> </li> <li>• odpowiedź granulocytowa (HI-N, w tyg. 1-24 i 1-48):</li> <li>• odpowiedź płytkowa (HI-P, w tyg. 1-24 i 1-48):</li> <li>• zmiana stężenia hemoglobiny (Hb): <ul style="list-style-type: none"> <li>o średni wzrost stężenia hemoglobiny o <math>\geq 1,0</math> g/ dl (w tyg. 1-24 i 1-48),</li> <li>o zmiany średniego stężenia Hb w czasie w odniesieniu do wartości początkowych,</li> </ul> </li> <li>• korzyść kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> <li>o odsetek chorych z korzyścią kliniczną,</li> <li>o czas trwania korzyści klinicznej,</li> </ul> </li> <li>• wzrost liczby granulocytów obojętnochłonnych,</li> <li>• wzrost liczby płytek krwi,</li> <li>• zmniejszenie /zmiana stężenia ferrytyny w surowicy;</li> </ul> <p>w ramach oceny bezpieczeństwa (częstość i ciężkość zdarzeń niepożądanych, ZN):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgony,</li> <li>• progresja do AML,</li> <li>• progresja do MDS wyższego ryzyka,</li> <li>• zdarzenia niepożądane łącznie niezależnie od stopnia,</li> <li>• zdarzenia niepożądane łącznie stopnia 3-4,</li> <li>• zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem stopnia 3-4,</li> <li>• ciężkie zdarzenia niepożądane,</li> <li>• zdarzenia niepożądane powodujące zgon,</li> <li>• zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,</li> <li>• zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki,</li> <li>• poszczególne zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania randomizowane z grupą kontrolną</li> <li>• badania wtórne</li> <li>• badania oceniające efektywność praktyczną</li> </ul>

## 2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne

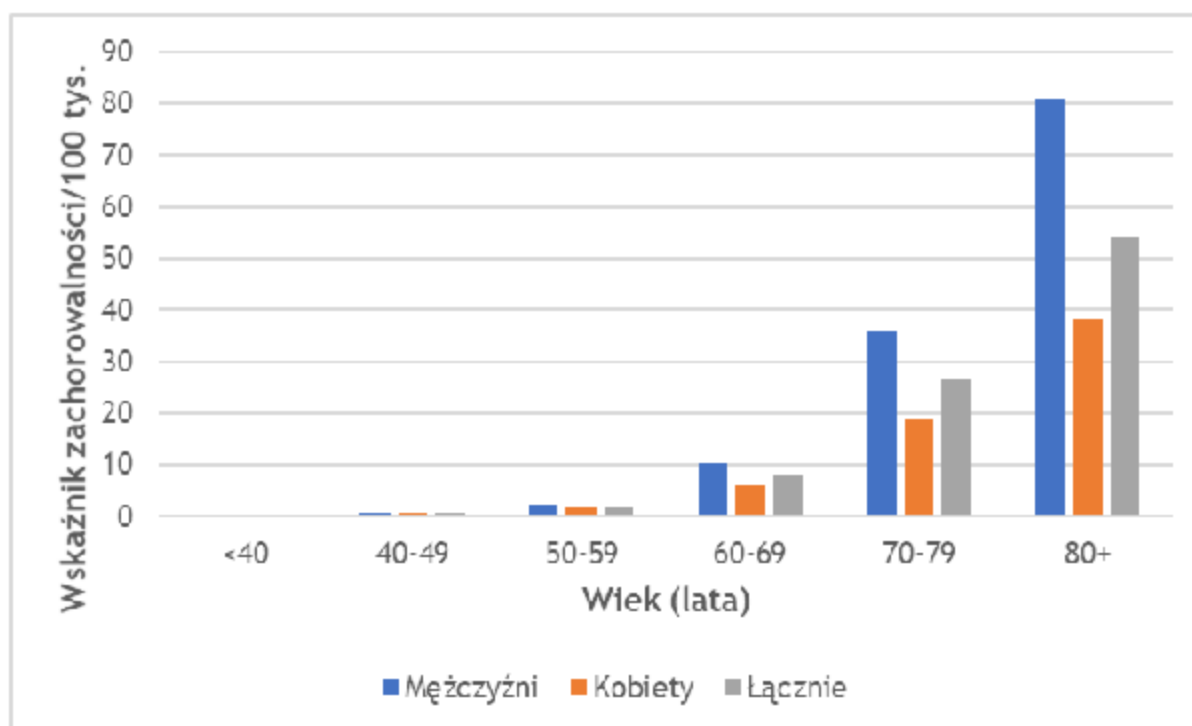
Ze względu na brak danych epidemiologicznych w tak specyficznej populacji chorych, tj. dorosłych pacjentów z niedokrwistością w przebiegu zespołów mielodysplastycznych (ang. *myelodysplastic syndromes, MDS*) o ryzyku od bardzo niskiego do pośredniego (ang. *lower risk MDS, LR-MDS*), z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (ang. *ring sideroblasts, RS*), którzy wymagają przetoczeń czerwonych krwinek, z niewystarczającą odpowiedzią na ub nie kwalifikujących się do leczenia (w tym z nietolerancją) środkami stymulującymi erytropoezę, dane epidemiologiczne przedstawiono w populacji szerszej niż wnioskowana, tj. ogólnie dla MDS oraz dla RARS (niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, ang. *Refractory Anemia with Ringed Sideroblasts*) i RCMD (cytopenia oporna na leczenie z dysplazją wieloliniową, ang. *Refractory Cytopenia with Multilineage Dysplasia*; w tym przypadku RCMD-RS) dotyczących analizowanej jednostki chorobowej, w przypadku obecności takich danych (patrz rozdz. 2.2.2. w APD).

Według danych statystycznych *National Cancer Institute* (SEER, *Surveillance Epidemiology and End Results*) za lata 2013-2017 dostosowany do wieku współczynnik zachorowalności na zespoły mielodysplastyczne w populacji USA wynosił 4,3/100 000 osób (6,0/100 000 u mężczyzn i 3,2/100 000 u kobiet) (SEER 2013-2017). Na poniższych wykresach przedstawiono liczby chorych z zespołami mielodysplastycznymi oraz dostosowane do wieku współczynniki zachorowalności w poszczególnych grupach wiekowych według danych SEER.

Ryc 1. Liczby chorych na MDS w poszczególnych grupach wiekowych na podstawie danych SEER (SEER 2013-2017).



Ryc 2. Dostosowane do wieku współczynniki zachorowalności na MDS w poszczególnych grupach wiekowych na podstawie danych SEER (SEER 2013-2017).



Roczna zapadalność na zespoły mielodysplastyczne w Europie wynosi 2,1-12,6/100 000 osób, natomiast wśród osób powyżej 70. roku życia - 15-50/100 000 osób. (Dwilewicz-Trojaczek 2013). Mediana wieku w momencie zachorowania wynosi 65-75 lat (Dwilewicz-Trojaczek 2018). Występowanie MDS w krajach Europy waha się w zakresie 13,0-20,9/100 000 mieszkańców, przy czym MDS o pośrednim-2 lub wysokim ryzyku wg IPSS mieści się między 2,7-8,3/100 000. Osoby z pośrednim-2 lub wysokim ryzykiem wg IPSS stanowią 20-40% wszystkich pacjentów chorych na MDS (AOTM-OT-0390). Według danych z publikacji Edlin 2009, szacuje się, że wyższe podgrupy ryzyka MDS (średniego-2 i wysokiego ryzyka) stanowią odpowiednio około 22% i 7% w populacji MDS (Edlin 2009). Częstość występowania MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku wg IPSS można zatem ocenić na 60-80% wszystkich chorych na MDS.

Według Zaleceń Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego w Nowotworach Złośliwych z 2013 roku częstość zachorowań szacuje się na 4 przypadki/100 000 ludności/rok. U osób powyżej 60. roku życia częstość zachorowań wzrasta do 7-35/100 000/rok i dalej zwiększa się wraz z wiekiem. Mediana wieku zachorowań wynosi 71 lat według rejestru polskiego i 74 lata według rejestru europejskiego. Częściej chorują mężczyźni niż kobiety (PTOK 2020).

Większość chorych na MDS ma niedokrwistość na pewnym etapie choroby - 40% w momencie rozpoznania i 80% w trakcie choroby (NICE GID-TA10508).

Zgodnie z analizą największego europejskiego badania HAEMACARE, w którym raportowano dane dotyczące częstości występowania chorób z 44 europejskich rejestrów chorób nowotworowych w latach 2000-2002, surowy współczynnik zapadalności na wszystkie rodzaje MDS wyniósł 1,82/100 tys./rok, odpowiednio 2,03 u mężczyzn i 1,62 u kobiet (4074 nowych

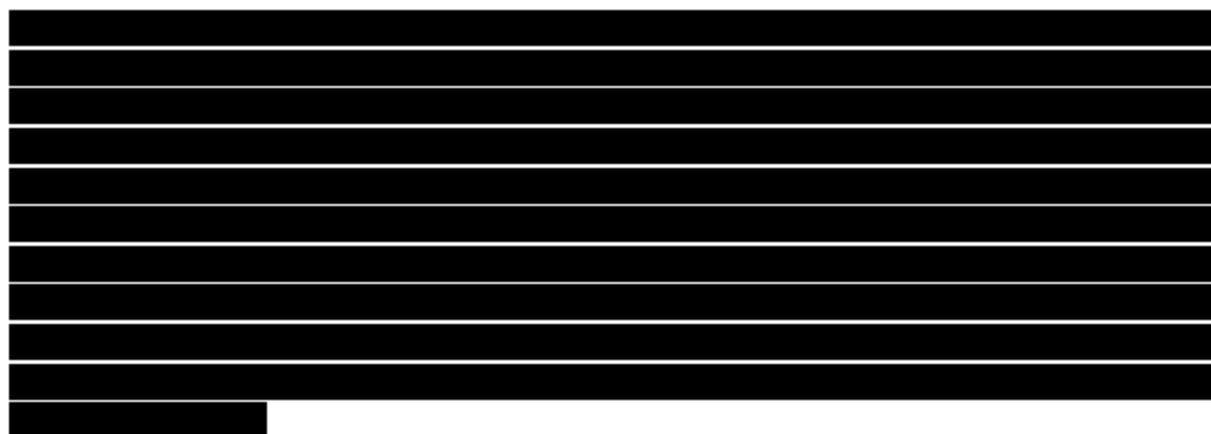
przypadków), jednakże dane polskie pochodziły tylko z 3 ośrodków, tj. z Krakowa, Kielc i Warszawy, które łącznie obejmowały jedynie 9,2% populacji kraju (HAEMACARE, Budziszewska 2017).

Według opublikowanej w 2016 roku analizy brytyjskiej bazy *Haematological Malignancy Research Network* (obejmującej 4 mln pacjentów zdiagnozowanych w latach 2004-2013 i obserwowanych do 1 sierpnia 2015 roku) surowy współczynnik zapadalności na wszystkie rodzaje MDS wyniósł 3,72 (1194 nowych przypadków), a standaryzowany pod względem wieku – 4,44 (odpowiednio, u mężczyzn 5,1 i 7,41 oraz u kobiet 2,41 i 2,53). Chorobowość w ciągu 3 lat wyniosła 6,3/100 tys. osób i wzrosła do 10,9 w ciągu 10 lat (Roman 2016, Budziszewska 2017).

Według Stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 99/2011 z dnia 21 listopada 2011 r. w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne” chorobowość MDS szacowana jest na około 22,8/100 tys. osób (w Polsce ok. 2000 osób rocznie) (AOTMiT RK-99-2011).

Według Rejestru PALG surowy współczynnik zapadalności w odniesieniu do wszystkich podtypów MDS wynosi 1,95/100 tys./rok; 2,46 u mężczyzn i 1,47 u kobiet. Po wykluczeniu AML wskaźniki te wynosiły, odpowiednio, 2,35 (95% przedział ufności [ang. 95% confidence interval, 95%CI] 2,08 - 2,66) u mężczyzn i 1,27 (95% CI 1,08-1,5) u kobiet. Wskaźnik chorobowości wynosił 6,2/100 tys. osób (95% CI 5,96-6,45); 6,86 (95% CI 6,49-7,24) u mężczyzn i 5,58 (95% CI 5,26-5,92) u kobiet. Zarówno zapadalność, jak i chorobowość zwiększały się z wiekiem. Najczęściej diagnozowanym podtypem MDS była oporna na leczenie cytopenia z wieloliniową dysplazją (RCMD) i stanowiła ona 30,3% wszystkich nowo zdiagnozowanych przypadków MDS (Drozd-Sokołowska 2017, Budziszewska 2017).

W oparciu o najbardziej rzetelne dane sprawozdawane do Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w celu uzyskania refundacji świadczeń w 2014 roku współczynnik zapadalności i chorobowości na zespoły mielodysplastyczne wyniósł odpowiednio 3,8/100 tys. i 11,5/100 tys. Wartości te są zbliżone do danych z rejestrów europejskich i amerykańskich (Budziszewska 2017).



Zgodnie z danymi bazy *Nationwide Inpatient Sample* współczynnik umieralności u chorych z USA hospitalizowanych z powodu MDS wzrósł z 5,7% w 2005 r. do 6,1% w 2014 r. (Handa 2019).

Większość chorych na MDS ma choroby współistniejące w momencie diagnozy. Statystyki umieralności są zwykle ograniczone do podstawowej przyczyny zgonu, określonej na podstawie wszystkich chorób zgłoszonych w aktach zgonu zgodnie z przyjętymi na całym świecie algorytmami selekcji i modyfikacji. Analiza MDS wśród wszystkich chorób wymienionych w aktach zgonu, zarówno w części I (stany związane z łańcuchem przyczynowym zdarzeń prowadzących do śmierci), jak i w części II (inne istotne stany przyczyniające się do śmierci), tj. podejście oparte na „wielu przyczynach”, pozwala na bardziej wiarygodne oszacowanie śmiertelności związanej z MDS (Polednak 2013, Fedeli 2014).

W USA współczynnik umieralności (łącznie dla wszystkich grup wiekowych) dla MDS wzrósł z 1,62 w 1999 r. do 1,84 w 2009 r. przy uwzględnieniu MDS jedynie jako przyczyny podstawowej oraz z 2,89 do 3,27 przy zastosowaniu podejścia opartego na „wielu przyczynach”. Współczynniki wykorzystujące wiele przyczyn były o około 80% wyższe niż współczynniki oparte jedynie na podstawowej przyczynie zgonu (Polednak 2013).

Analiza przeprowadzona w analogiczny sposób od 1 stycznia 2008 r. do 31 grudnia 2011 r. w regionie Veneto (północno-wschodnie Włochy, około 9400 000 mieszkańców) wykazała, że całkowity obserwowany wskaźnik umieralności wzrósł z 2,2 do 5,5 zgonów na 100 000 ludności chorych na MDS w przypadku porównania podejścia opartego jedynie na podstawowej przyczynie zgonu i na „wielu przyczynach”. Co więcej, autorzy zwracają uwagę, że wskaźniki umieralności gwałtownie rosną wraz z wiekiem (Fedeli 2014).

Nie odnaleziono danych na temat współczynnika umieralności na MDS w Polsce.

Nie odnaleziono danych dla MDS-RS.

Dane na temat rokowania chorych na MDS zebrano w rozdz. 2.4 w APD.

Polskie dane epidemiologiczne na temat MDS-RS (tj. dla RARS i RCMD-RS wg starych klasyfikacji) zebrano w poniższej tabeli.

**Tab. 2. Polskie dane epidemiologiczne na temat MDS-RS i 5q- (Mądry 2015, Waszczuk-Gajda 2016, Drozd-Sokołowska 2017).**

Parametr	Mądry 2015	Waszczuk-Gajda 2016	Drozd-Sokołowska 2017
Populacja objęta badaniem	966 pacjentów chorych na MDS (do badania włączono tylko żyjących pacjentów zdiagnozowanych przed lub w trakcie badania) zarejestrowani w polskim rejestrze MDS grupy PALG	819 pacjentów chorych na MDS włączonych retrospektywnie do Rejestru MDS przeprowadzonego przez PALG (badanie MDS-PALG-002)	414 pacjentów włączonych do bazy w określonym horyzoncie czasowym
Liczba ośrodków biorących udział w badaniu	24	24	21

Parametr	Mądry 2015	Waszczuk-Gajda 2016	Drozd-Sokołowska 2017
Okres obserwacji	chorzy na MDS włączeni do badania w okresie od marca 2008 do maja 2009 (tj. przez 15 mies.), obserwowani przez kolejne 55 mies.	chorzy na MDS zdiagnozowanym w dowolnym momencie, przyjęci do ośrodka hematologicznego pomiędzy marcem 2008 a majem 2009; koniec obserwacji w grudniu 2013	chorzy na MDS, którzy pojawili się w ośrodkach hematologicznych biorących udział w badaniu w okresie od 9 września 2012 do 22 października 2012
Populacja, w której podano występowanie podtypów choroby	863 - rozpowszechnienie	190 - nowozdiagnozowani*	750/2387 - prognozowane liczby nowozdiagnozowanych/ rozpowszechnienia
Odsetek RARS	6,7% (58/863)	3,7% (7/190)	6,7% (50/750)/ 4,1% (98/2387)
Odsetek RCMD-RS	2,1% (18/863)	0,5% (1/190)	-**
Dostępność charakterystyki klinicznej w poszczególnych podtypach	TAK	NIE	NIE

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

## 2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

Produkt Reblozyl® (luspatercept) nie jest obecnie refundowany w Polsce w żadnym wskazaniu, w tym w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia., w ramach programu lekowego.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21.04.2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane w MDS lub AML (terapię aktywne) ze środków publicznych w Polsce są (Obwieszczenie MZ):

- leki dostępne w ramach programu lekowego:
  - o **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) (Załącznik B.84.);



- leki stosowane w ramach chemioterapii (poziom odpłatności bezpłatny):<sup>1</sup>
  - **azacytydyna** - zespoły mielodysplastyczne o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (IPSS), u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych oraz AML (w Polsce niedostępna jest decytabina);
  - **cytarabina, fludarabina i idarubicyna** - AML i MDS (ale zgodnie z wytycznymi klinicznymi stosowane w MDS wyższego ryzyka (PTOK 2020, IHiT 2010); busulfan, dakarbazyna, etopozyd, hydroksykarbamid, merkaptopuryna, metotreksat - AML i MDS (niewymienione w wytycznych, PTOK 2020, IHiT 2010);
  - cyklofosfamid - MDS (niewymieniony w wytycznych, PTOK 2020, IHiT 2010);
  - siarczan bleomycyny, karbloplatyna, cisplatyna, kladrybina, cyklofosfamid, doksorubicyna, epirubicyna, ifosfamid, melfalan, mitoksantron, pegaspargaz, tioguanina, tretinoina, winkrystyna, klofarabina (w AML u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia) - AML;
  - ESA: **darbapoetyna alfa i epoetyna alfa** (zespoły mielodysplastyczne w przypadku: niskiego lub pośredniego-1 ryzyka wg IPSS - bez del(5q) - u pacjentów z objawową niedokrwistością);
- leki refundowane dostępne w aptece (poziom odpłatności bezpłatny):
  - brak<sup>2</sup>.

Immunoglobulina jest stosowana u pacjentów na MDS niższego ryzyka, ale bardzo rzadko. Immunoglobulina przeciw ludzkim tymocytom (końska, h-ATG) jest niezarejestrowana i niedostępna w Polsce (możliwość uzyskania h-ATG jedynie w ramach importu docelowego). Immunoglobulina przeciw ludzkim tymocytom (królicza, r-ATG, zarejestrowana we wskazaniach: immunosupresja w transplantologii - zapobieganie i leczenie odrzucania przeszczepu, zapobieganie wystąpieniu ostrej i przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych u dorosłych, leczenie ostrej, sterydoopornej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD), leczenie niedokrwistości aplastycznej (Thymoglobuline ChPL), a więc nie dotyczących wnioskowanego wskazania) dostępna jest wyłącznie w lecznictwie zamkniętym (nabywana przez szpitale w ramach przetargów). Ponadto według Zaleceń ekspertów polskich z 2010 r. wskazania do zastosowania terapii immunosupresyjnej w zespołach mielodysplastycznych (wszystkie muszą być spełnione) to: MDS pośredniego ryzyka 1, MDS bez klonalnych zaburzeń

---

<sup>1</sup> Również posakonazol w zapobieganiu inwazyjnym zakażeniom grzybiczym w MDS i AML (oraz w nawrocie AML u dzieci poniżej 18 r.ż.), a więc nie jako leczenie aktywne/przyczynowe MDS (nie w populacji dorosłych).

<sup>2</sup> w MDS jako wskazaniu pozarejstracyjnym (dlatego nie analizowano): cyklosporyna (leczenie paliatywne), danazol (analog steroidowy o silnych właściwościach przeciwgonadotropowych), posakonazol (u dzieci < 18 r.ż., lek przeciwgrzybiczy).

---

kariotypowych, MDS bez obecności syderoblastów pierścieniowatych (Zalecenia ekspertów polskich 2010).

Epoetyna beta refundowana jest w ramach chemioterapii (poziom odpłatności bezpłatny) w leczeniu objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej, z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego (NeoRecormon ChPL).

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi ESA mogą być stosowane w skojarzeniu z G-CSF, które refundowane są w ramach katalogu chemioterapii (poziom odpłatności bezpłatny):

- filgrastim (w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania gorączki neutropenicznej u pacjentów poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych) oraz w celu skrócenia czasu trwania neutropenii u pacjentów poddawanych chemioterapii mieloablacyjnej, po której wykonuje się przeszczepienie szpiku kostnego, narażonych na wystąpienie przedłużonej ciężkiej neutropenii (Neupogen ChPL)), pegfilgrastim i lipetilgrastim (skrócenie czasu trwania neutropenii lub zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką (w przypadku zwiększonego ryzyka wystąpienia neutropenii z gorączką) - u dorosłych pacjentów, u których z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych) konieczne jest zastosowanie chemioterapii cytotoksycznej o odstępach czasu pomiędzy cyklami nie krótszych niż 14 dni);

lub w ramach refundacji aptecznej:

- filgrastim (poziom odpłatności ryczałt) - w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania neutropenii z gorączką u pacjentów otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi z powodu stwierdzonego nowotworu złośliwego (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych) oraz w celu skrócenia czasu trwania neutropenii u pacjentów poddanych leczeniu mieloablacyjnemu przed przeszczepieniem szpiku, u których występuje zwiększone ryzyko przedłużonej ciężkiej neutropenii (Accofil ChPL).

Pośród leków chelatujących żelazo stosowanych wspomagająco w przypadku nadmiaru żelaza w wyniku przetoczeń KKCz w Polsce dostępna jest **deferoksamina** (DFO; niedostępne w Polsce są deferypron [DFP] i deferasiroks [DFX]) - pełnopłatnie w aptece na receptę.

Przetaczane chorem w ramach leczenia wspomagającego/objawowego **koncentraty krwinek czerwonych** rozliczane są w ramach leczenia szpitalnego - zarówno koszt przetaczanych jednostek (przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z aferezy wycenione na 263 PLN wg Zarządzenia nr 97/2020/DSOZ; u części chorych dodatkowo filtrowanie lub napromieniowanie krwi lub jej składników, które wynosi odpowiednio 83 PLN lub 26 PLN na jednostkę) jak i hospitalizacji związanej z przetoczeniem (hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin wyceniona na 270 PLN wg Zarządzenia nr 97/2020/DSOZ) (Zarządzenia NFZ).

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w leczeniu MDS niższego ryzyka można również stosować przeszczepienie komórek krwiotwórczych (rozliczanych w ramach Jednorodnych Grup

Pacjentów: S21 przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych, S22 przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA, S23 przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego - wyceny odpowiednio za 30 dni hospitalizacji + za każdy dodatkowy dzień S21 55 702 PLN /30 dni + 835 PLN/d, S22 131 068 PLN/30 dni + 835 PLN/d, S23 262 079 PLN /30 dni + 835 PLN/d wg Zarządzenia nr 23/2020/DSOZ), jednakże nie stanowi ono technologii opcjonalnej dla luspaterceptu, ponieważ farmakoterapia stosowana jest u chorych niebędących kandydatami do przeszczepienia albo przeszczepienie stosuje się po niepowodzeniu możliwego leczenia farmakologicznego. Ponadto, chorych na MDS w Polsce jest ok. 4400 (oszacowano przy uwzględnieniu współczynnika chorobowości 11,5/100 tys. wg Budziszewska 2017), a przeszczepów wykonuje się ok. 60 (Poltransplant), z czego większość najprawdopodobniej w MDS wyższego ryzyka, zgodnie z wytycznymi klinicznymi. Przeszczepienie komórek krwiotwórczych to ma więc znikomy udział w leczeniu chorych na MDS niższego ryzyka i można pominąć je w analizie.

Podsumowując, **brak jest skutecznego leczenia przyczynowego refundowanego w Polsce** dla wnioskowanej populacji. Potwierdza to również raport Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczący oceny luspaterceptu w leczeniu MDS (AOTMiT Reblozyl), w którym przedstawiono potencjalne komparatory dla luspaterceptu i powody ich wyeliminowania (patrz tabela poniżej). Należy zauważyć, że oparciu o przeprowadzoną ocenę, biorąc pod uwagę między innymi siłę interwencji, jakość danych naukowych, niezaspokojoną potrzebę zdrowotną, wielkość populacji docelowej oraz priorytety zdrowotne (Ustawa refundacyjna), luspatercept w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych znalazł się na pierwszym opublikowanym **wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności** (Wykaz TLI).

Tab. 3. Potencjalne komparatory i przyczyny ich odrzucenia (AOTMiT Reblozyl).

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.

Lenalidomid refundowany jest u chorych na MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku z izolowaną delecją 5q, a więc w innym wskazaniu niż wnioskowane. Refundowane we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne w przypadku niskiego lub pośredniego-1 ryzyka wg IPSS - bez del (5q) - u pacjentów z objawową niedokrwistością epoetyna i darbapoetyna w związku z zarejestrowanym i wnioskowanym wskazaniem dla luspaterceptu nie stanowią opcji leczniczej dla wnioskowanej populacji a deferoksamina i przetoczenia KKCz stanowią jedynie leczenie wspomagające. Przeszczepienia komórek krwiotwórczych dotyczą głównie chorych na MDS o wyższym ryzyku a ich ewentualny udział u chorych na MDS o niższym ryzyku jest pomijalny. Podobnie immunoglobulina stosowana jest u pacjentów chorych na MDS niższego ryzyka bardzo rzadko (dostępna jest wyłącznie w lecznictwie zamkniętym - nabywana przez szpitale w ramach przetargów). Pozostałe leki nie są finansowane lub stosowane w MDS niższego ryzyka, w związku z czym nie przedstawiono szczegółowo sposobu i poziomu ich finansowania.

## 3 Metody

### 3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

#### 3.1.1 Kryteria włączenia

##### Populacja (P):

- dorośli chorzy z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim<sup>3</sup> z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie środkami stymulującymi erytropoezę (erytropoetynami; oporni na leczenie), lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia (tj. z niskim prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi lub nietolerancją środków stymulujących erytropoezę / erytropoetyn).

##### Interwencja (I):

- luspatercept (Reblozyl®) w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

##### Komparatory (C):

- placebo.

##### Punkty końcowe (O):

w ramach oceny skuteczności:

- przeżycie całkowite,
- czas do progresji do AML,
- jakość życia,
- odpowiedź na leczenie, czyli niezależność od przetoczeń czerwonych krwinek:
- odsetek chorych z utrzymaną odpowiedzią,
- odsetek chorych, którzy utracili odpowiedź,
- czas trwania odpowiedzi na leczenie,
- odpowiedź erytroidalną,
- odpowiedź granulocytowa,
- odpowiedź płytkowa,
- zmniejszenie liczby przetaczanych jednostek czerwonych krwinek, w tym zmniejszenie obciążenia przetoczeniami KKCz o  $\geq 50\%$ ,
- zmiana stężenia hemoglobiny, w tym średni wzrost stężenia hemoglobiny o  $\geq 1,0$  g/dl,
- korzyść kliniczna,
- wzrost liczby granulocytów obojętnochłonnych,

---

<sup>3</sup> W całym raporcie stosowane jest wymiennie określenie średniego/pośredniego ryzyka.

---

- wzrost liczby płytek krwi,
  - zmniejszenie/zmiana stężenia ferrytyny w surowicy,
- w ramach oceny bezpieczeństwa (częstość i ciężkość zdarzeń niepożądanych, ZN<sup>4</sup>):
- zgony,
  - progresja do AML,
  - progresja do MDS wyższego ryzyka,
  - zdarzenia niepożądane łącznie niezależnie od stopnia,
  - zdarzenia niepożądane łącznie stopnia 3-4,
  - zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem stopnia 3-4,
  - ciężkie zdarzenia niepożądane,
  - zdarzenia niepożądane powodujące zgon,
  - zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
  - zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki,
  - poszczególne zdarzenia niepożądane.

#### Rodzaj badań:

do analizy **efektywności klinicznej** włączono badania kliniczne, które zostały określone jako:

- prospektywne,
- z randomizacją,
- z grupą kontrolną.

#### Typ badań

Do analizy **efektywności klinicznej** włączono badania pierwotne, które zostały określone jako prospektywne, z randomizacją i z grupą kontrolną oraz odpowiednie opracowania wtórne obejmujące takie badania (patrz niżej).

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie luspaterceptu w analizowanej populacji chorych (dorośli chorzy z niedokrwistością w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku od bardzo niskiego do pośredniego, z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, którzy wymagają przetoczeń czerwonych krwinek, z niewystarczającą odpowiedzią, w tym oporni na leczenie lub z niskim prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi, lub nietolerancją środków stymulujących erytropoezę). Ponadto nie prowadzono żadnych predefiniowanych kryteriów ograniczających (w tym ze względu na typ komparatora lub jego brak).

Do przeglądu **badania wtórnych** włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność kliniczną, efektywność praktyczną i/lub bezpieczeństwo luspaterceptu w populacji dorosłych z niedokrwistością w przebiegu

---

<sup>4</sup> Dotyczy zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania badanego leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*, TEAEs).

---

zespołów mielodysplastycznych o ryzyku od bardzo niskiego do pośredniego, z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, którzy wymagają przetoczeń czerwonych krwinek, z niewystarczającą odpowiedzią (w tym oporni na leczenie lub z niskim prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi) lub nietolerancją środków stymulujących erytropoezę, zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych.

Włączono publikacje w językach: angielskim, polskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

### 3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- doniesienia konferencyjne inne niż do włączonych do przeglądu opublikowanych badań pełnotekstowych,
- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- serie i opisy przypadków,
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia luspaterceptem,
- brak wydzielonych wyników dla luspaterceptu,
- zbyt mało informacji w ramach opracowania wtórego (doniesienie konferencyjne) pozwalających na zidentyfikowanie włączonych badań i analizowanego problemu decyzyjnego.

### 3.2 Źródła danych

Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 21.04.2021 r.,
- EMBASE z datą odcięcia 21.04.2021 r.,
- *Cochrane Library* z datą odcięcia 21.04.2021 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 21.04.2021 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych, w tym:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),

- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*),
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych ([clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) oraz [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu), w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

Konsultowano się z producentem leku w celu uzyskania opinii i identyfikacji istniejących dodatkowych dowodów naukowych (w tym badań i danych nieopublikowanych).

### 3.3 Strategia wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 21.04.2021 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby [REDAKTOWANE]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz Tab. 4, Tab. 5, Tab. 6, Tab. 7), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE, *Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych ani języka publikacji.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano badań pierwotnych, badań skuteczności praktycznej i opracowań wtórnych dotyczących stosowania luspaterceptu zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy.

**Tab. 4. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa luspaterceptu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 21.04.2021 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Myelodysplastic Syndromes[mh]	21 474
#2	Myelodysplastic Syndrome*[tw]	21 339
#3	Dysmyelopoietic Syndrome*[tw]	55
#4	Hematopoietic Myelodysplasia*[tw]	1
#5	Hematopoietic Myelodysplasia*[tw]	907
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	27 502
#7	luspatercept [nm]	28
#8	luspatercept [tw]	77
#9	Reblozyl [tw]	4



Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#10	luspatercept-aamt [tw]	1
#11	ACE-536 [tw]	10
#12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	82
#13	#6 AND #12	47

Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa luspaterceptu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 21.04.2021 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'myelodysplastic syndromes'/exp	49 983
	'myelodysplastic syndromes' OR 'myelodysplastic syndrome'	47 364
#2	'dysmyelopoietic syndrome'/exp	27
#3	'dysmyelopoietic syndromes' OR 'dysmyelopoietic syndrome'	79
#4	'hematopoietic myelodysplasia' OR 'hematopoietic myelodysplasias'	0
#5	'hematopoietic myelodysplasias' OR 'hematopoietic myelodysplasia'	0
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	52 968
#7	'luspatercept'/exp	291
#8	'luspatercept'	302
#9	'Reblozyl'	12
#10	'luspatercept-aamt'	1
#11	'ACE-536'	109
#12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	324
#13	#6 AND #12	178

Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa luspaterceptu w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 21.04.2021 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Myelodysplastic Syndromes] explode all trees	711
#2	Myelodysplastic Syndrome*	2 266
#3	Dysmyelopoietic Syndrome*	4
#4	Hematopoietic Myelodysplasia*	0
#5	Hematopoietic Myelodysplasia*	72
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	2 344

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#7	luspatercept	47
#8	Reblozyl	0
#9	luspatercept-aamt	0
#10	ACE-536	18
#11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	48
#12	#6 AND #11	28*

\* Trials.

**Tab. 7. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa luspaterceptu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination* (CRD); dane na dzień 21.04.2021 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	luspatercept	0
#2	Reblozyl	0
#3	luspatercept-aamt	0
#4	ACE-536	0
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	0

### 3.4 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego (patrz rozdz. 3.1). Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski.

### 3.5 Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przez dwoje badaczy (██████████).

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań klinicznych oceniono przy użyciu skali Jadad (Jadad 1996) i COCHRANE (Higgins 2011) a opracowania wtórne oceniono przy użyciu skali AMSTAR 2 (patrz aneksy 13.1, 13.2 i 13.3).

Dodatkowo badania randomizowane oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
  - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
  - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
  - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
- charakterystyki grupy osób badanych,
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- wskazania źródeł finansowania badania,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdz. 4.2.2 a ocenę jakości opracowań wtórnych - w rozdz. 4.1 (nie dotyczy).

W aneksie 13.7 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań.

## 3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych (■) przy użyciu elektronicznego formularza przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza (■) pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka populacji badanych,
- wyniki zdrowotne,
- zdarzenia niepożądane.

### 3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ilorazu szans (OR, ang. *odds ratio*) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (RD, ang. *risk difference*). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (NNT, ang. *number needed to treat*), lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (NNH, ang. *number needed to harm*). Dla zmiennych ciągłych przedstawiono różnicę średnich (MD, ang. *mean difference*) w porównywanym efekcie wraz z 95% przedziałem ufności (ang. *95% confidence interval*, 95% CI) a w przypadku braku możliwości jej wyliczenia wyniki z badania klinicznego w postaci LSMD (różnica w średnich otrzymanych metodą najmniejszych kwadratów, ang. *least squares mean difference*). W badaniach klinicznych włączonych do przeglądu, część wyników przedstawiono w postaci hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR), opisującego prawdopodobieństwo zajścia danego zdarzenia w badanych grupach w określonym czasie, zakładając, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło.

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano przy pomocy Microsoft Excel 2016 i w programie RevMan wersja 5.3.5.

## 4 Wyniki przeglądu systematycznego

### 4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

Poszukiwano opracowań wtórnych dotyczących stosowania luspaterceptu w populacji dorosłych chorych z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie środkami stymulującymi erytropoezę (erytropoetynami; oporni na leczenie), lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia (tj. z niskim prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi lub nietolerancją środków stymulujących erytropoezę / erytropoetyn), posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury lub raportów HTA/opracowań oceniających raporty HTA. Przegląd dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z datą odcięcia 21.04.2021 r. (patrz rozdz. 3.1.1).

W bazach przeszukanych pod kątem badań wtórnych nie odnaleziono publikacji, które spełniłyby kryteria włączenia do przeglądu (patrz aneks 13.5).

Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono publikacji, które spełniłyby kryteria włączenia do przeglądu.

Diagram wg QUOROM (Moher 1999) /PRISMA (Moher 2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono w rozdz. 4.2.

Ostatecznie do analizy nie zakwalifikowano żadnych opracowań wtórnych.

### 4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych (oraz odpowiednich opracowań wtórnych, patrz rozdz. 4.1, a także badań oceniających efektywność praktyczną, patrz rozdz. 7), w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo luspaterceptu w leczeniu dorosłych chorych z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim<sup>5</sup> z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie środkami stymulującymi erytropoezę (erytropoetynami; oporni na leczenie), lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia (tj. z niskim prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi lub nietolerancją środków stymulujących erytropoezę / erytropoetyn), w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. placebo.

Przy pomocy zastosowanej strategii (patrz rozdz. 3.3) poszukiwano także badań dotyczących efektywności praktycznej luspaterceptu w analizowanej populacji chorych oraz opracowań wtórnych (patrz rozdz. 4.1).

---

<sup>5</sup> W całym raporcie stosowane jest wymiennie określenie średniego/pośredniego ryzyka.

---

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu, a następnie z wybranych abstraktów eliminowano powtórzenia. Zidentyfikowano łącznie 23 prace (pełnych tekstów i abstraktów), które uzupełniono o 2 prezentacje i 2 plakaty konferencyjne z konferencji ASH dostępne na stronie [acceleronpharma.com](http://acceleronpharma.com), a także o wyniki badania MEDALIST dostępne na stronie [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov) oraz w raporcie na stronie EMA (ClinicalTrials, Reblozyl EMA), i oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUOROM (Moher 1999) /PRISMA (Moher 2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono na poniższym rysunku (Ryc 3).

Do dnia 21.04.2021 r. zidentyfikowano 1 opublikowane randomizowane badanie kliniczne - badanie MEDALIST (1 publikacja [publikacja główna, załącznik do niej i protokół z badania] + 22 doniesienia konferencyjne + 2 inne [tj. wyniki badania MEDALIST dostępne na stronie [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov) oraz w raporcie na stronie EMA]) - bezpośrednio porównujące:

- **luspatercept vs placebo** w populacji dorosłych chorych na MDS-RS o ryzyku od bardzo niskiego do pośredniego, otrzymujący regularne przetoczenia czerwonych krwinek, oporni na leczenie ESA lub z niskim prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na ESA lub którzy przerwali leczenie ESA z powodu ZN,

które zakwalifikowano do przeglądu.

Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych przedstawiono w rozdz. 4.1.

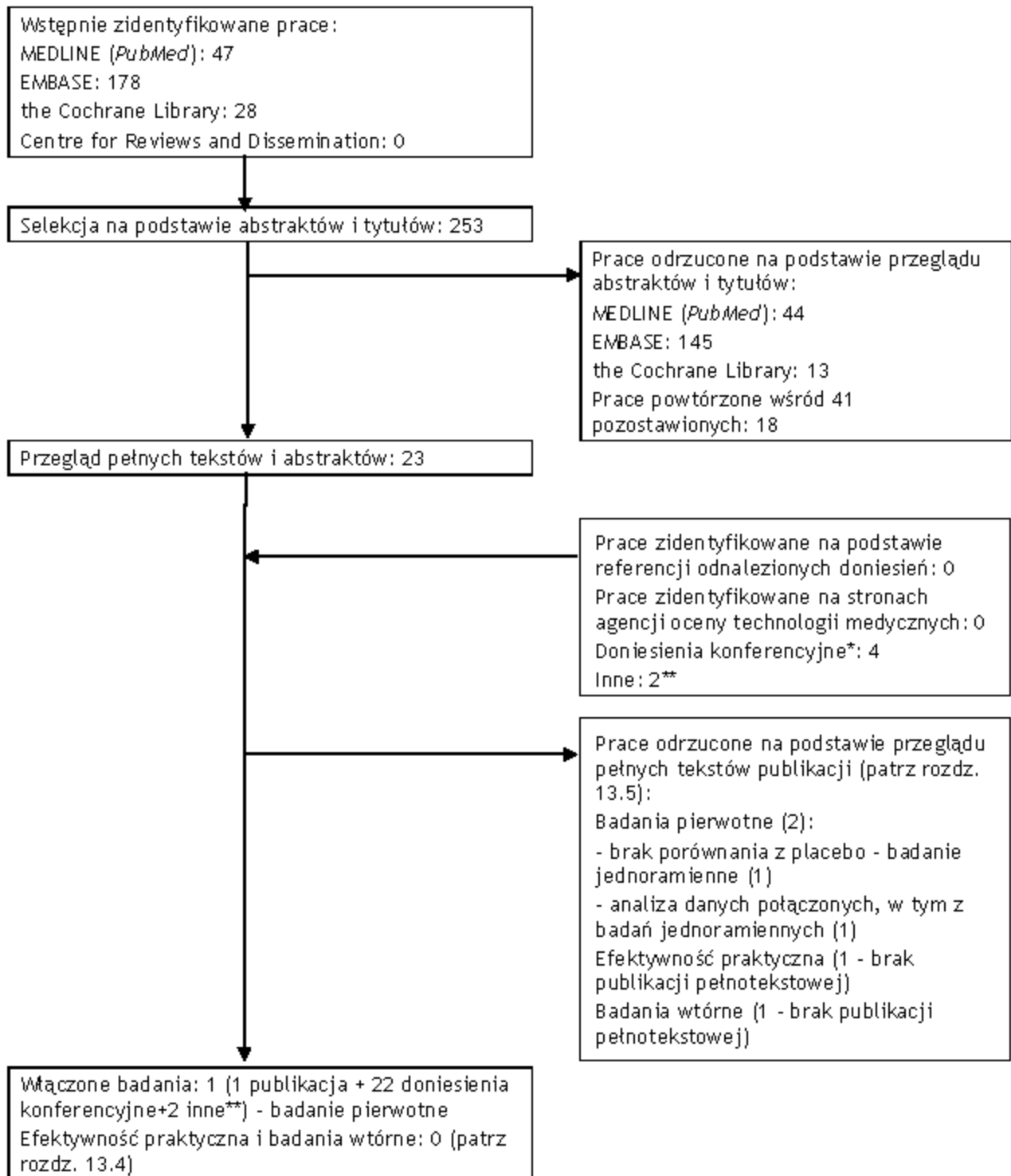
Wyniki wyszukiwania badań dotyczących efektywności praktycznej luspaterceptu przedstawiono w rozdz. 7.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 13.4.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 13.5.

Ryc 3. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla luspaterceptu (diagram QUOROM/PRISMA).



\* 2 prezentacje i 2 plakaty konferencyjne z konferencji ASH (*American Society of Hematology*) dostępne na portalu <http://acceleronpharma.com/>; \*\* wyniki badania MEDALIST dostępne na stronie ClinicalTrials.gov oraz w raporcie na stronie EMA (ClinicalTrials, Reblozyl EMA).

## 4.2.1 Metody badań randomizowanych

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badania kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie luspaterceptu z placebo - badanie MEDALIST (1 publikacja [publikacja główna, załącznik do niej i protokół z badania] + 22 doniesienia konferencyjne + wyniki badania MEDALIST dostępne na stronie ClinicalTrials.gov oraz w raporcie na stronie EMA).

Badanie MEDALIST to randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe badanie kliniczne, w którym porównywano zastosowanie luspaterceptu z placebo u dorosłych chorych na MDS-RS (wg kryteriów WHO - WHO 2008, WHO 2016) o ryzyku od bardzo niskiego do pośredniego (wg R-IPSS), otrzymujący regularne przetoczenia czerwonych krwinek, opomi na leczenie ESA lub z niskim prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na ESA lub którzy przerwali leczenie ESA z powodu ZN.

Badanie prowadzone było w 65 ośrodkach klinicznych w 11 krajach. Włączono do niego ponad 229 chorych (w okresie od marca 2016 do czerwca 2017) - 153 chorych przydzielono losowo do grupy LUS a 76 do grupy PLA. Pacjentów stratyfikowano zgodnie z następującymi kryteriami: początkowe obciążenie przetoczeniami koncentratu krwinek czerwonych -  $\geq 6$  lub  $< 6$  jednostek / 8 tyg. (średnie obciążenie przetoczeniami z dwóch kolejnych 8-tygodniowych okresów bezpośrednio przed randomizacją) oraz początkowa klasyfikacja wg R-IPSS (zmodyfikowany Międzynarodowy Punktowy System Rokowniczy, ang. *revised International Prognostic Scoring System*) - ryzyko bardzo niskie lub niskie vs. ryzyko pośrednie. W obu ramionach można było zastosować najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*, BSC) w połączeniu z badanym lekiem, jeśli jest to klinicznie wskazane zgodnie z oceną badacza. BSC obejmuje między innymi leczenie przetoczeniami, antybiotykoterapię, leczenie przeciwwirusowe i/lub przeciwgrzybicze oraz wsparcie żywieniowe w razie potrzeby. Najlepsze badanie wspomagające w badaniu MEDALIST wyklucza stosowanie ESA.

Niezależność od przetoczeń KKCz przez 8 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy badania a główne drugorzędowe punkty końcowe stanowiła TI przez 12 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 oraz w tygodniach od 1 do 48.

W ramach fazy podwójnie zaślepionej leki podawane są podskórne co 3 tyg. przez 24 tyg. z możliwą kontynuacją - po ocenie w 25 tyg. chorzy z korzyścią kliniczną (w ocenie badacza; m.in. zmniejszenie zapotrzebowania na KKCz w porównaniu do wartości początkowej lub zwiększenie stężenia Hb w porównaniu do wartości początkowej) bez progresji choroby (wg IWG 2006) mogli kontynuować przyjmowanie LUS lub PLA (w ramach podwójnie ślepej próby), dopóki nie wystąpiło u nich niedopuszczalne działanie toksyczne lub progresja choroby, wycofali zgodę na udział w badaniu lub spełnili kryteria przerwania badania. Schemat badania przedstawiono na poniższej rycinie. Dostępne daty odcięcia wyników to: 8 maj 2018 (publikacja, Reblozyl EMA, ClinicalTrials i abstrakty; mediana [zakres] czasu leczenia 49 [6-114] tyg. w LUS i 24 [7-89] tyg. w PLA), 7 styczeń 2019 (abstrakty konferencyjne; mediana [zakres] czasu leczenia 50,9 [5,9-147,0] tyg. w LUS i 24,0 [7,4-103,0] tyg. w PLA) i 1 lipiec 2019 (abstrakty, ClinicalTrials i dane Wnioskodawcy; mediana [zakres] czasu leczenia 50,9 [ ] tyg. w LUS i 24,0 [ ] tyg. w PLA). Od 1 dnia podania badanego leku do daty odcięcia danych 1 lipca 2019 r. maksymalny czas obserwacji wyniósł



26,2 miesiąca w grupie przyjmującej luspatercept i 21,8 miesiąca w grupie otrzymującej placebo (ClinicalTrials). Maksymalny czas leczenia do daty odcięcia danych 1 lipca 2019 r. w ramieniu LUS i PLA wyniósł odpowiednio 172 tyg. i 103 tyg. (ClinicalTrials).

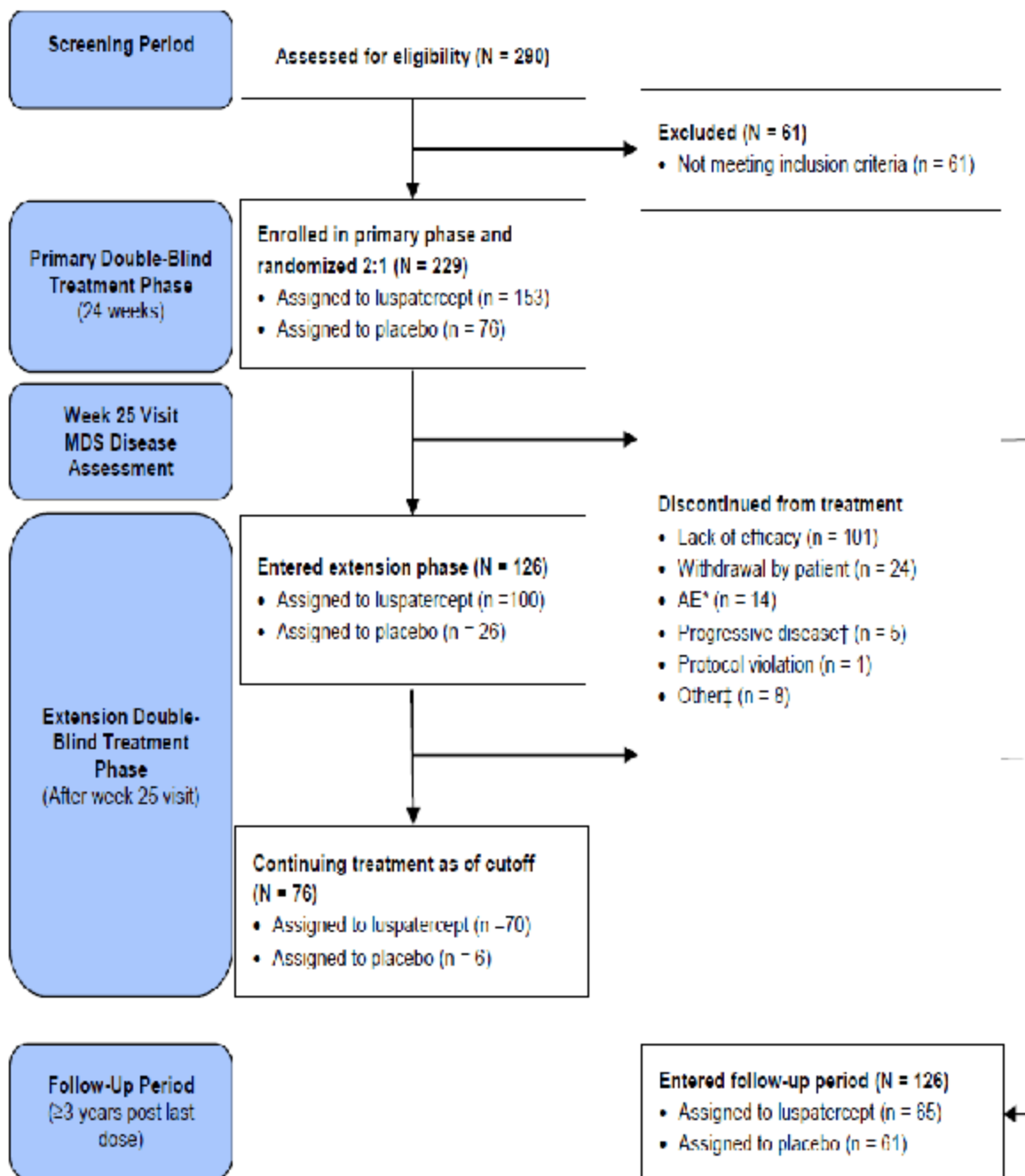
Luspatercept podawano w dawce początkowej 1,0 mg/kg mc z możliwością zwiększenia dawki w dwóch krokach - jeśli nowe przetoczenie zostanie uznane za konieczne po uznaniu pacjenta za niezależnego od przetoczeń, pacjenci mogą nadal otrzymywać luspatercept, dostosowując dawkę do 1,33 mg/kg, a następnie do 1,75 mg/kg.

Mediana liczby otrzymanych dawek wynosiła 16 (zakres od 2 do 37) w grupie luspaterceptu i 8 (zakres od 3 do 30) w grupie placebo (dotyczy publikacji głównej, tj. daty odcięcia 8 marca 2018 r.). W ramieniu z LUS maksymalna otrzymana dawka wyniosła 1,0 mg/kg u 35 pacjentów (22,9%), 1,33 mg/kg u 28 pacjentów (18,3%) i 1,75 mg/kg u 90 pacjentów (58,8%). W ramieniu placebo maksymalna otrzymana dawka wyniosła 1,0 mg/kg u 5 pacjentów (6,6%), 1,33 mg/kg u 8 pacjentów (10,5%) i 1,75 mg/kg u 63 pacjentów (82,9%).

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*, ITT). Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę LUS lub PLA, ale zgodnie z liczebnościami w populacji głównej z badania, w której podano występowanie ZN, odpowiada ona populacji ITT.

Charakterystykę badań włączonych do analizy oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach.

Ryc 4. Schemat prowadzenia badania MEDALIST.



Źródło: Załącznik do badania MEDALIST.

Tab. 8. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)	Charakterystyka procedur
Luspatercept vs placebo								
Badanie MEDALIST	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją (2:1), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	65 ośrodków klinicznych w 11 krajach	N=229	Faza przesiewowa i randomizacji (5 tyg.), faza leczenia podwójnie zaślepiona (24 tyg. + możliwość kontynuacji po ocenie w 25 tyg. [następnie oceny co 8 cykli] a w przypadku decyzji o przerwaniu leczenia okres 42 dni od ostatniej dawki na raportowanie ZN), faza obserwacji po leczeniu (przez 2 lata od ostatniej dawki badanego leku); od 1 dnia podania badanego leku do daty odcięcia danych 1 lipca 2019 r. maksymalny czas obserwacji wyniósł 26,2 miesiąca w grupie przyjmującej luspatercept i 21,8 miesiąca w grupie otrzymującej placebo, a maksymalny czas leczenia do daty odcięcia danych 1 lipca 2019 r. w ramieniu LUS i PLA wyniósł odpowiednio 172 tyg. i 103 tyg.*** dostępne daty odcięcia wyników - mediana [zakres] czasu leczenia: 8 maj 2018 (publikacja, Reblozyl EMA, ClinicalTrials i abstrakty - 49 [6-114] tyg. w LUS i 24 [7-89] tyg. w PLA), 7 styczeń 2019 (abstrakty	dorośli chorzy na MDS-RS o ryzyku od bardzo niskiego do pośredniego, otrzymujący regularne przetoczenia czerwonych krwinek, oporni na leczenie ESA lub z niskim prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na ESA lub którzy przegrali leczenie ESA z powodu ZN	Luspatercept (N=153) Placebo (N=76)	Podanie podskórne co 3 tyg. przez 24 tyg. z możliwą kontynuacją*  Luspatercept w dawce początkowej 1.0 mg/kg mc.**

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)	Charakterystyka procedur
					konferencyjne) - 50,9 [5,9-147,0] tyg. w LUS i 24,0 [7,4-103,0] tyg. w PLA, 1 lipiec 2019 (abstrakty konferencyjne, ClinicalTrials i dane Wnioskodawcy) - 50,9 [5,9-147,0] tyg. w LUS i 24,0 [7,4-103,0] tyg. w PLA			

bd - brak danych; \* po ocenie w 25 tyg. chorzy z korzyścią kliniczną (w ocenie badacza) bez progresji choroby (wg IWG 2006) mogli kontynuować przyjmowanie luspaterceptu lub placebo (w ramach podwójnie ślepej próby), dopóki nie wystąpiło u nich niedopuszczalne działanie toksyczne lub progresja choroby, wycofali zgodę na udział w badaniu lub spełnili kryteria przerwania badania; \*\* jeśli nowe przetoczenie zostanie uznane za konieczne po uznaniu pacjenta za niezależnego od przetoczenia, pacjenci mogą nadal otrzymywać luspatercept, dostosowując dawkę do 1,33 mg na kilogram, a następnie do 1,75 mg na kilogram; \*\*\* medianę obserwacji podano ponadto w ramach wewnętrznych danych Wnioskodawcy dla daty odcięcia 1 lipiec 2019 - [redacted] (patrz Analiza ekonomiczna); obserwacja po leczeniu przez 42 dni dla wszystkich zdarzeń niepożądanych i 3 lata od ostatniej dawki dla OS, progresji do AML, innych nowotworów złośliwych / stanów przednowotworowych (w tym progresja do MDS wyższego ryzyka według kryteriów IPSS-R [tj. wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka]) i kolejnych terapii w MDS, chyba że pacjent wycofał zgodę na udział w badaniu, zmarł lub został utracony z obserwacji (Reblozyl EMA).

Tab. 9. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>intention to treat</i> )	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
Luspatercept vs placebo						
Badanie MEDALIST	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez Celgene i Acceleron Pharma	Tak*	H: superiority	Tak

\* analiza skuteczności; analizę bezpieczeństwa przeprowadzono u wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę LUS lub PLA, ale zgodnie z liczebnościami w populacji głównej z badania, w której podano występowanie ZN, odpowiada ona populacji ITT.

## 4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badania klinicznego zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. (Jadad 1996) oraz zgodnie ze skalą Cochrane.

Zgodnie ze skalą Jadad oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5.

Badanie włączone do analizy charakteryzowało się wysoką jakością w ocenie wg skali Jadad - uzyskało maksymalną ocenę 5 pkt.

Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane wskazuje na niskie ryzyko błędu w przypadku wszystkich domen: randomizacja, ukrycie kodu randomizacji, zaślepienie badaczy i pacjentów, zaślepienie oceny efektów, niekompletne dane zaadresowane i selektywne raportowanie.

Zestawienie oceny jakości badania włączonego do analizy według skali Jadad, wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przedstawia poniższa tabela.

**Tab. 10. Ocena jakości badania pierwotnego włączonego do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.**

Badanie	Randomizacja	Podwójnie ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
MEDALIST	2*	2*	1**	4	IIA

\* opis randomizacji i zaślepienia w załączniku do badania MEDALIST; \*\* przyczyny przerwania leczenia: data odcięcia 8 maj 2018 (Reblozyl EMA)/data odcięcia 1 lipiec 2019 (ClinicalTrials), przyczyny przerwania badania: data odcięcia 8 maj 2018 (Reblozyl EMA), patrz rozdz. 4.2.6.

**Tab. 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.**

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
MEDALIST	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie*	niskie**	niskie ryzyko

\* w przypadku fazy przeprowadzonej metodą podwójnie ślepej próby; \*\* dotyczy wyników oceny skuteczności i bezpieczeństwa - dostępne są w różnych źródłach (publikacja, doniesienia konferencyjne, wyniki badania MEDALIST dostępne na stronie ClinicalTrials.gov oraz w raporcie na stronie EMA).

### 4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do badań włączonych do analizy.

Tab. 12. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Badanie MEDALIST	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci w wieku 18 lat lub więcej, chorzy na MDS-RS (wg kryteriów WHO - WHO 2008, WHO 2016) o ryzyku od bardzo niskiego do pośredniego (wg R-IPSS), otrzymujący regularne przetoczenia czerwonych krwinek (<math>\geq 2</math> jednostki na 8 tyg. w ciągu 16 tyg. przed randomizacją), opomi na leczenie ESA lub z niskim prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na ESA (ze względu na stężenie endogennej erytropoetyny <math>&gt; 200</math> U/l u tych, którzy wcześniej nie byli leczeni ESA) lub którzy przerwali leczenie ESA z powodu ZN;</li> <li>liczba WBC <math>&lt; 13\,000/\mu\text{l}</math>;</li> <li>pacjenci ze stanem sprawności wg ECOG od 0 do 2;</li> <li>przerwali leczenie środkami stymulującymi erytropoezę (ESA), czynnikami stymulującymi tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) lub czynnikami stymulującymi tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF) <math>\geq 4</math> tygodnie przed randomizacją</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>MDS 5q lub wtórne MDS;</li> <li>wcześniejsze leczenie lenalidomidem, środkami hipometylującymi, terapią immunosupresyjną, luspaterceptem lub sotaterceptem;</li> <li>klinicznie istotna niedokrwistość z powodu niedoborów żelaza, witaminy B12 lub kwasu foliowego (z przyczyn autoimmunologicznych lub dziedzicznych) lub z powodu krwawienia z przewodu pokarmowego;</li> <li>przebyte allogeniczne lub autologiczne przeszczepienia komórek macierzystych lub diagnoza ostrej białaczki szpikowej;</li> <li>stosowanie chemioterapii, kortykosteroidów, środków chelatujących żelazo, innych hematopoetycznych czynników wzrostu krwinek czerwonych lub leków badanych w ciągu 5 tygodni od randomizacji;</li> <li>niekontrolowane nadciśnienie; bezwzględna liczba neutrofilii <math>&lt; 500/\mu\text{l}</math>; liczba płytek krwi <math>&lt; 50\,000/\mu\text{l}</math>; szacowany klirens kreatyniny <math>&lt; 40</math> ml / min; poziomy aminotransferazy asparaginianowej / glutaminowej transaminazy szczawiooctowej w surowicy lub aminotransferazy alaninowej / glutaminowej transaminazy pirogronowej <math>\geq 3,0 \times</math> górna granica normy (GGN); całkowity poziom bilirubiny <math>\geq 2,0 \times</math> GGN; wcześniejsza historia nowotworów złośliwych (innych niż MDS) przez <math>&lt; 5</math> lat (z wyjątkiem raka skóry [komórki warstwy podstawnej] lub płaskonabłonkowej), raka szyjki macicy lub piersi in situ, przypadkowego stwierdzenia histologicznego raka prostaty); oraz poważna operacja w ciągu 8 tygodni przed randomizacją;</li> <li>udar mózgu, zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna lub tętnicza, zawał mięśnia sercowego, niekontrolowana dusznica bolesna, niekontrolowana niewydolność serca lub niekontrolowana arytmia serca w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją;</li> <li>ciąża lub karmienie piersią; niekontrolowane zakażenie (grzybicze, bakteryjne lub wirusowe); historia ciężkich reakcji alergicznych lub anafilaktycznych; istotne schorzenia, które mogą zakłócać udział w badaniu; każdy stan, który może stanowić zagrożenie dla pacjenta; oraz każdy stan lub leki towarzyszące, które mogą zakłócać interpretację danych</li> </ul>

ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group; WBC - białe krwinki (ang. *white blood cell*); \*  $\geq 15\%$  RS lub  $\geq 5\%$  RS w przypadku obecności mutacji SF3B1, i z  $< 5\%$  blastów w szpiku kostnym.

#### 4.2.4 Charakterystyka populacji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę populacji chorych włączonych do randomizowanego badania klinicznego uwzględnionego w niniejszej analizie.

Populację w badaniu MEDALIST stanowili dorośli chorzy na MDS-RS o ryzyku od bardzo niskiego do pośredniego wg R-IPSS, otrzymujący regularne przetoczenia czerwonych krwinek, opomi na leczenie ESA lub z niskim prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na ESA lub którzy przerwali leczenie ESA z powodu ZN.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych populacji, które zostały uwzględnione w analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

Charakterystyka początkowa pacjentów była zbliżona w obu grupach.

Zgodnie z klasyfikacją WHO (Światowa Organizacja Zdrowia, ang. *World Health Organization*) MDS-RS dzieli się na MDS-RS z jednoliniową dysplazją (ang. *single lineage dysplasia*, MDS-SLD), wcześniej sklasyfikowaną jako niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (ang. *Refractory Anemia with Ringed Sideroblasts*, RARS), i MDS-RS z wieloliniową dysplazją (ang. *multilineage lineage dysplasia*, MDS-SLD), wcześniej sklasyfikowaną jako cytopenia oporna na leczenie z dysplazją wieloliniową (ang. *Refractory Cytopenia with Multilineage Dysplasia*, RCMD) (WHO 2016). Przed 2008 kategorią RCMD była podzielona na RCMD i RCMD-RS w zależności od tego, czy 15% lub więcej prekursorów erytroidalnych to syderoblasty pierścieniowate (RS), a od 2008 r. kategoria RCMD-RS została włączona do RCMD (WHO 2008, WHO 2001).

W badaniu MEDALIST przeważająca część pacjentów miała RCMD-RS (96%). Mediana wieku pacjentów wynosiła 71 lat (zakres od 26 do 95), a 63% pacjentów stanowili mężczyźni. W odniesieniu do kategorii IPSS-R 10%, 72% i 17% pacjentów miało zespół mielodysplastyczny odpowiednio o bardzo niskim, niskim i pośrednim ryzyku.

Wyjściowe stężenia erytropoetyny w surowicy wynosiły <100 j./l, pd 100 do <200 j./l, 200 do <500 j./l i >500 j./l odpowiednio u 36%, 24%, 25% i 14% pacjentów. Wyjściowe obciążenie przetoczeniami wynosiło co najmniej 6 jednostek na 8 tygodni u 43% pacjentów i mniej niż 6 jednostek na 8 tygodni u 57% (w tym 29% miało obciążenie mniejsze niż 4 jednostki na 8 tygodni). Mutacje SF3B1 wykryto u 93% pacjentów w grupie luspaterceptu (138 ze 148 pacjentów z dostępnymi danymi początkowymi na temat mutacji genów) i u 86% tych w grupie placebo (64 z 74).

Ogólnie mediana obciążenia przetoczeniami KKCz w okresie 8 tygodni w ciągu 16 tygodni przed leczeniem wynosiła 5 jednostek na 8 tygodni (zakres od 1 do 20). W sumie 95% pacjentów otrzymywało wcześniej środki stymulujące erytropoezę, a 48% poprzednio otrzymywało chelatację żelaza.

Tab. 13. Charakterystyka kliniczna populacji w badaniu MEDALIST (Fenaux 2020).\*

Charakterystyka pacjentów*	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)	Łącznie (N=229)
Mężczyźni, n (%)	94 (61)	50 (66)	144 (63)
Mediana (zakres) wieku, lata	71 (40-95)	72 (26-91)	71 (26-95)
Mediana (zakres) czasu od diagnozy MDS, miesiące	44,0 (3-421)	36,1 (4-193)	41,8 (3-421)
<b>Klasyfikacja MDS wg WHO, n (%)**</b>			
RARS	7 (5)	2 (3)	9 (4)
RCMD***	145 (95)	74 (97)	219 (96)
<b>Kategoria ryzyka wg R-IPSS, n (%)#</b>			
bardzo niskie	18 (12)	6 (8)	24 (10)
niskie	109 (71)	57 (75)	166 (72)
pośrednie	25 (16)	13 (17)	38 (17)
Mediana (zakres) stężenia erytropoetyny w surowicy, U/l	156,9 (12-2454)	130,8 (29-2760)	153,2 (12-2760)
<b>Kategoria stężenia erytropoetyny w surowicy, n (%)</b>			
<100 U/l	51 (33)	31 (41)	82 (36)
100 do <200 U/l	37 (24)	19 (25)	56 (24)
200 do <500 U/l	43 (28)	15 (20)	58 (25)
>500 U/l	21 (14)	11 (14)	32 (14)
brak danych	1 (1)	0 (0)	1 (<1)
Mutacja SF3B1, n/N## (%)	138/148 (93)	64/74 (86)	202/222 (91)
Mediana (zakres) obciążenia przetoczeniami krwinek czerwonych - liczba jednostek/8 tyg. w okresie 16 tyg.###	5 (1-15)	5 (2-20)	5 (1-20)
<b>Kategoria obciążenia przetoczeniami czerwonych krwinek, n (%)</b>			
≥6 j./8 tyg.	66 (43)	33 (43)	99 (43)
4 do <6 j./8 tyg.	41 (27)	23 (30)	64 (28)
<4 j./8 tyg.	46 (30)	20 (26)	66 (29)
Mediana (zakres) stężenia hemoglobiny przed przetoczeniami, g/dl^	7,6 (6-10)	7,6 (5-9)	7,6 (5-10)
Leczeni wcześniej ESA, n (%)	148 (97)	70 (92)	218 (95)
Choroba oporna na ESA, n/N (%)	144/148 (97)	69/70 (99)	213/218 (98)
Przerwanie ESA w związku ze ZN, n/N (%)	4/148 (3)	1/70 (1)	5/218 (2)
Otrzymywali wcześniej terapię chelatującą żelazo, n (%)	71 (46)	40 (53)	111 (48)
Mediana (zakres) liczby płytek krwi, 10 <sup>9</sup> /l	235,0 (59-892)	222,5 (60-689)	234,0 (59-892)
Masa ciała - średnia (SD)/mediana, kg^^	76,2 (15,1)/76,0	77,4 (15,8)/75,0	76,6 (15,3)/76,0



\* odsetki mogą nie sumować się do 100% z powodu zaokrąglenia; \*\* 1 pacjent w grupie LUS miał lokalnie zdiagnozowany MDS-RS z wieloliniową dysplazją; \*\*\* wszyscy pacjenci mieli RCMD-RS, ponieważ zgodnie z kryteriami włączenia musieli mieć RS; # u 1 (1%) pacjenta w grupie LUS MDS sklasyfikowano jako bardzo wysokiego ryzyka wg R-IPSS, co stanowiło naruszenie protokołu, a pacjent wszedł do badania w wyniku popełnionego błędu; \*\* łączna liczba osób z dostępnymi danymi początkowymi na temat mutacji genów; \*\*\* do analizy włączono dane z okresu jedynie 16 tyg. przed randomizacją; ^ stężenie hemoglobiny przed przetoczeniem zdefiniowano jako ostatnią wartość zmierzoną w dniu lub przed datą podania pierwszej dawki; ^^ Reblozyl EMA.

## 4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych randomizowanych badań klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Tab. 14. Zestawienie punktów końcowych w badaniu MEDALIST.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe	Pozostałe
Badanie MEDALIST	<ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiedź na leczenie, czyli niezależność od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych przez 8 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite,</li> <li>progresja do AML,</li> <li>poprawa HRQoL (zgodnie z oceną wg EORTC QLQ-C30),</li> <li>niezależność od przetoczeń KKCz <ul style="list-style-type: none"> <li>przez 12 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 (główny drugorzędowy punkt końcowy),</li> <li>przez 12 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 48 (główny drugorzędowy punkt końcowy),</li> <li>przez 8 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 48 lub w jakimkolwiek okresie badania,</li> <li>przez 16 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24,</li> <li>przez 16 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 48,</li> <li>odsetek chorych z utrzymaną odpowiedzią,</li> <li>odsetek chorych, którzy utracili odpowiedź,</li> </ul> </li> <li>czas trwania odpowiedzi na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> <li>czas trwania najdłuższej odpowiedzi,</li> <li>łączny czas trwania niezależności od przetoczeń KKCz <math>\geq 8</math> tyg.,</li> </ul> </li> <li>odpowiedź erytroidalna (w tyg. 1-24 i 1-48): <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek chorych z odpowiedzią erytroidalną,</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeciwciała przeciwlękowe,</li> <li>farmakokinetyka i zależność ekspozycji od odpowiedzi na LUS,</li> <li>biomarkery (np. nadrodziny TGF-<math>\beta</math>) związanych z parametrami skuteczności w obu ramionach leczenia,</li> <li>mutacji stwierdzonych w MDS w obu ramionach leczenia,</li> <li>wpływ terapii luspaterceptem na wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej w obu ramionach leczenia,</li> <li>wpływ luspaterceptu na HRQoL (tj. QoL-E) w porównaniu z placebo</li> </ul>

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe	Pozostałe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>o zmniejszenie zapotrzebowania na KKCz o <math>\geq 4</math> j. na 8 tyg.,</li> <li>o średni wzrost stężenia hemoglobiny o <math>\geq 1,5</math> g/dl,</li> <li>• odpowiedź granulocytowa (HI-N, w tyg. 1-24 i 1-48):</li> <li>• odpowiedź płytkowa (HI-P, w tyg. 1-24 i 1-48):</li> <li>• zmniejszenie liczby przetaczanych jednostek czerwonych krwinek w ciągu 16 tyg.,</li> <li>• zmiana stężenia hemoglobiny (Hb):               <ul style="list-style-type: none"> <li>o średni wzrost stężenia Hb o <math>\geq 1,0</math> g/dl (w tyg. 1-24 i 1-48),</li> <li>o zmiany średniego stężenia Hb w czasie,</li> <li>o zmiana stężenia Hb w odniesieniu do wartości początkowych,</li> </ul> </li> <li>• korzyść kliniczna:               <ul style="list-style-type: none"> <li>o odsetek chorych z korzyścią kliniczną,</li> <li>o czas trwania korzyści klinicznej,</li> </ul> </li> <li>• wzrost liczby granulocytów obojętnochłonnych,</li> <li>• wzrost liczby płytek krwi,</li> <li>• zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy,</li> <li>• zmniejszenie stosowania chelatacji żelaza,</li> <li>• czas do wystąpienia niezależności od przetoczeń KKCz,</li> <li>• ocena bezpieczeństwa (zgony, progresja do AML, progresja do MDS wyższego ryzyka, częstość i ciężkość zdarzeń niepożądanych, ZN*)</li> </ul>	

\* dotyczy zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania badanego leczenia (TEAEs); m.i.n: ZN łącznie niezależnie od stopnia, ZN łącznie stopnia 3-4, ZN prawdopodobnie związane z leczeniem stopnia 3-4, ciężkie ZN, ZN powodujące zgon, ZN powodujące przerwanie leczenia, ZN prowadzące do redukcji dawki, progresja do MDS wyższego ryzyka, progresja do AML, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe i zakrzepowe zapalenie żył, poszczególne ZN niezależnie od stopnia, poszczególne ZN stopnia 3-4.

## 4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia

W grupie luspaterceptu 83,7% (128/153) pacjentów ukończyło 24 tygodnie leczenia i 51,0% (78/153) pacjentów ukończyło 48 tygodni leczenia. W grupie placebo 89,5% (68/76) pacjentów ukończyło 24 tygodnie leczenia i 15,8% (12/76) ukończyło 48 tygodni leczenia - patrz tabela poniżej.

Tab. 15. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia.\*

Badanie	Populacja ITT, N	Chorzy, którzy nie ukończyli 24 tyg. leczenia, n (%)**	Chorzy, którzy nie ukończyli 48 tyg. leczenia, n (%)**	Chorzy, którzy przerwali leczenie, n (%)***	Chorzy, którzy przerwali badanie, n (%)#
MEDALIST (Fenaux 2020, Fenaux 2019, Mufti 2020, Reblozyl EMA)					
LUS	153	25 (16)	75 (49)	83 (54)/105 (69)/112 (73)	30 (20)
PLA	76	8 (11)	64 (84)	70 (92)/76 (100)/76 (100)	19 (25)

\* w momencie oceny w 25 tyg. oraz w trakcie przedłużenia fazy zaślepienia do daty odcięcia z 8 maja 2018 r. łącznie w obu grupach leczenie przerwało: 101 pacjentów z powodu braku skuteczności, 24 w wyniku wycofania zgody przez pacjenta, 14 z powodu ZN (nie są równoważne z TEAE prowadzącymi do przerwania leczenia, ponieważ ZN może nie być głównym powodem przerwania leczenia, a postępująca choroba [która może być TEAE prowadzącym do przerwania leczenia] została sklasyfikowana oddzielnie), 5 z powodu progresji choroby (progresja do MDS wysokiego ryzyka wg R-IPSS lub do AML), 1 z powodu naruszenia protokołu i 8 z innych przyczyn (w tym decyzja badacza u 2 pacjentów w każdym ramieniu, brak skuteczności u 1 pacjenta w ramieniu LUS i u 2 pacjentów w ramieniu PLA, wcześniejszy stan wykluczający kontynuowanie dawkowania po zmianie protokołu u 1 pacjenta w ramieniu LUS); \*\* data odcięcia 8 maj 2018 (Fenaux 2020); \*\*\* data odcięcia 8 maj 2018 (Fenaux 2020)/data odcięcia 7 styczeń 2019 (Fenaux 2019)/data odcięcia 1 lipiec 2019 (Mufti 2020); # data odcięcia 8 maj 2018 (Reblozyl EMA).

Tab. 16. Przyczyny przerwania leczenia.

Badanie	Populacja ITT, N	Zdarzenia niepożądane, n (%)	Brak skuteczności, n (%)	Wycofanie zgody przez pacjenta, n (%)	Naruszenie protokołu, n (%)	Progresja choroby, n (%)	Inne, n (%)
MEDALIST (Reblozyl EMA/ClinicalTrials)*							
LUS	153	10 (7)/ 15 (10)	51 (33)/ 68 (44)	14 (9)/ 17 (11)	1 (1)/ 2 (1)	3 (2)/ 6 (4)	4 (3)/ 4 (3)
PLA	76	4 (5)/ 4 (5)	50 (66)/ 50 (66)	10 (13)/ 10 (13)	0 (0)/ 0 (0)	2 (3)/ 2 (3)	4 (5)/ 10 (13)

\* data odcięcia 8 maj 2018 (Reblozyl EMA)/data odcięcia 1 lipiec 2019 (ClinicalTrials).

Tab. 17. Przyczyny przerwania badania.

Badanie	Populacja ITT, N	Utrata z obserwacji, n (%)	Wycofanie zgody przez pacjenta, n (%)	Zgony, n (%)	Inne, n (%)
MEDALIST (Reblozyl EMA)*					
LUS	153	2 (1)	13 (8)	12 (8)	3 (2)
PLA	76	0 (0)	8 (11)	9 (12)	2 (3)

\* data odcięcia 8 maj 2018 (Reblozyl EMA).

Odsetek chorych, którzy nie ukończyli 24 tyg. leczenia w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018) był zbliżony grupach luspaterceptu i placebo (OR=1,66 [95%CI: 0,71; 3,88], p=ns, RD=0,06 [95%CI: -0,03; 0,15], p=ns, NNH=na).

Odsetek chorych, którzy nie ukończyli 48 tyg. leczenia w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018) był istotnie statystycznie mniejszy w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (OR=0,18 [95%CI: 0,09; 0,36], p<0,00001, RD=-0,35 [95%CI: -0,47; -0,24], p<0,00001, NNH=na).

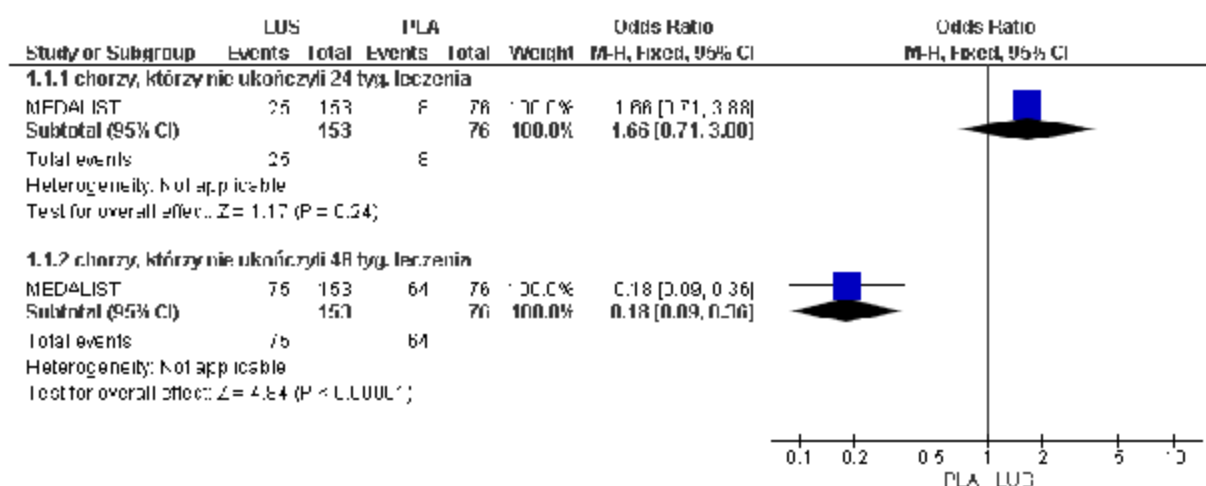
Odsetek chorych, którzy przerwali leczenie w badaniu MEDALIST był istotnie statystycznie mniejszy w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (data odcięcia 8 maja 2018: OR=0,10 [95%CI: 0,04, 0,25], p<0,00001, RD=-0,38 [95%CI: -0,48, -0,28], p<0,00001, NNH=na; data odcięcia 7 styczeń 2019: OR=0,01 [95%CI: 0,003, 0,23], p=0,003, RD=-0,31 [95%CI: -0,39, -0,24], p<0,00001, NNH=na); data odcięcia 1 lipiec 2019: OR=0,02 [95%CI: 0,005, 0,29], p=0,005, RD=-0,27 [95%CI: -0,34, -0,20], p<0,00001, NNH=na).

Odsetek chorych, którzy przerwali badanie MEDALIST (data odcięcia 8 maja 2018) był zbliżony w obu grupach.

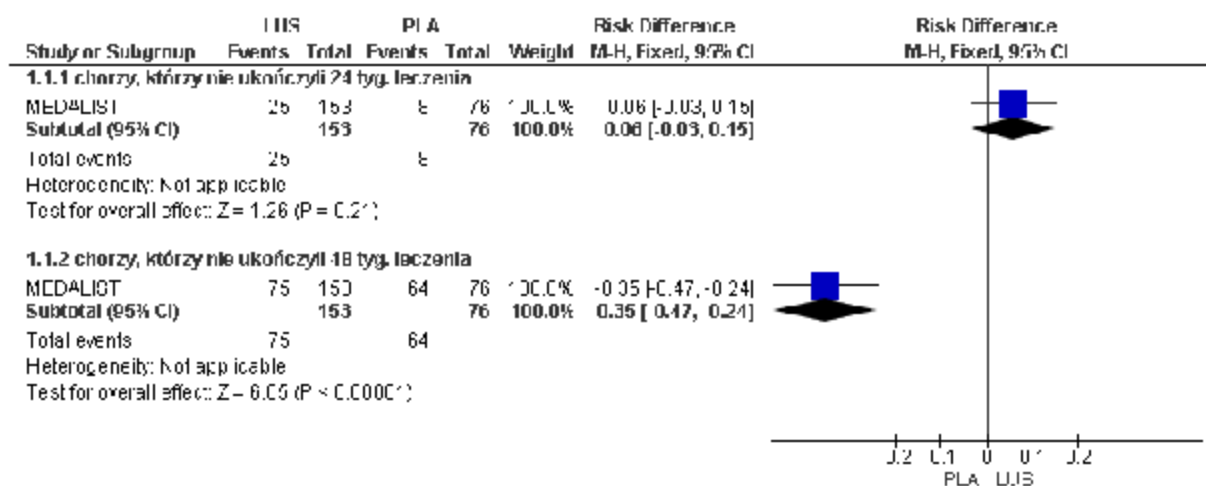
**Tab. 18. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu MEDALIST wg publikacji Fenaux 2020: LUS vs PLA.**

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> / N <sub>k</sub>	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia						
chorzy, którzy nie ukończyli 24 tyg. leczenia	153 /76	1,66 [0,71; 3,88]	ns	0,06 [-0,03; 0,15]	ns	na
chorzy, którzy nie ukończyli 48 tyg. leczenia	153 /76	0,18 [0,09; 0,36]	<0,00001	-0,35 [-0,47; -0,24]	<0,00001	na
Chorzy, którzy przerwali leczenie						
data odcięcia 8 maj 2018	153 /76	0,10 [0,04, 0,25]	<0,00001	-0,38 [-0,48, -0,28]	<0,00001	na
data odcięcia 7 styczeń 2019	153 /76	0,01 [0,003, 0,23]	0,003	-0,31 [-0,39, -0,24]	<0,00001	na
data odcięcia 1 lipiec 2019	153 /76	0,02 [0,005, 0,29]	0,005	-0,27 [-0,34, -0,20]	<0,00001	na
Chorzy, którzy przerwali badanie						
data odcięcia 8 maj 2018	153 /76	0,73 [0,38, 1,41]	ns	-0,05 [-0,17, 0,06]	ns	na

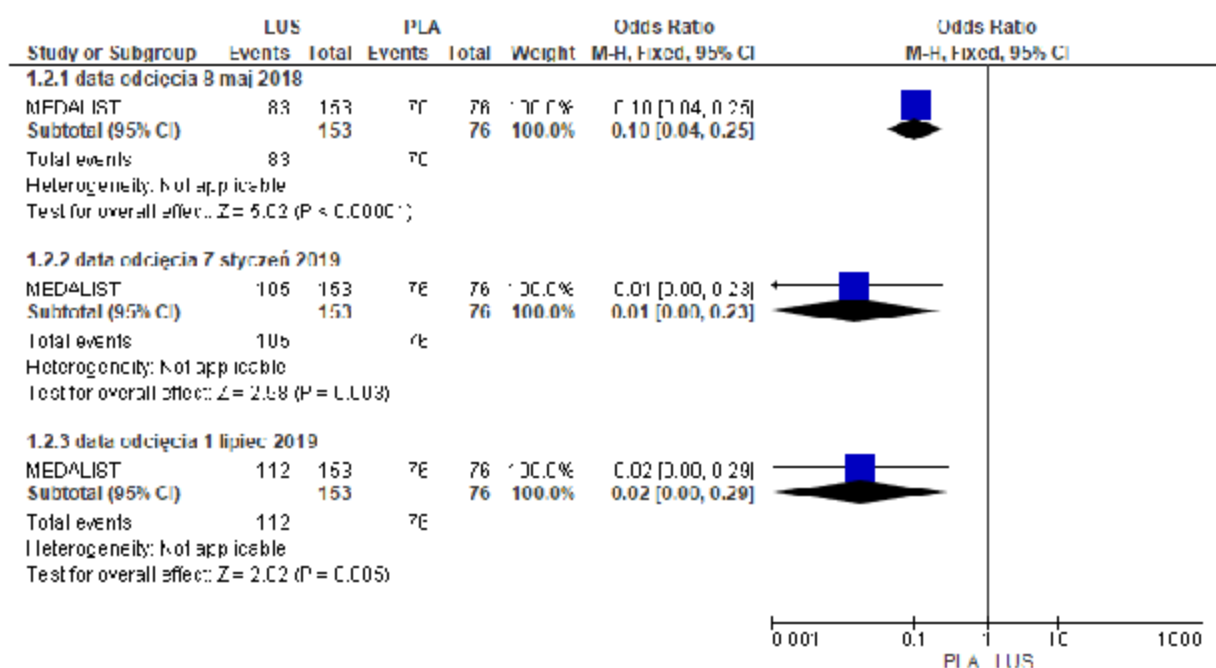
Ryc 5. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu MEDALIST (OR).



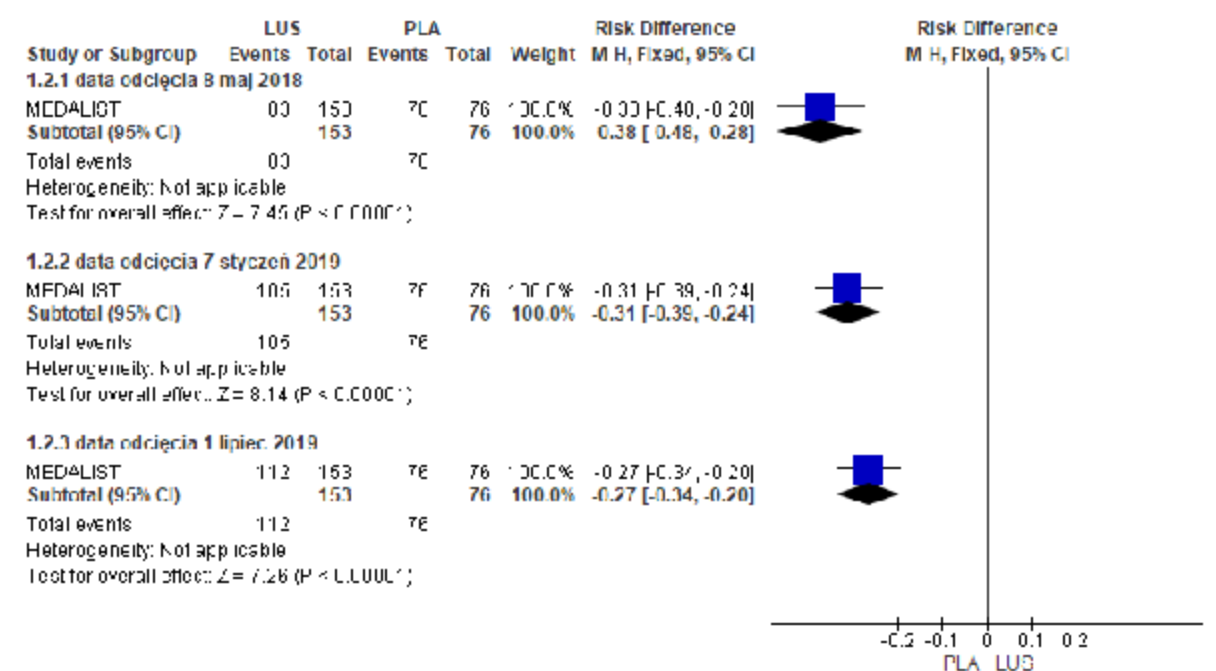
Ryc 6. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu MEDALIST (RD).



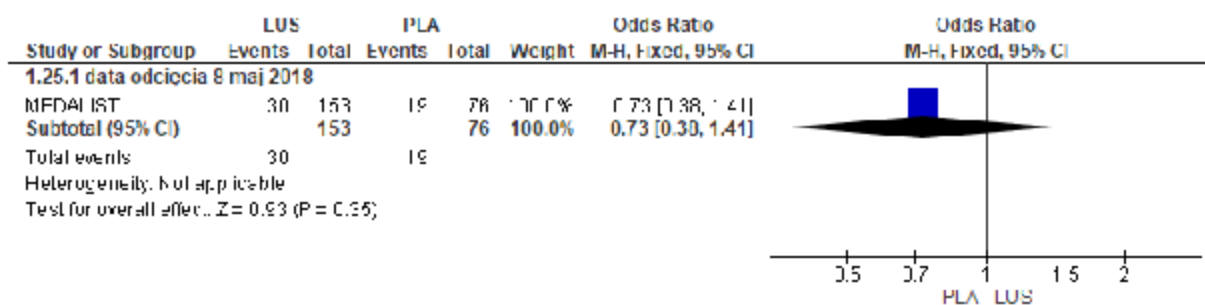
Ryc 7. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu MEDALIST (OR).



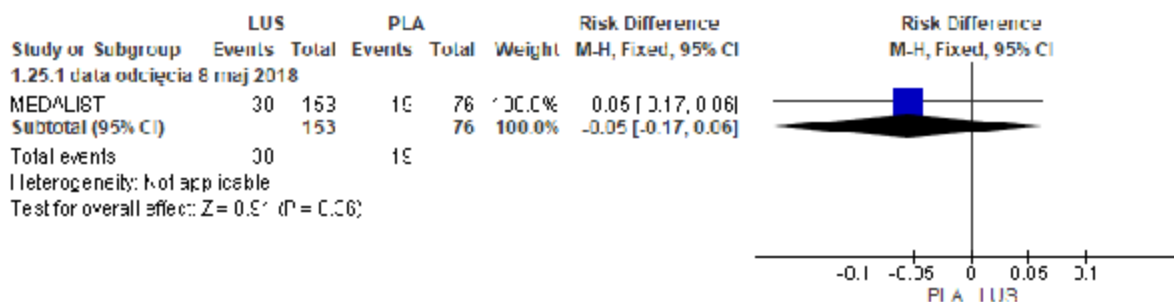
Ryc 8. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu MEDALIST (RD).



Ryc 9. Chorzy, którzy przerwali badanie MEDALIST (OR).



Ryc 10. Chorzy, którzy przerwali badanie MEDALIST (RD).



### 4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych

Poniżej przedstawiono listę badań klinicznych, które uzyskano w wyniku przeszukiwania rejestrów [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) oraz [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu) w celu odnalezienia badań randomizowanych zakończonych, ale nieopublikowanych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania luspaterceptu w docelowej populacji.

Wyszukiwanie prowadzono z datą odcięcia 21.04.2021 r. W wyszukiwaniu wykorzystano słowo kluczowe „luspatercept” oraz wbudowany filtr na badania ukończone. Przegląd przeprowadzono w bazie [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) uzyskano 6 trafień (w tym tylko 2 dotyczyły MDS) a w bazie [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu) 3 trafienia (wszystkie trzy dotyczyły MDS). Badania te nie dotyczą analizowanego problemu decyzyjnego i nie zostały włączone do analizy.

Odnalezione badania (2 trafienia w [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) oraz 2 trafienia w [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu)) w MDS dotyczą badania PACE-MDS i jego przedłużenia - wyniki zostały już opublikowane w 2017 r. (Platzbecker 2017). Badanie PACE-MDS jest interwencyjnym badaniem jednoramiennym mającym na celu ustalić właściwą dawkę LUS i zostało wykluczone z niniejszej analizy (patrz rozdz. 13.5).

1 trafienie w [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu) dotyczy badania MEDALIST (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003454-41/DE>), a więc badania już włączonego do analizy (brak jest na razie wyników z badania MEDALIST na stronie [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu)).

## 5 Analiza skuteczności klinicznej

Ocenę skuteczności przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego bezpośrednio porównującego luspatercept z placebo (MEDALIST: publikacja Fenaux 2020, doniesienia konferencyjne i dane wewnętrzne Wnioskodawcy).

W analizie skuteczności oceniono następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite,
- progresja do AML,
- poprawa HRQoL (zgodnie z oceną wg EORTC QLQ-C30),
- odpowiedź na leczenie, czyli niezależność od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (KKCz):
  - przez 8 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 (pierwszorzędowy punkt końcowy),
  - przez 12 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 (główny drugorzędowy punkt końcowy),
  - przez 12 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 48 (główny drugorzędowy punkt końcowy),
  - przez 8 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 48 lub w jakimkolwiek okresie badania,
  - przez 16 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24,
  - przez 16 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 48,
  - odsetek chorych z utrzymaną odpowiedzią,
  - odsetek chorych, którzy utracili odpowiedź,
- czas trwania odpowiedzi na leczenie:
  - czas trwania najdłuższej odpowiedzi,
  - łączny czas trwania niezależności od przetoczeń KKCz  $\geq 8$  tyg.,
- odpowiedź erytroidalna (HI-E, w tyg. 1-24 i 1-48):
  - odsetek chorych z odpowiedzią erytroidalną,
  - zmniejszenie zapotrzebowania na KKCz o  $\geq 4$  j. na 8 tyg.,
  - średni wzrost stężenia hemoglobiny o  $\geq 1,5$  g/dl,
- odpowiedź granulocytowa (HI-N, w tyg. 1-24 i 1-48):
- odpowiedź płytkowa (HI-P, w tyg. 1-24 i 1-48):
- zmniejszenie liczby przetaczanych jednostek KKCz:
  - zmiana liczby przetaczanych jednostek KKCz w odniesieniu do wartości początkowych w tyg. 9-24,
  - zmiana liczby przetaczanych jednostek KKCz w odniesieniu do wartości początkowych w tyg. 33-48,
  - zmniejszenie obciążenia przetoczeniami KKCz o  $\geq 50\%$  przez  $\geq 24$  tyg.,
- zmiana stężenia hemoglobiny:
  - średni wzrost stężenia hemoglobiny o  $\geq 1,0$  g/dl (w tyg. 1-24 i 1-48),
  - zmiany średniego stężenia Hb w czasie w odniesieniu do wartości początkowych,
- korzyść kliniczna:
  - odsetek chorych z korzyścią kliniczną,
  - czas trwania korzyści klinicznej,



- wzrost liczby granulocytów obojętnochłonnych,
- wzrost liczby płytek krwi,
- zmniejszenie/zmiana stężenia ferrytyny w surowicy.

Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT.

Dostępne daty odcięcia wyników to: 8 maj 2018 (publikacja i abstrakty; mediana [zakres] czasu leczenia 49 [6-114] tyg. w LUS i 24 [7-89] tyg. w PLA), 7 styczeń 2019 (doniesienia konferencyjne; mediana [zakres] czasu leczenia 50,9 [5,9-147,0] tyg. w LUS i 24,0 [7,4-103,0] tyg. w PLA) i 1 lipiec 2019 (doniesienia konferencyjne; mediana [zakres] czasu leczenia 50,9 [10,9-147,0] tyg. w LUS i 24,0 [7,4-103,0] tyg. w PLA).

## 5.1 Luspatercept vs placebo

Wyniki dotyczące skuteczności dla porównania bezpośredniego luspaterceptu z placebo na podstawie badania MEDALIST przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 19. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu MEDALIST: LUS vs PLA.

Punkt końcowy	Luspatercept, (N=153)	Placebo, (N=76)	LUS vs PLA, p
<b>Niezależność od przetoczeń KKCz (RBC-TI) - data odcięcia 8 maj 2018 (Fenaux 2020)</b>			
RBC-TI ≥8 tyg. (tyg. 1-24), n (%)	58 (38)	10 (13)	p<0,001
RBC-TI ≥12 tyg. (tyg. 1-24), n (%)	43 (28)	6 (8)	p<0,001
RBC-TI ≥12 tyg. (tyg. 1-48), n (%)	51 (33)	9 (12)	p<0,001
RBC-TI ≥16 tyg. (tyg. 1-24), n (%)	29 (19)	3 (4)	-
RBC-TI ≥16 tyg. (tyg. 1-48), n (%)	43 (28)	5 (7)	-
mediana długości trwania najdłuższej odpowiedzi <sup>^</sup> w tyg. 1-24, tyg. (95%CI)	30,6 (20,6-40,6)	13,6 (9,1-54,9)	-
odsetek chorych z utrzymaną odpowiedzią <sup>^^</sup> (chorzy cenzorowani), n (%) / N <sup>##</sup>	20 (34) / 58	2 (20) / 10	-
odsetek chorych, którzy utracili odpowiedź <sup>^^^</sup> , n (%) / N <sup>##</sup>	38 (66) / 58	8 (80) / 10	-
<b>Niezależność od przetoczeń KKCz (RBC-TI) - data odcięcia 7 styczeń 2019 (Fenaux 2019)</b>			
RBC-TI ≥8 tyg. (jakikolwiek okres badania), n (%)	72 (47)	12 (16)	-
mediana długości trwania najdłuższej odpowiedzi w tyg. 1-48, tyg. (95%CI)	30,6 (20,6-50,9)	18,6 (10,9-NE)	-
<b>Niezależność od przetoczeń KKCz (RBC-TI) - data odcięcia 1 lipca 2019 (Komrokji 2020)<sup>II</sup></b>			
RBC-TI ≥8 tyg. (tyg. 1-24), n (%) (ClinicalTrials) <sup>@</sup>	58 (38)	10 (13)	p<0,001

Punkt końcowy	Luspatercept, (N=153)	Placebo, (N=76)	LUS vs PLA, p
RBC-TI $\geq$ 8 tyg. (tyg. 1-48), n (%) (ClinicalTrials)®	69 (45)	12 (16)	p<0,0001
RBC-TI $\geq$ 12 tyg. (tyg. 1-24), n (%) (ClinicalTrials)®	43 (28)	6 (8)	p<0,001
RBC-TI $\geq$ 12 tyg. (tyg. 1-48), n (%) (ClinicalTrials)®	51 (33)	9 (12)	p<0,001
RBC-TI $\geq$ 8 tyg. (jakikolwiek okres badania), n (%) (Mufti 2020)	73 (48)	12 (16)	p<0,0001
łączny czas trwania RBC-TI $\geq$ 8 tyg. (jakikolwiek okres badania), tyg., mediana (95%CI) (Fenaux 2019 prezentacja)	79,9 (53,7-112,3)	21,0 (10,9-NE)	HR=0,485 [95%CI: 0,205; 1,149]
zmniejszenie obciążenia przetoczeniami KKCz o $\geq$ 50% przez $\geq$ 24 tyg.	77 (50)	11 (14)	p<0,0001
mediana długości trwania najdłuższej odpowiedzi w postaci redukcji przetoczeń KKCz o $\geq$ 50%, tyg.	131,6	NE <sup>III</sup>	-
mediana długości trwania najdłuższej odpowiedzi w tyg. 1-24, tyg. (95%CI) (ClinicalTrials)	30,6 (20,6-40,6)/58	13,6 (9,1-54,9)/10	HR=0,446 [95%CI: 0,196; 1,013] (ClinicalTrials)
mediana długości trwania najdłuższej odpowiedzi w tyg. 1-48, tyg. (95%CI) (ClinicalTrials)	30,6 (20,6-50,9)/69	18,6 (10,9-NE)/12	HR=0,784 [95%CI: 0,362; 1,699] (ClinicalTrials)
zmiana liczby przetaczanych jednostek czerwonych krwinek w odniesieniu do wartości początkowych w tyg. 9-24, j. średnia (95%CI)	-3,0 (-3,9; -2,1)	0,4 (-0,6; 1,4)	-
zmiana liczby przetaczanych jednostek czerwonych krwinek w odniesieniu do wartości początkowych w tyg. 33-48, j. średnia (95%CI)	-4,9 (-5,9; -3,9)	brak danych	-
<b>Jakość życia wg EORTC QLQ-C30 - data odcięcia 8 maj 2018 (Oliva 2020)</b>			
poprawa codziennego życia w wyniku wpływu obciążenia transfuzjami wg QOL-E, n/N (%)	41/106 (39)	11/51 (22)	-
pogorszenie codziennego życia w wyniku wpływu obciążenia transfuzjami wg QOL-E, n/N (%)	13/106 (12)	11/51 (22)	-
<b>Jakość życia wg EORTC QLQ-C30 - data odcięcia 1 lipca 2019 (ClinicalTrials)††,®</b>			

Punkt końcowy	Luspatercept, (N=153)	Placebo, (N=76)	LUS vs PLA, p
średnia zmiana w tyg. 25 w odniesieniu do wartości początkowych (ocena globalna), średnia (SD)/N	-1,8 (21,66)/ 111	0,5 (18,59)/ 53	-
średnia zmiana na koniec leczenia w odniesieniu do wartości początkowych (ocena globalna), średnia (SD)/N	-12,0 (25,86)/ 46	-3,4 (18,67)/ 27	-
<b>Przeżycie całkowite - data odcięcia 8 maj 2018 (Reblozyl EMA)</b>			
mediana OS [95%CI], mies.	mediana OS [95%CI], mies.	mediana OS [95%CI], mies.	mediana OS [95%CI], mies.
<b>Przeżycie całkowite - data odcięcia 1 lipca 2019 (ClinicalTrials)</b>			
mediana OS [95%CI], mies.	mediana OS [95%CI], mies.	mediana OS [95%CI], mies.	mediana OS [95%CI], mies.
<b>Czas do progresji - data odcięcia 8 maj 2018 (Reblozyl EMA)</b>			
mediana czasu do progresji do AML [95%CI], mies.	mediana czasu do progresji do AML [95%CI], mies.	mediana czasu do progresji do AML [95%CI], mies.	mediana czasu do progresji do AML [95%CI], mies.
<b>Odpowiedź erytroidalna (HI-E) w tyg. 1-24* - data odcięcia 8 maj 2018 (Fenaux 2020)</b>			
odsetek chorych z odpowiedzią erytroidalną, n (%)	81 (53)	9 (12)	p<0,0001***
zmniejszenie zapotrzebowania na KKCz o ≥4 j. na 8 tyg., n/N (%)**	52/107 (49)	8/56 (14)	-
średni wzrost stężenia hemoglobiny o ≥1,5 g/dl***	29/46 (63)	1/20 (5)	-
<b>Odpowiedź erytroidalna (HI-E) w tyg. 1-48* - data odcięcia 8 maj 2018 (Fenaux 2020)</b>			
odsetek chorych z odpowiedzią erytroidalną, n (%)	90 (59)	13 (17)	p<0,0001***
zmniejszenie zapotrzebowania na KKCz o ≥4 j. na 8 tyg.**	58/107 (54)	12/56 (21)	-
średni wzrost stężenia hemoglobiny o ≥1,5 g/dl***	32/46 (70)	1/20 (5)	-
<b>Odpowiedź erytroidalna (HI-E) w tyg. 1-24 - data odcięcia 1 lipca 2019 (Komrokji 2020)</b>			
odsetek chorych z większą odpowiedzią erytroidalną wg kryteriów IWG 2018, n/N (%)	38/127 (30)	5/65 (8)	p=0,0005
odsetek chorych z odpowiedzią erytroidalną, n (%) (ClinicalTrials)@	81 (53)	9 (12)	p<0,0001
<b>Odpowiedź erytroidalna (HI-E) w tyg. 1-48 - data odcięcia 1 lipca 2019 (ClinicalTrials)</b>			

Punkt końcowy	Luspatercept, (N=153)	Placebo, (N=76)	LUS vs PLA, p
odsetek chorych z odpowiedzią erytroidalną, n (%) <sup>@</sup>	90 (59)	13 (17)	p<0,0001
<b>Odpowiedź granucytowa (HI-N) - data odcięcia 8 maj 2018 (Garcia-Manero 2019)</b>			
w tyg. 1-24, n/N~ (%)	2/15 (13)	0/10 (0)	-
w tyg. 1-48, n/N~ (%)	3/15 (20)	1/10 (10)	-
<b>Odpowiedź granucytowa (HI-N) - data odcięcia 1 lipca 2019 (Mufti 2020)</b>			
w tyg. 1-24, n/N (%) <sup>@(ClinicalTrials)</sup>	2/15 (13)	0/10 (0)	ns
w tyg. 1-48, n/N (%) <sup>@</sup>	3/15 (20)	1/10 (10)	ns
<b>Odpowiedź płytkowa (HI-P) - data odcięcia 8 maj 2018 (Garcia-Manero 2019)</b>			
w tyg. 1-24, n/N~~ (%)	4/8 (50)	2/6 (33)	-
w tyg. 1-48, n/N~~ (%)	5/8 (62)	2/6 (33)	-
<b>Odpowiedź płytkowa (HI-P) - data odcięcia 1 lipca 2019 (Mufti 2020)</b>			
w tyg. 1-24, n/N (%) <sup>@(ClinicalTrials)</sup>	4/8 (50)	2/6 (33)	ns
w tyg. 1-48, n/N (%) <sup>@</sup>	5/8 (62)	2/6 (33)	ns
<b>Korzyść kliniczna† - data odcięcia 8 maj 2018<sup>@@</sup> (Platzbecker 2020)</b>			
odsetek chorych z korzyścią kliniczną, n (%)	89 (58)	16 (21)	< 0,0001
<b>Korzyść kliniczna† - data odcięcia 7 styczeń 2019 (Fenaux 2019)</b>			
czas trwania korzyści klinicznej u chorych z odpowiedzią, tyg., mediana	83,6, N=97	26,8, N=20	-
<b>Korzyść kliniczna†† - data odcięcia 1 lipca 2019 (Mufti 2020)</b>			
odsetek chorych z korzyścią kliniczną, n (%)	98 (64)	20 (26)	-
czas trwania korzyści klinicznej, tyg., mediana (zakres) (Fenaux 2019 prezentacja)	92,3 (8-172)	26,8 (8-103)	-
<b>Średni wzrost stężenia hemoglobiny o <math>\geq 1,0</math> g/dl<sup>#</sup> - data odcięcia 8 maj 2018 (Fenaux 2020)</b>			
w tyg. 1-24, n (%)	54 (35)	6 (8)	-
w tyg. 1-48, n (%)	63 (41)	8 (11)	-
<b>Średni wzrost stężenia hemoglobiny o <math>\geq 1,0</math> g/dl<sup>#</sup> - data odcięcia 1 lipca 2019 (ClinicalTrials)</b>			
w tyg. 1-24, n (%) <sup>@</sup>	54 (35)	6 (8)	p<0,0001

Punkt końcowy	Luspatercept, (N=153)	Placebo, (N=76)	LUS vs PLA, p
w tyg. 1-48, n (%) <sup>@</sup>	63 (41)	8 (11)	p<0,0001
<b>Zmiana średniego stężenia ferrytyny w surowicy w odniesieniu do wartości początkowych - data odcięcia 8 maj 2018 (Fenaux 2020)</b>			
uśredniony wynik z tyg. 9-24, średnia LS (SE), µg/l; N	-2,7 (54,05); 148	226 (68,02); 74	LSMD (SE) [95%CI] = -229,1 (74,43) [-375,8, -82,4]
uśredniony wynik z tyg. 33-48, średnia LS (SE), µg/l; N	-72,0 (74,76); 89	247,4 (140,96); 16	LSMD (SE) [95%CI] = -319,5 (144,57) [-606,3, -32,7]
<b>Zmiana średniego stężenia ferrytyny w surowicy w odniesieniu do wartości początkowych - data odcięcia 1 lipca 2019 (Komrokji 2020/ClinicalTrials)</b>			
uśredniony wynik z tyg. 9-24, średnia LS, µg/l; N	-2,7 (54,05); 148	226 (68,02); 74	LSMD (SE) [95%CI] = -229,1 (74,43) [-375,8, -82,4], p=0,0024
uśredniony wynik z tyg. 33-48, średnia LS, µg/l; N	-72,0 (74,76); 89	247,4 (140,96); 16	LSMD (SE) [95%CI] = -319,5 (144,57) [-606,3, -32,7], p=0,0294
<b>Wzrost liczby granulocytów obojętnochłonnych - data odcięcia 8 maj 2018 (Garcia-Manero 2019 plakat)</b>			
odsetek chorych ze średnim bezwzględny wzrostem liczby granulocytów obojętnochłonnych $\geq 0,5 \times 10^9/l$ , n (%) <sup>****</sup>	124 (81)	39 (51)	-
<b>Wzrost liczby płytek krwi - data odcięcia 8 maj 2018 (Garcia-Manero 2019 plakat)</b>			
odsetek chorych ze średnim bezwzględny wzrostem liczby płytek krwi $\geq 30 \times 10^9/l$ , n (%) <sup>****</sup>	108 (71)	32 (42)	-

95%CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); EORTC QLQ-C30 - *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*; HI-E - odpowiedź czerwonokrwinkowa (ang. *hematological improvement-erythroid*); HI-N - odpowiedź granulocytowa (ang. *hematological improvement-neutrophils*); HI-P - odpowiedź płytkowa (ang. *hematological improvement-platelets*); LS - metoda najmniejszych kwadratów (ang. *least squares*); LSMD - różnica w średnich otrzymanych metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean difference*); NE - nie do oszacowania (ang. *not evaluable*); p - poziom istotności statystycznej; SE - błąd standardowy (ang. *standard error*); ^ czas trwania najdłuższego pojedynczego epizodu niezależności od przetoczeń KKCz  $\geq 8$  tygodni u osób z odpowiedzią wg pierwszorzędnego PK (tj. z TI  $\geq 8$  tyg. w tyg. 1-24); ^^ chorzy cenzorowani - pacjentów, którzy w momencie analizy zachowali niezależność od przetoczeń KKCz, cenzurowano; ^^^ pacjenci, którzy utracili odpowiedź, to chorzy, którzy otrzymali przetoczenie KKCz po okresie niezależności od przetoczeń KKCz; \* odpowiedź erytroidalna wg kryteriów IWG 2006 (utrzymująca się min 8 tyg.): u pacjentów z początkowym obciążeniem przetoczeniami  $\geq 4$  j./8 tyg. zmniejszenie przetoczeń KKCz o  $\geq 4$  j./8 tyg., a u pacjentów z początkowym obciążeniem przetoczeniami  $< 4$  j./8 tyg. średni wzrost hemoglobiny o co najmniej 1,5 g/dl; \*\* analiza została oparta na liczbie pacjentów z początkowym

obciążeniem przetoczeniami krwinek czerwonych wynoszącym  $\geq 4$  j./8 tyg.; \*\*\* analiza została oparta na liczbie pacjentów z początkowym obciążeniem przetoczeniami krwinek czerwonych wynoszącym  $< 4$  j./8 tyg.; # analizę oparto na odsetku pacjentów ze wzrostem w stosunku do wartości początkowej o  $\geq 1$  g/dl ( $> 14$  dni po ostatnim przetoczeniu KKCz lub w ciągu 3 dni przed kolejnym przetoczeniem KKCz), która utrzymywała się w ciągu okresu kolejnych 56-dni przy braku przetoczeń KKCz; \*\* obliczono w oparciu o pozostałe dane; \*\*\* Feanux ASH; ~ liczba chorych ocenianych pod kątem HI-N (tj. z początkową liczbą granulocytów obojętnochłonnych  $< 1 \times 10^9/L$ ); ~~~ liczba chorych ocenianych pod kątem HI-P (tj. z początkową liczbą płytek krwi  $< 100 \times 10^9/L$ ); ~~~~ mediana czasu trwania najdłuższego okresu niezależności od przetoczeń KKCz  $\geq 8$  tyg. w tygodniach 1-48;  $\Pi$  w tygodniach 1-24 średnia liczba wizyt związanych z przetoczeniami wyniosła 5,9 vs 9,5 dla LUS vs PLA; ryzyko nawrotu wizyt związanych z przetoczeniami w tygodniach 1-24 dla luspaterceptu w porównaniu z placebo wyniosło 0,699 [95% CI 0,597; 0,819];  $p < 0,0001$ ; średnia liczba (średnia LS) przetoczonych jednostek KKCz/48 tygodni podczas tygodni 1-48 wyniosła 22,89 (23,28) w LUS vs 35,98 (35,20) w PLA (LSMD -11,92 [95% CI: -15,55; -8,28];  $p < 0,0001$ ); średnia liczba (średnia LS) przetoczeń KKCz w ciągu 48 tygodni wyniosła 12,95 (13,14) w LUS vs 19,54 (19,15) w PLA (LSMD -6,00 [95%CI: -8,16; -3,85];  $p < 0,0001$ );  $\text{III}$  nie do oszacowania ze względu na pacjentów przerywających leczenie;  $\text{IIII}$  przez  $\geq 56$  kolejnych dni, w porównaniu z wartością początkową;  $\dagger$  korzyść kliniczna - osiągnięcie niezależności od przetoczeń KKCz  $\geq 8$  tyg. i/lub zmodyfikowanej odpowiedzi HI-E zgodnie z kryteriami Międzynarodowej Grupy Roboczej 2006; całkowity czas trwania korzyści klinicznej - czas od osiągnięcia korzyści klinicznej do przerwania leczenia z powodu utraty korzyści, zdarzeń niepożądanych lub innych przyczyn;  $\ddagger$  zdefiniowana jako osiągnięcie niezależności od przetoczeń KKCz  $\geq 8$  tygodni i/lub mHI E według kryteriów IWG 2006 w całym okresie leczenia; czas trwania korzyści klinicznej definiuje się jako czas od początku odpowiedzi (niezależność od przetoczeń KKCz  $\geq 8$  tygodni i/lub mHI E) do końca leczenia;  $\text{†††}$  populacja podlegająca ocenie obejmowała wszystkich uczestników populacji ITT, którzy ukończyli ocenę EORTC QLQ-C30 na początku badania i co najmniej na 1 wizycie po rozpoczęciu badania (całkowita liczebność populacji, u której oceniono jakość życia wyniosła 149 w LUS i 76 w PLA);  $\text{④}$  brak danych odnośnie daty odcięcia przy tych punktach końcowych, jednak założono, że dotyczą daty odcięcia 1 lipca 2019, ponieważ dla punktów końcowych oceny skuteczności i bezpieczeństwa, w których podano datę odcięcia w ClinicalTrials (tj. punkty, dla których ta data odcięcia wpływa na wyniki), jest nią 1 lipca 2019 r.;  $\text{④④}$  brak danych odnośnie daty odcięcia dla jakiegokolwiek punktu końcowego w danym abstrakcie - założono, że dotyczy najkrótszego, opublikowanego w postaci pełnotekstowej, okresu obserwacji.

## 5.1.1 Niezależność od przetoczeń KKCz

Pierwszorzędowy punkt końcowy oceny skuteczności to odpowiedź na leczenie w postaci niezależności od przetoczeń KKCz zdefiniowanej jako brak przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych przez 8 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24. Z kolei niezależność od przetoczeń KKCz przez 12 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 oraz niezależność od przetoczeń KKCz przez 12 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 48 to główne drugorzędowe punkty końcowe badania MEDALIST.

### 5.1.1.1 Data odcięcia 8 maj 2018

W badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018) obserwowano istotnie statystycznie większe odsetki chorych z odpowiedzią na leczenie w postaci niezależności od przetoczeń KKCz zdefiniowanej jako brak przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych przez 8 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 (pierwszorzędowy punkt końcowy) w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (38% vs 13%). Uzyskano następujące wyniki: OR=4,03 [95%CI: 1,92; 8,45],  $p=0,0002$ , RD=0,25 [95%CI: 0,14; 0,36],  $p < 0,00001$ , NNT=5 [95%CI: 3; 8].

W badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018) obserwowano również istotnie statystycznie większe odsetki chorych z niezależnością od przetoczeń KKCz przez 12 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 oraz w tygodniach od 1 do 48 (główne drugorzędowe punkty końcowe) w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (odpowiednio 28% vs 8%, OR=4,56 [95%CI:

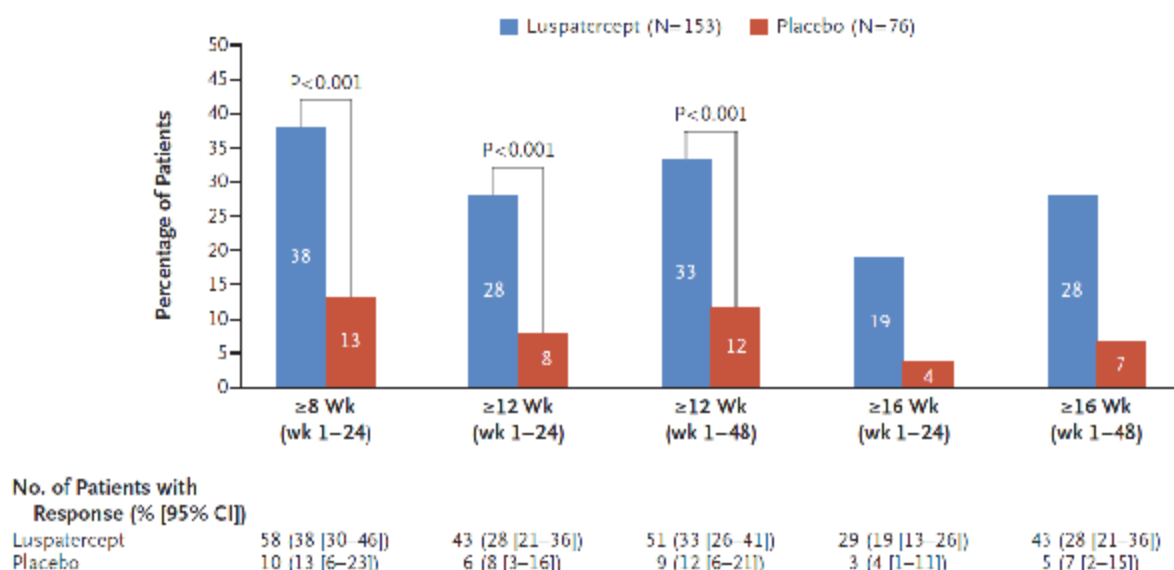
1,84; 11,28],  $p=0,001$ ,  $RD=0,20$  [95%CI: 0,11; 0,30],  $p<0,0001$ ,  $NNT=5$  [95%CI: 4; 10] oraz 33% vs 12%,  $OR=3,72$  [95%CI: 1,72; 8,06],  $p=0,0009$ ,  $RD=0,21$  [95%CI: 0,11; 0,32],  $p<0,0001$ ,  $NNT=5$  [95%CI: 4; 10]).

Ponadto w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018) obserwowano istotnie statystycznie większe odsetki chorych z niezależnością od przetoczeń KKCz przez 16 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 oraz w tygodniach od 1 do 48 w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (odpowiednio 19% vs 4%,  $OR=5,69$  [95%CI: 1,67; 19,34],  $p=0,005$ ,  $RD=0,15$  [95%CI: 0,07; 0,23],  $p<0,0001$ ,  $NNT=7$  [95%CI: 5; 14] oraz 28% vs 7%,  $OR=5,55$  [95%CI: 2,10; 14,69],  $p=0,0006$ ,  $RD=0,22$  [95%CI: 0,12; 0,31],  $p<0,00001$ ,  $NNT=5$  [95%CI: 4; 9]).

Wyniki w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie w postaci niezależności od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych przedstawiono w postaci graficznej na poniższym wykresie (patrz Ryc 8).

W badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018) obserwowano istotnie statystycznie większe w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo odsetki chorych z utrzymaną odpowiedzią oraz chorych, którzy utracili odpowiedź (odpowiednio 34% vs 20%,  $OR=5,56$  [95%CI: 1,27; 24,47],  $p=0,02$ ,  $RD=0,10$  [95%CI: 0,04; 0,17],  $p=0,001$ ,  $NNT=10$  [95%CI: 6; 26] oraz 66% vs 80%,  $OR=2,81$  [95%CI: 1,24; 6,37],  $p=0,01$ ,  $RD=0,14$  [95%CI: 0,05; 0,24],  $p=0,004$ ,  $NNT=7$  [95%CI: 5; 22]).

**Ryc 11. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Niezależność od przetoczeń KKCz (odsetki) (Fenaux 2020).**



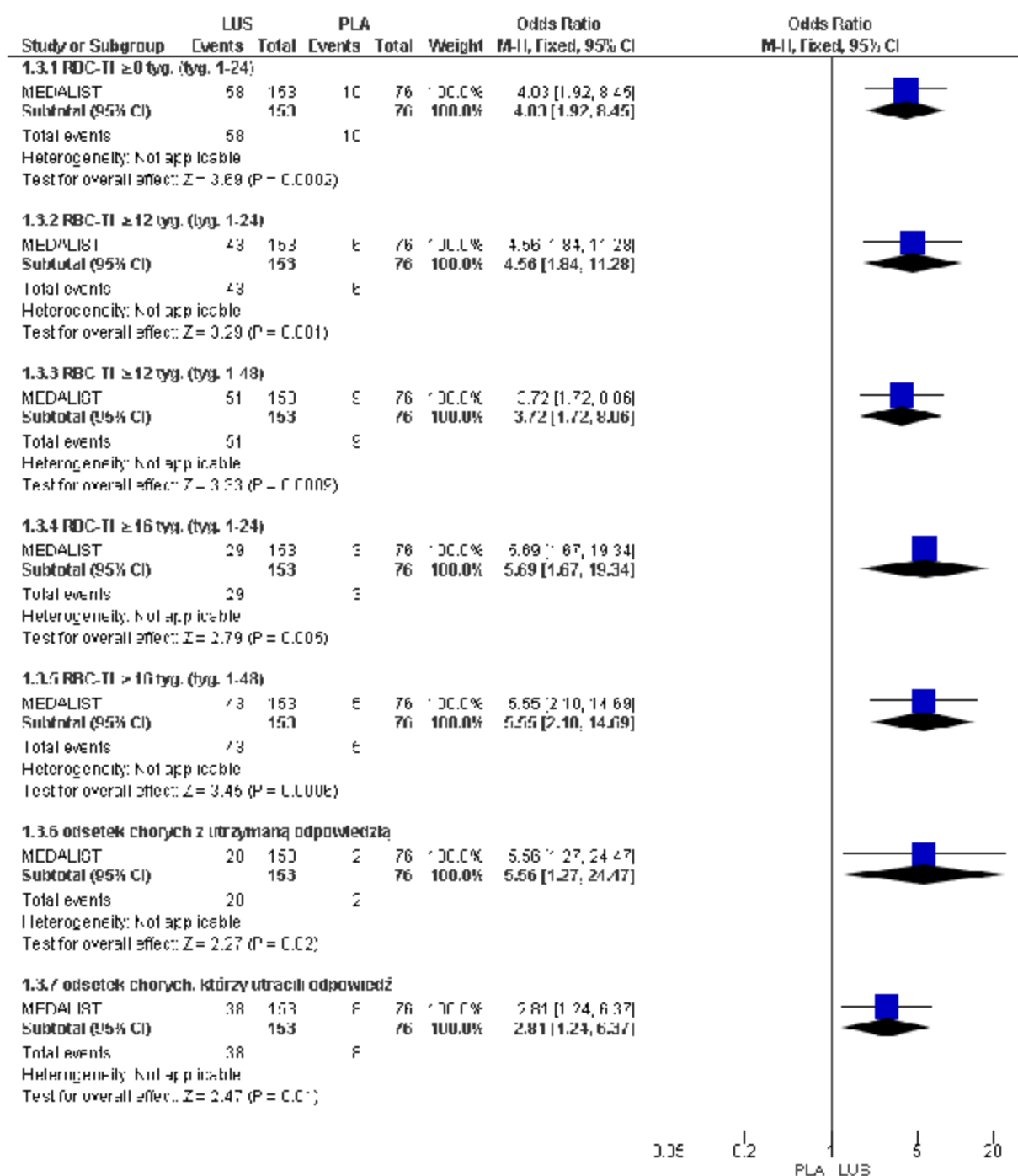
**Tab. 20. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Niezależność od przetoczeń KKCz (RBC-TI).**

Punkt końcowy	ni/ (%) / nk (%)	Ni/N k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
RBC-TI $\geq$ 8 tyg. (tyg. 1-24)	58 (38) / 10 (13)	153 / 76	4,03 [1,92; 8,45]	0,0002	0,25 [0,14; 0,36]	<0,00001	5 [3; 8]
RBC-TI $\geq$ 12 tyg. (tyg. 1-24)	43 (28) / 6 (8)	153 / 76	4,56 [1,84; 11,28]	0,001	0,20 [0,11; 0,30]	<0,0001	5 [4; 10]
RBC-TI $\geq$ 12 tyg. (tyg. 1-48)	51 (33) / 9 (12)	153 / 76	3,72 [1,72; 8,06]	0,0009	0,21 [0,11; 0,32]	<0,0001	5 [4; 10]
RBC-TI $\geq$ 16 tyg. (tyg. 1-24)	29 (19) / 3 (4)	153 / 76	5,69 [1,67; 19,34]	0,005	0,15 [0,07; 0,23]	<0,0001	7 [5; 14]
RBC-TI $\geq$ 16 tyg. (tyg. 1-48)	43 (28) / 5 (7)	153 / 76	5,55 [2,10; 14,69]	0,0006	0,22 [0,12; 0,31]	<0,00001	5 [4; 9]
odsetek chorych z utrzymaną odpowiedzią	20 (34) / 2 (20)	58 / 10	5,56 [1,27; 24,47]	0,02	0,10 [0,04; 0,17]	0,001	10 [6; 26]
odsetek chorych, którzy utracili odpowieź*	38 (66) / 8 (80)	58 / 10	2,81 [1,24; 6,37]	0,01	0,14 [0,05; 0,24]	0,004	7 [5; 22]

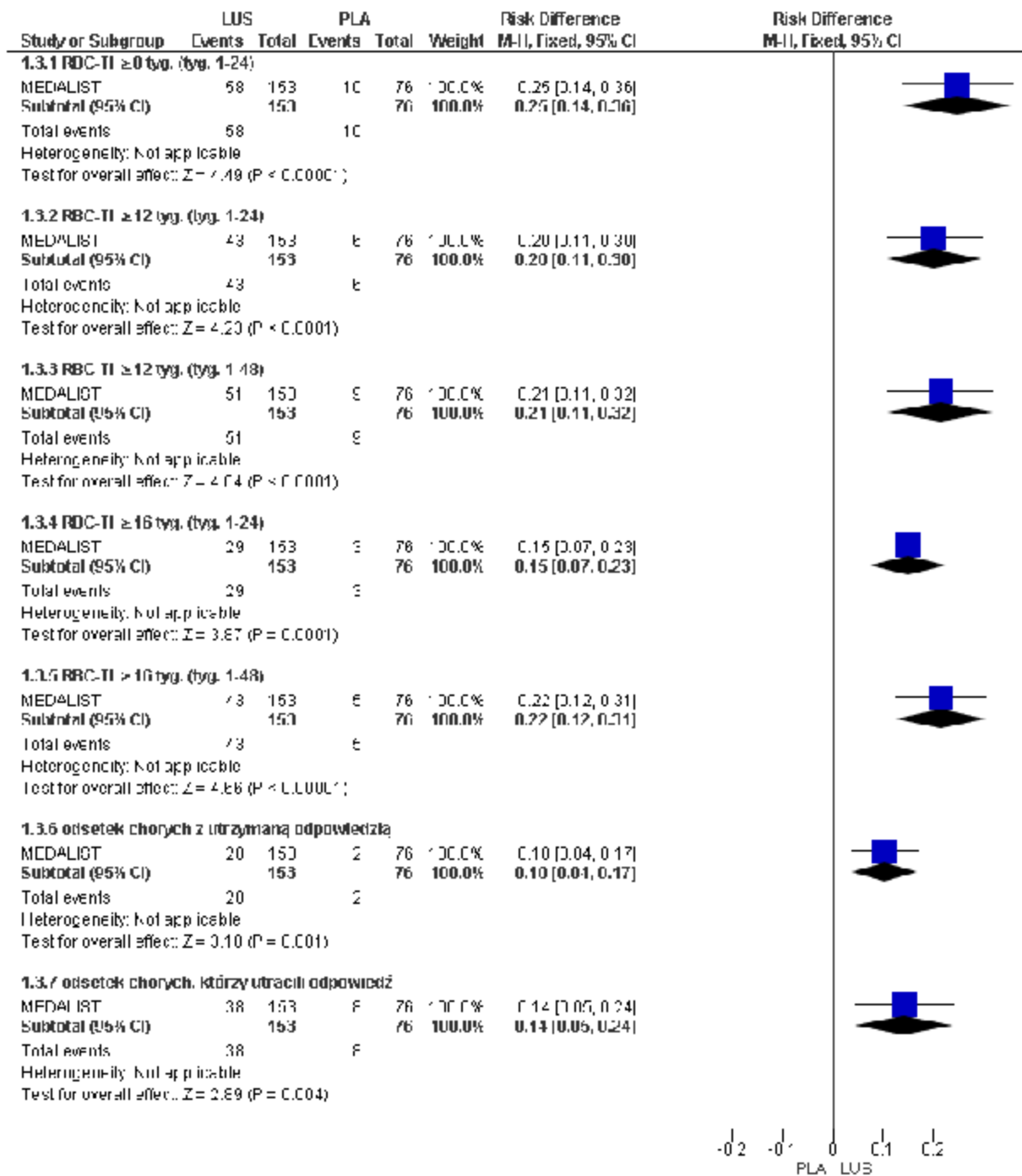
\* chorzy, którzy otrzymali przetoczenie czerwonych krwinek po okresie niezależności od przetoczeń KKCz.



Ryc. 12. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Niezależność od przetoczeń KKCz (OR).



Ryc 13. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Niezależność od przetoczeń KKCz(RD).

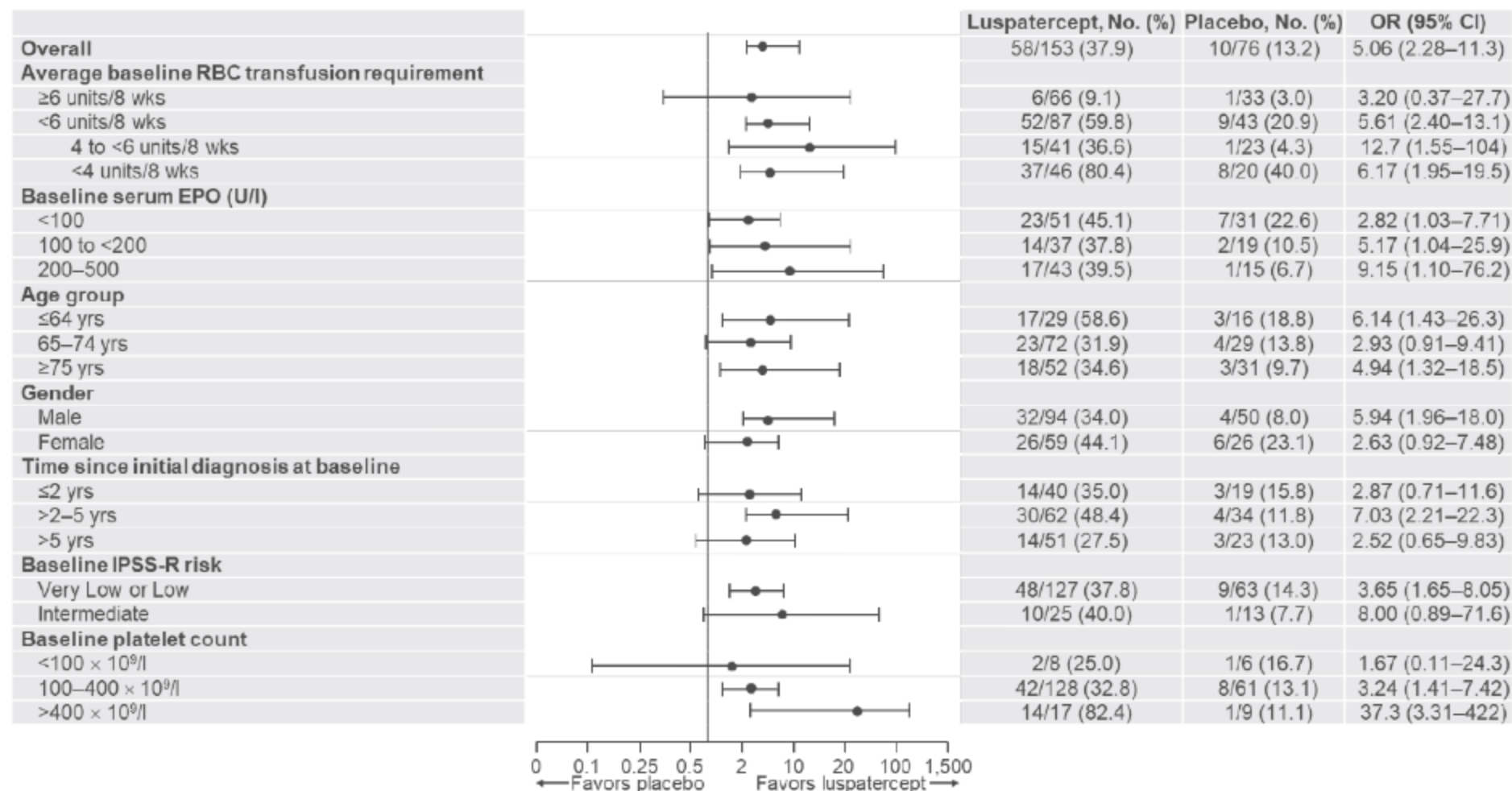


#### 5.1.1.1 Analiza w podgrupach dla pierwszorzędownego PK

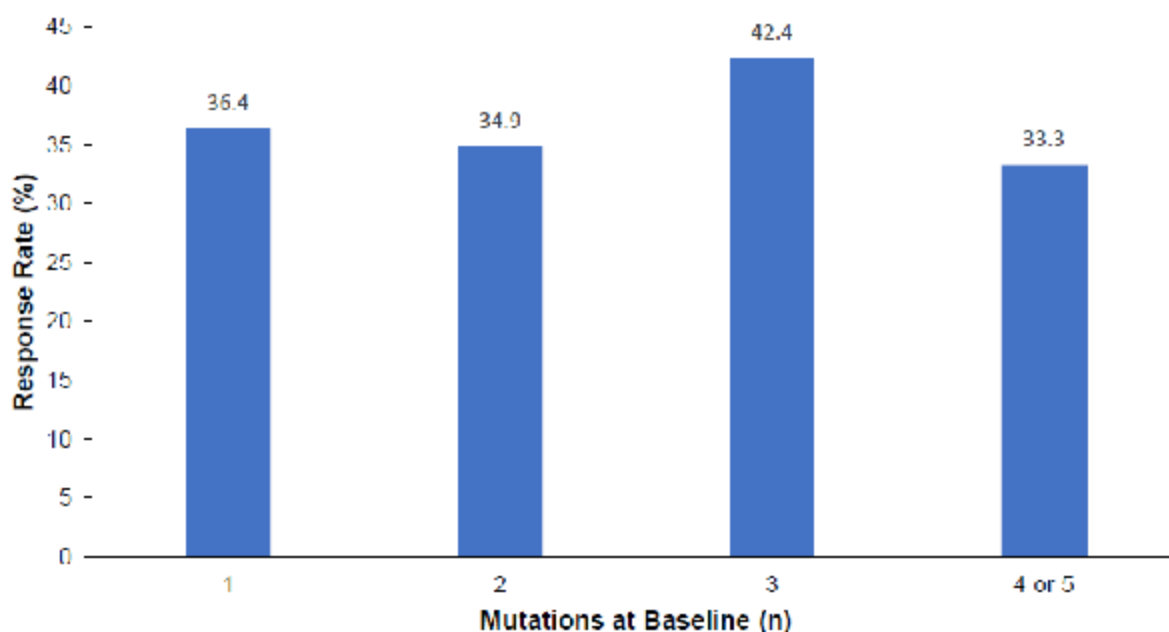
Na poniższym wykresie (Ryc 14) przedstawiono wyniki dla niezależności od przetoczeń czerwonych krwinek przez 8 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 w podgrupach chorych z różną charakterystyką początkową (wykonane jako analiza eksploracyjna). Wyniki wskazują na korzyść kliniczną (w przeważającej części przypadków istotną statystycznie) luspaterceptu niezależnie od subpopulacji.

Ponadto, w badaniu MEDALIST wykazano, że odsetki pacjentów z odpowiedzią (dotyczy pierwszorzędnego punktu końcowego) były podobne niezależnie od obciążenia allelicznego SF3B1 i liczby całkowitej podstawowych mutacji somatycznych. W grupie luspaterceptu niezależność od przetoczeń przez 8 tygodni lub dłużej w tyg. 1-24 obserwowano odpowiednio u 36%, 35%, 42% i 33% pacjentów, którzy mieli jedną mutację wyjściową, dwie mutacje, trzy mutacje oraz cztery lub pięć mutacji - patrz Ryc 15.

Ryc 14. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Niezależność od przetoczeń KKCz  $\geq 8$  tyg. (tyg. 1-24) w podgrupach chorych z różną charakterystyką początkową (Fenaux 2020).



Ryc 15. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Wyjściowa liczba mutacji u pacjentów otrzymujących luspatercept, którzy osiągnęli pierwszorzędkowy punkt końcowy (Fenaux 2020).



#### 5.1.1.1.2 Długość trwania odpowiedzi (DoR)

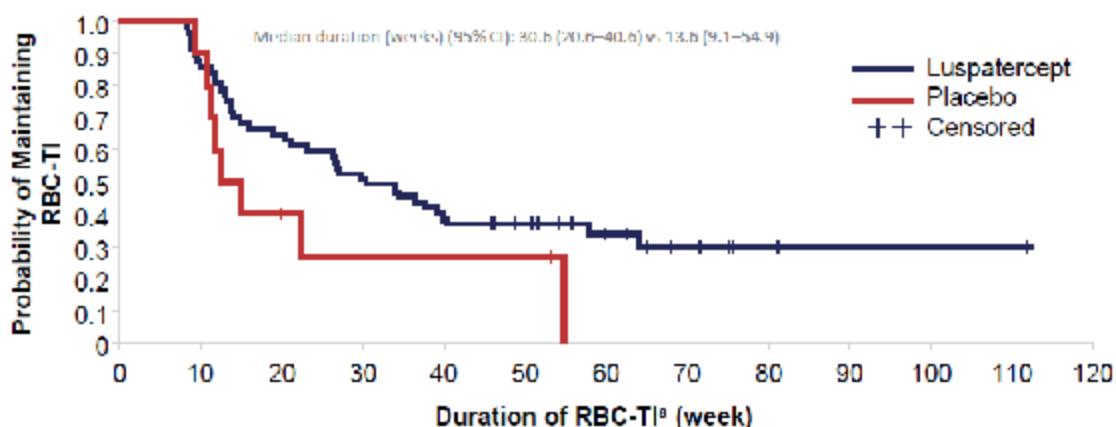
Zgodnie z wynikami badania MEDALIST z daty odcięcia 8 maj 2018 mediana czasu trwania najdłuższego pojedynczego okresu niezależności od przetoczeń KKCz (u pacjentów, którzy osiągnęli pierwszorzędkowy punkt końcowy) w tyg. 1-24 wyniosła 30,6 [95%CI: 20,6; 40,6] tygodnia w grupie luspatercept i 13,6 [95%CI: 9,1; 54,9] tygodnia w grupie placebo. Ponadto odpowiedź u 22 pacjentów (14%) w grupie luspaterceptu (niezależność od przetoczeń KKCz przez  $\geq 8$  tygodni, przy kryterium spełnianym w tygodniach od 1 do 24) utrzymała się przez 1 rok (Fenaux 2020).

Tab. 21. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Długość trwania najdłuższej odpowiedzi.

Punkt końcowy	Ni/Nk	LUS, mediana [95%CI], tyg.	PLA, mediana [95%CI], tyg.	HR [95% CI]	P
długość trwania najdłuższej odpowiedzi* w tyg. 1-24	153/76	30,6 [20,6; 40,6]	13,6 [9,1; 54,9]	bd	bd

\* czas trwania najdłuższego o pojedynczego epizodu niezależności od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych  $\geq 8$  tygodni u osób z odpowiedzią wg pierwszorzędkowego PK (tj. z T1  $\geq 8$  tyg. w tyg. 1-24).

Ryc 16. Czas trwania odpowiedzi tj niezależności od przetoczeń KKCz (RBC-TI) u osób odpowiadających na pierwszorzędkowy punkt końcowy (Fenaux 2018 prezentacja).



Number of patients														
Luspatercept	58	49	37	29	22	18	10	6	3	2	1	1	0	
Placebo	10	9	3	2	2	2	0							

a we wskazanym okresie leczenia; pacjenci, którzy utrzymali niezależność od przetoczeń KKCz w momencie analizy zostali cenzurowani.

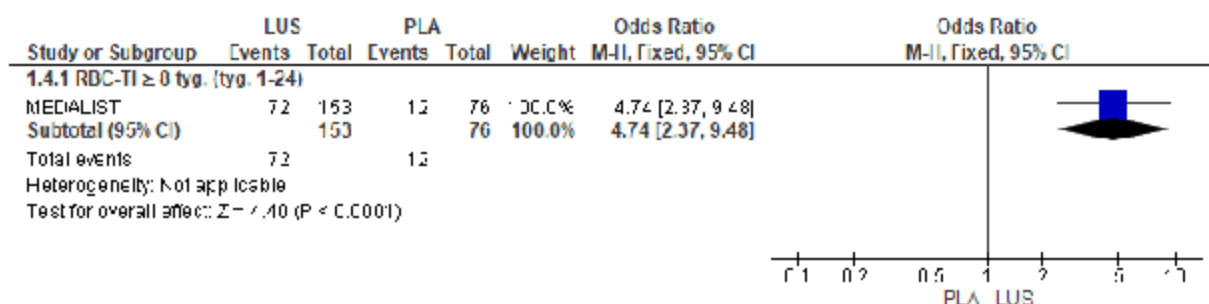
### 5.1.1.2 Data odcięcia 7 styczeń 2019

W badaniu MEDALIST (data odcięcia 7 styczeń 2019) obserwowano istotnie statystycznie większe odsetki chorych z odpowiedzią na leczenie w postaci niezależności od przetoczeń zdefiniowanej jako brak przetoczeń czerwonych krwinek przez 8 tygodni lub dłużej w jakimkolwiek okresie badania w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (47% vs 16%). Uzyskano następujące wyniki: OR=4,74 [95%CI: 2,37; 9,48],  $p < 0,0001$ , RD=0,31 [95%CI: 0,20; 0,43],  $p < 0,00001$ , NNT=4 [95%CI: 3; 6].

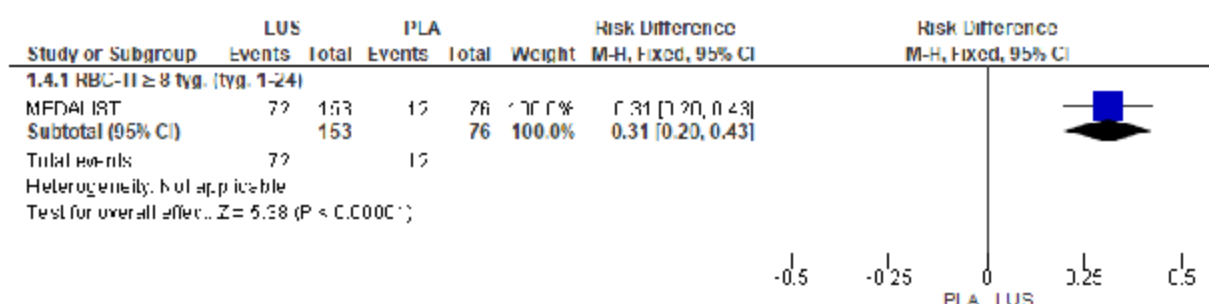
Tab. 22. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 7 styczeń 2019): LUS vs PLA. Niezależność od przetoczeń KKCz (RBC-TI).

Punkt końcowy	ni/(%)/nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
RBC-TI $\geq$ 8 tyg. (jakikolwiek okres badania)	72 (47)/12 (16)	153/76	4,74 [2,37; 9,48]	$< 0,0001$	0,31 [0,20; 0,43]	$< 0,00001$	4 [3; 6]

Ryc 17. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 7 styczeń 2019): LUS vs PLA. Niezależność od przetoczeń (OR).



Ryc 18. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 7 styczeń 2019): LUS vs PLA. Niezależność od przetoczeń (RD).



### 5.1.1.2.1 Długość trwania odpowiedzi (DoR)

Zgodnie z wynikami badania MEDALIST z daty odcięcia 7 styczeń 2019 mediana czasu trwania najdłuższego pojedynczego okresu niezależności od przetoczeń KKCz ( $\geq 8$  tyg. w tygodniach 1-48) wyniosła 30,6 [95%CI: 20,6-50,9] tygodnia w grupie luspaterceptu i 18,6 [95%CI: 10,9-NE] tygodnia w grupie placebo.

Tab. 23. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 7 styczeń 2019): LUS vs PLA. Długość trwania najdłuższej odpowiedzi.

Punkt końcowy	Ni/Nk	LUS, me diana [95%CI], tyg.	PLA, me diana [95%CI], tyg.	HR [95% CI]	P
długość trwania najdłuższej odpowiedzi* w tyg. 1-48	153/76	30,6 [20,6; 50,9]	18,6 [10,9; NE]	bd	bd

\* mediana czasu trwania najdłuższego okresu niezależności od przetoczeń KKCz  $\geq 8$  tyg. w tygodniach 1-48.

### 5.1.1.3 Data odcięcia 1 lipiec 2019

W badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) obserwowano istotnie statystycznie większe odsetki chorych z odpowiedzią na leczenie w postaci niezależności od przetoczeń zdefiniowanej jako brak przetoczeń czerwonych krwinek przez 8 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 (pierwszorzędowy punkt końcowy) w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (38% vs 13%). Uzyskano następujące wyniki: OR=4,03 [95%CI: 1,92; 8,45],  $p=0,0002$ , RD=0,25 [95%CI: 0,14; 0,36],  $p<0,00001$ , NNT=5 [95%CI: 3; 8].

W badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) obserwowano również istotnie statystycznie większe odsetki chorych z niezależnością od przetoczeń KKCz przez 12 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 oraz w tygodniach od 1 do 48 (główne drugorzędowe punkty końcowe) w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (odpowiednio 28% vs 8%, OR=4,56 [95%CI: 1,84; 11,28], p=0,001, RD=0,20 [95%CI: 0,11; 0,30], p<0,0001, NNT=5 [95%CI: 4; 10] oraz 33% vs 12%, OR=3,72 [95%CI: 1,72; 8,06], p=0,0009, RD=0,21 [95%CI: 0,11; 0,32], p<0,0001, NNT=5 [95%CI: 4; 10]).

Ponadto w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych z niezależnością od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych przez 8 tygodni lub dłużej w tyg. 1-48 oraz w jakimkolwiek okresie badania w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (odpowiednio 45% vs 16% i 48% vs 16%). Uzyskano następujące wyniki: OR=4,38 [95%CI: 2,19; 8,77], p<0,0001, RD=0,29 [95%CI: 0,18; 0,41], p<0,00001, NNT=4 [95%CI: 3; 6] oraz OR=4,87 [95%CI: 2,43; 9,74], p<0,00001, RD=0,32 [95%CI: 0,21; 0,43], p<0,00001, NNT=4 [95%CI: 3; 5].

Ponadto w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych ze zmniejszeniem obciążenia przetoczeniami KKCz o ≥50% przez ≥24 tyg. (50% vs 14%): OR=5,99 [95%CI: 2,93; 12,22], p<0,00001, RD=0,36 [95%CI: 0,25; 0,47], p<0,00001, NNT=3 [95%CI: 3; 5].

W badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie średniej liczby przetaczanych jednostek koncentratu krwinek czerwonych w odniesieniu do wartości początkowych w tyg. 9-24 w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (-3,0 j. vs 0,4 j., MD=-3,40 [-95%CI: 4,77; -2,03], p<0,00001). Średnia zmiana liczby przetaczanych jednostek koncentratu krwinek czerwonych w odniesieniu do wartości początkowych w tyg. 33-48 wyniosła -4.9 w grupie LUS (brak danych w grupie PLA).

Zgodnie z wynikami badania MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) w tygodniach 1-24 średnia liczba wizyt związanych z przetoczeniami wyniosła 5,9 vs 9,5 dla LUS vs PLA, a ryzyko nawrotu wizyt związanych z przetoczeniami w tygodniach 1-24 dla luspaterceptu w porównaniu z placebo wyniosło 0,699 [95%CI 0,597; 0,819], p<0,0001. Średnia liczba (średnia LS) przetoczonych jednostek KKCz/48 tygodni podczas tygodni 1-48 wyniosła 22,89 (23,28) w grupie LUS vs 35,98 (35,20) w grupie PLA (LSMD=-11,92 [95%CI: -15,55; -8,28], p<0,0001). Średnia liczba (średnia LS) przetoczeń KKCz w ciągu 48 tygodni wyniosła 12,95 (13,14) w grupie LUS vs 19,54 (19,15) w grupie PLA (LSMD=-6,00 [95%CI: -8,16; -3,85], p<0,0001) (Komrokji 2020).



**Tab. 24. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Niezależność od przetoczeń KKCz (RBC-TI) i zmniejszenie obciążenia przetoczeniami KKCz.**

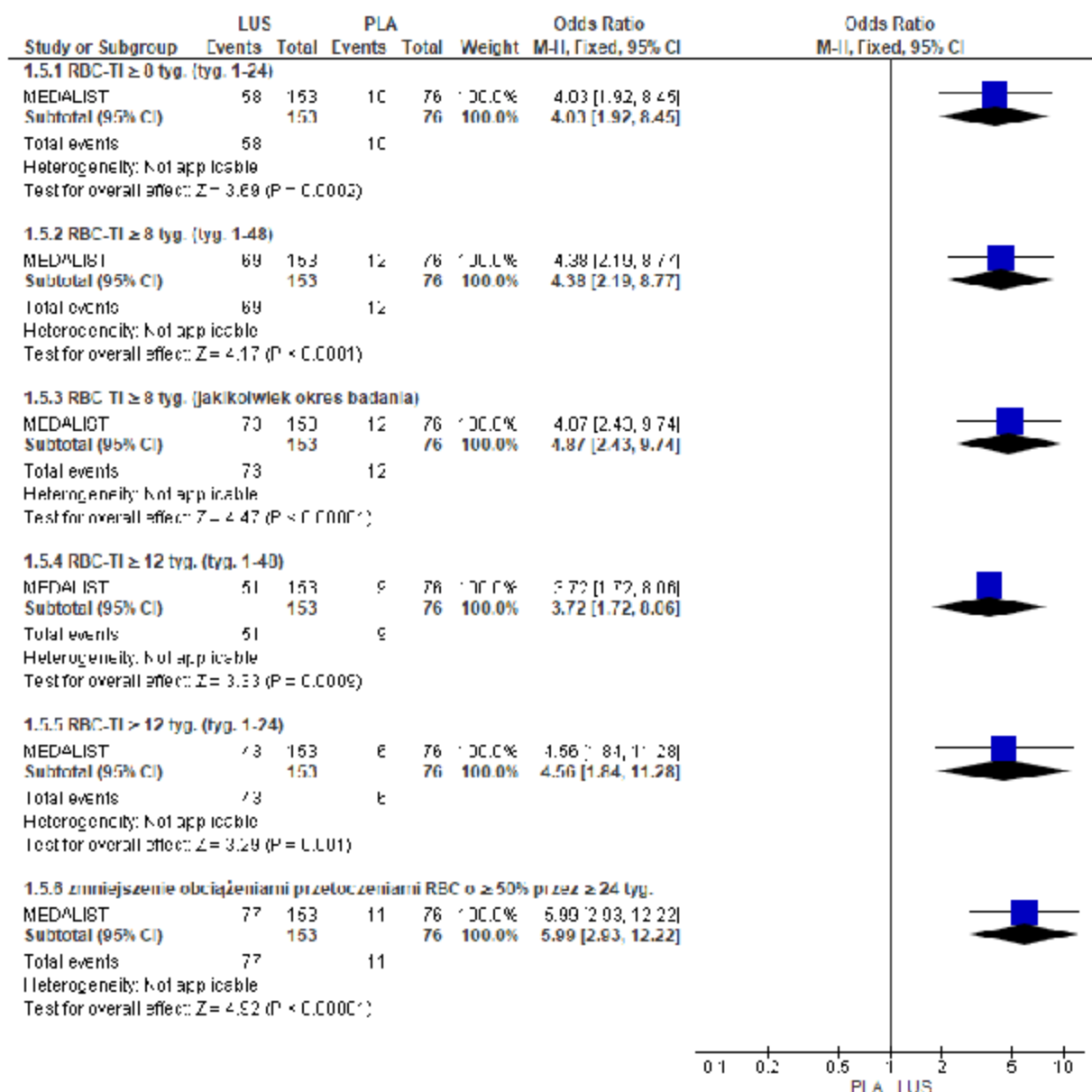
Punkt końcowy	ni/(%)/nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
RBC-TI $\geq$ 8 tyg. (tyg. 1-24)	58 (38)/10 (13)	153/76	4,03 [1,92; 8,45]	0,0002	0,25 [0,14; 0,36]	<0,00001	5 [3; 8]
RBC-TI $\geq$ 8 tyg. (tyg. 1-48)	69 (45)/12 (16)	153/76	4,38 [2,19; 8,77]	<0,0001	0,29 [0,18; 0,41]	<0,00001	4 [3; 6]
RBC-TI $\geq$ 8 tyg. (jakikolwiek okres badania)	73 (48)/12 (16)	153/76	4,87 [2,43; 9,74]	<0,00001	0,32 [0,21; 0,43]	<0,00001	4 [3; 5]
RBC-TI $\geq$ 12 tyg. (tyg. 1-24)	43 (28)/6 (8)	153/76	4,56 [1,84; 11,28]	0,001	0,20 [0,11; 0,30]	<0,0001	5 [4; 10]
RBC-TI $\geq$ 12 tyg. (tyg. 1-48)	51 (33)/9 (12)	153/76	3,72 [1,72; 8,06]	0,0009	0,21 [0,11; 0,32]	<0,0001	5 [4; 10]
zmniejszenie obciążenia przetoczeniami i KKCz o $\geq$ 50% przez $\geq$ 24 tyg.	77 (50)/11 (14)	153/76	5,99 [2,93; 12,22]	<0,00001	0,36 [0,25; 0,47]	<0,00001	3 [3; 5]

**Tab. 25. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Zmiana liczby przetaczanych jednostek KKCz w odniesieniu do wartości początkowych.**

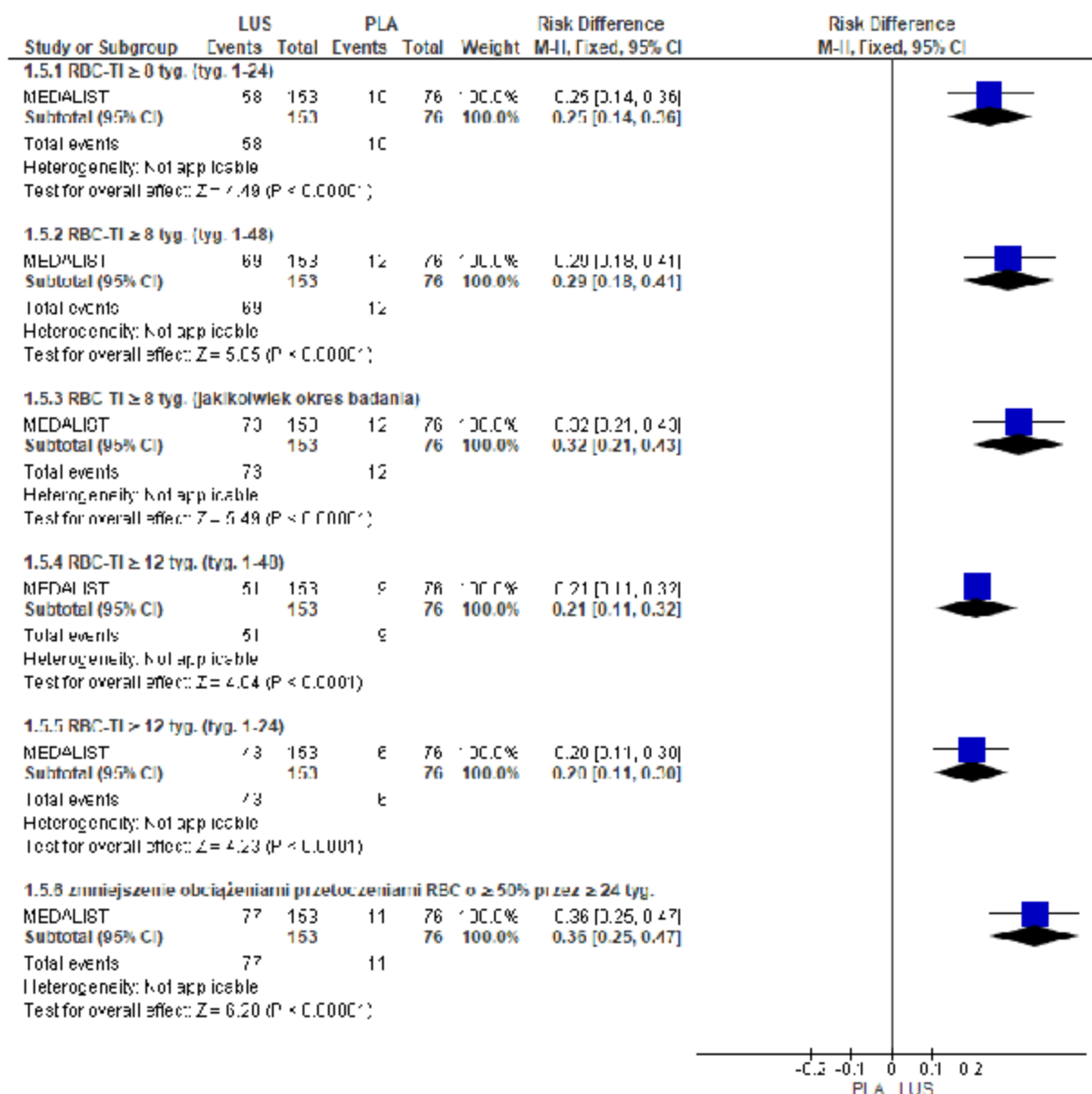
Punkt końcowy	Ni/Nk	LUS, średnia (SD)	PLA, średnia (SD)	MD [95% CI]	p
zmiana liczby przetaczanych jednostek koncentratu krwinek czerwonych w odniesieniu do wartości początkowych w tyg. 9-24	148/74	-3,0 (5,68*)	0,4 (4,45*)	-3,40 [-4,77; -2,03]	<0,00001
zmiana liczby przetaczanych jednostek koncentratu krwinek czerwonych w odniesieniu do wartości początkowych w tyg. 33-48	89/16	-4,9 (6,32*)	brak danych	bd	bd

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); \* oszacowano w oparciu o 95%CI i założenie rozkładu normalnego.

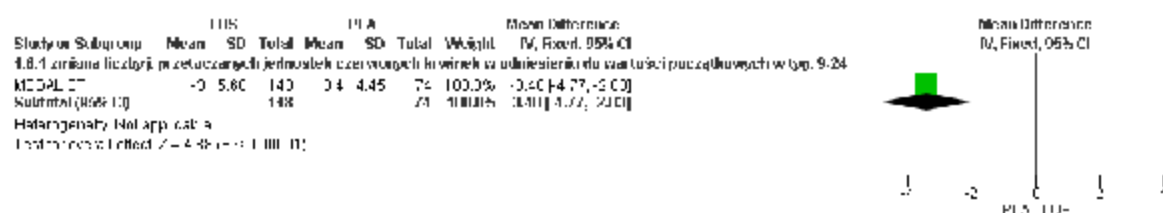
Ryc 19. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Niezależność od przetoczeń KKCz (RBC-TI) i zmniejszenie obciążenia przetoczeniami KKCz (OR).



Ryc 20. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Niezależność od przetoczeń KKCz (RBC-TI) i zmniejszenie obciążenia przetoczeniami KKCz (RD).



Ryc 21. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. zmniejszenie liczby przetaczanych jednostek koncentratu krwi czerwonych w ciągu 16 tyg. - tyg. 9-24 (MD).



### 5.1.1.3.1 Długość trwania odpowiedzi (DoR)

Zgodnie z wynikami badania MEDALIST z daty odcięcia 1 lipca 2019 mediana czasu trwania najdłuższego pojedynczego okresu niezależności od przetoczeń KKCz w tyg. 1-24 (u pacjentów, którzy osiągnęli niezależność od przetoczeń KKCz  $\geq 8$  tyg. w tyg. 1-24) wyniosła 30,6 [95%CI: 20,6; 40,6] tygodnia w grupie luspatercept i 13,6 [95%CI: 9,1; 54,9] tygodnia w grupie placebo, a mediana czasu trwania najdłuższego pojedynczego okresu niezależności od przetoczeń KKCz w tyg. 1-48 (u pacjentów, którzy osiągnęli niezależność od przetoczeń KKCz  $\geq 8$  tyg. w tyg. 1-48) wyniosła 30,6 [95%CI: 20,6-50,9] tygodnia w grupie luspaterceptu i 18,6 [95%CI: 10,9-NE] tygodnia w grupie placebo (ClinicalTrials).

Mediana łącznego czasu trwania niezależności od przetoczeń KKCz  $\geq 8$  tyg. w jakimkolwiek okresie badania MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) u chorych z odpowiedzią na leczenie (w postaci niezależności od przetoczeń KKCz  $\geq 8$  tyg. w całym okresie badania) wyniosła 79,9 [95%CI: 53,7; 112,3] tyg. w grupie LUS i 21,0 [95%CI: 10,9; NE] tyg. w grupie PLA, HR=0,485 [95%CI: 0,205; 1,149], p=ns (Fenax 2019 prezentacja).

Zgodnie z wynikami badania MEDALIST z daty odcięcia 1 lipiec 2019 mediana czasu trwania najdłuższej odpowiedzi w postaci redukcji przetoczeń KKCz o  $\geq 50\%$  wyniosła 131,6 tyg. w grupie luspaterceptu, a w grupie placebo była niemożliwa do oszacowania z powodu zbyt wielu pacjentów przerywających leczenie (Komrokji 2020).

**Tab. 26. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Długość trwania o dpowiedzi.**

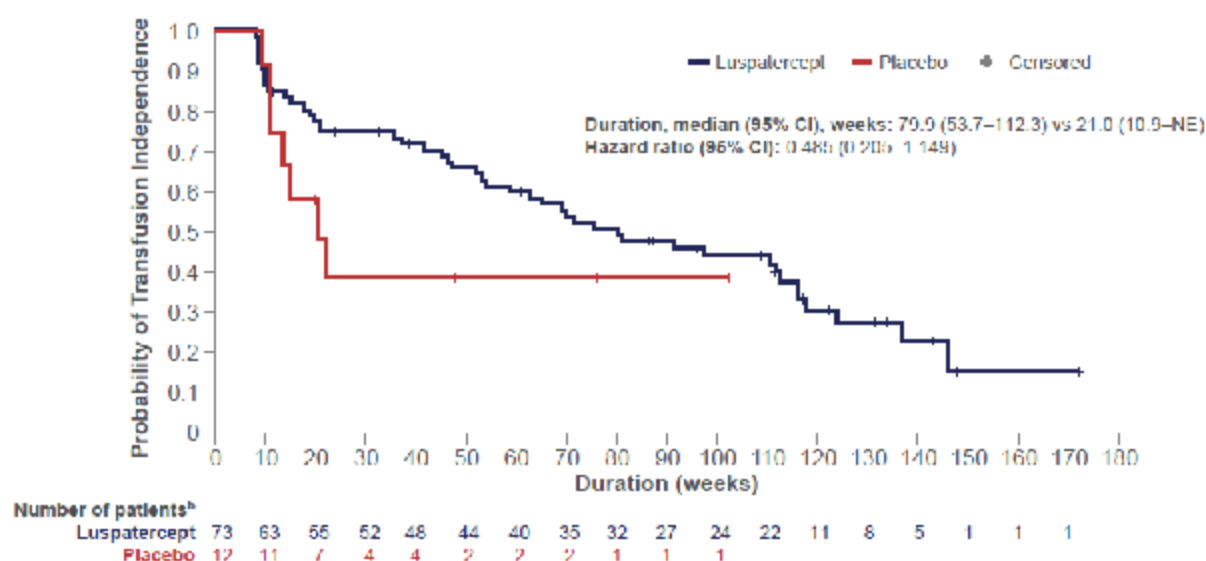
Punkt końcowy	Ni/Nk	LUS, mediana [95%CI], tyg.	PLA, mediana [95%CI], tyg.	HR [95% CI]	p
mediana długości trwania najdłuższej odpowiedzi w tyg. 1-24, tyg. (95%CI)	58/10	30,6 [20,6-40,6]	13,6 [9,1-54,9]	0,446 [0,196; 1,013]	ns
mediana długości trwania najdłuższej odpowiedzi w tyg. 1-48, tyg. (95%CI)	69/12	30,6 [20,6-50,9]	18,6 [10,9-NE]	0,784 [0,362; 1,699]	ns
łączny czas trwania RBC-TI $\geq 8$ tyg. (jakikolwiek okres badania)***	153/76	79,9 [53,7; 112,3]	21,0 [10,9; NE]	0,485 [0,205; 1,149]	ns
długość trwania najdłuższej odpowiedzi w postaci redukcji przetoczeń KKCz o $\geq 50\%$ *	153/76	131,6	NE**	bd	bd

\* nie podano jakiego okresu dotyczy;

\*\* nie do oszacowania ze względu na pacjentów przerywających leczenie;

\*\*\* dotyczy chorych z odpowiedzią na leczenie w postaci niezależności od przetoczeń KKCz (RBC-TI)  $\geq 8$  tyg. w całym okresie badania.

Ryc. 22. Łączny czas trwania niezależności od przetoczeń KKCz  $\geq 8$  tyg.<sup>a</sup> u osób, którzy odpowiedzieli na leczenie (Fenaux 2019 prezentacja).



<sup>a</sup> łączny czas trwania niezależności od przetoczeń KKCz  $\geq 8$  tyg. zdefiniowano jako sumę wszystkich czasów trwania niezależności od przetoczeń KKCz u pacjentów osiągających niezależność od przetoczeń KKCz  $\geq 8$  tygodni podczas całego okresu leczenia; <sup>b</sup> w populacji ITT; pacjentów, którzy utrzymali odpowiedź, cenzurowano.

## 5.1.2 Przeżycie całkowite

### 5.1.2.1 Data odcięcia 8 maj 2018

Mediana przeżycia całkowitego nie była możliwa do oszacowania ze względu na małą liczbę zdarzeń, które wystąpiły do daty odcięcia danych (w momencie daty odcięcia 8 maja 2018 r. żyło jeszcze 141 [92%] chorych w ramieniu LUS i 67 [88%] w ramieniu PLA, tj. wystąpiło odpowiednio 12 i 9 zgonów, mediana czasu obserwacji wyniosła 13,9 miesiąca dla luspaterceptu i 14,3 miesiąca dla placebo w tym okresie, HR=0,763 [95%CI: 0,318; 1,829], p=ns; Reblozyl EMA).

### 5.1.2.2 Data odcięcia 1 lipiec 2019

Mediana przeżycia całkowitego nie była możliwa do oszacowania ze względu na małą liczbę zdarzeń, które wystąpiły do daty odcięcia danych 1 lipca 2019 r. (mediana czasu obserwacji wyniosła 26,3 miesiąca dla luspaterceptu i 26,1 miesiąca dla placebo w tym okresie, HR=0,754 [95%CI: 0,413; 1,375], p=ns; ClinicalTrials).

## 5.1.3 Czas do progresji

### 5.1.3.1 Data odcięcia 8 maj 2018

Mediana czasu do progresji do AML nie była możliwa do oszacowania ze względu na małą liczbę zdarzeń, które wystąpiły do daty odcięcia danych (w momencie daty odcięcia 8 maja

2018 r. chorych bez progresji było jeszcze 150 [98%] chorych w ramieniu LUS i 75 [99%] w ramieniu PLA, tj. progresję do AML miało odpowiednio 3 i 1 chorych, mediana czasu obserwacji wyniosła 13,9 miesiąca dla luspaterceptu i 14,3 miesiąca dla placebo w tym okresie, HR=1,573 [95%CI: 0,163; 15,192], p=ns; Reblozyl EMA).

### 5.1.4 Jakość życia

Wpływ luspaterceptu w porównaniu z placebo na jakość życia związaną ze zdrowiem (ang. *health related quality of life*, HRQoL) oceniano jako drugorzędowe i dodatkowe punkty końcowe w badaniu MEDALIST. W analizie pierwotnej średnia zmiana od wizyty początkowej do tygodnia 25 w podstawowym kwestionariuszu jakości życia Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka (ang. *European Organisation for the Research and Treatment of Cancer*), wersja 3.0 (EORTC QLQ-C30) oraz w ocenie jakości życia (ang. *quality of life*, QoL) w kwestionariuszu MDS (QOL-E) określono za pomocą analizy powtarzanych pomiarów z efektami mieszanymi (ang. *mixed-effects repeated measures analysis*) (Oliva 2020).

Zgodnie z badaniem MEDALIST klinicznie znacząca zmiana została zdefiniowana jako  $\geq 10$ -punktowa zmiana wyniku zgłaszanego przez pacjentów w stosunku do wartości wyjściowej dla wszystkich domen EORTC QLQ-C30 i  $\geq 0,5$  odchylenia standardowego wyjściowego wyniku w domenie dla wszystkich domen QOL-E. Różnice między luspaterceptem a placebo uznawano za istotne klinicznie, jeśli zmiana w stosunku do wartości wyjściowej między ramionami leczenia przekraczała próg dla klinicznie znaczącej różnicy (Oliva 2020).

W analizie dodatkowej oszacowano wpływ uzależnienia od transfuzji i ogólnych skutków ubocznych na życie codzienne zgłaszane przez pacjentów za pomocą narzędzia QOL-E (Oliva 2020).

Populacja podlegająca ocenie HRQoL, składała się z pacjentów z  $\geq 1$  wynikiem HRQoL po wizycie początkowej – była niższa od liczby pacjentów randomizowanych i liczyła 149 pacjentów w ramieniu luspaterceptu i 76 pacjentów w ramieniu placebo (Oliva 2020).

Wskaźniki wypełnienia (ang. *compliance rates*) kwestionariusza wśród pacjentów pozostających na leczeniu były podobne w grupach leczonych luspaterceptem i placebo w tygodniu 25 (EORTC QLQ-C30, 88,2% vs 79,4% i QOL-E, 72,5% vs 69,7%) (Oliva 2020).

Wyjściowo pacjenci MEDALIST mieli klinicznie istotnie gorszą HRQoL w porównaniu z populacją ogólną w 5 z 15 domen EORTC QLQ-C30: funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie ról, funkcjonowanie społeczne, zmęczenie i duszność (Oliva 2020).

#### 5.1.4.1 Data odcięcia 8 maj 2018

Średnie wyniki we wszystkich domenach EORTC QLQ-C30 były porównywalne na początku między grupami LUS i PLA. Nie zaobserwowano klinicznie znaczących zmian w stosunku do wartości początkowych dla obu grup we wszystkich głównych domenach będących przedmiotem oceny w 24-tygodniowej fazie leczenia. Rozkłady obserwowanych zmian w 5 głównych domenach (zmęczenie, duszność, ogólny stan zdrowia, funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie emocjonalne) oraz zaplanowane wizyty w 24-tygodniowej fazie leczenia wykazały, że HRQoL utrzymywał się w czasie i był porównywalny między analizowanymi grupami (tj. bez klinicznie istotnych zmian) (Reblozyl EMA). Do tygodnia 25. nie było

klinicznie znaczącej różnicy w stosunku do wartości wyjściowej pomiędzy i w obrębie ramion luspaterceptu i placebo we wszystkich domenach nie tylko EORTC QLQ-C30 (ogólny stan zdrowia patrz wykres poniżej część A), ale i QOL-E (Oliva 2020).

Większy odsetek pacjentów w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo zgłaszał poprawę codziennego życia w wyniku wpływu obciążenia transfuzjami (patrz wykres poniżej część B): 39% vs 22%, OR=2,29 [95%CI: 1,06; 4,97], p=0,04, RD=0,17 [95%CI: 0,03; 0,32], p=0,02, NNT=6 [95%CI: 4; 40] (wynik istotny statystycznie), a mniejszy odsetek pogorszenie: 12% vs 22%, OR=0,51 [95%CI: 0,21; 1,23], p=ns, RD=0,09 [95%CI: -0,22; 0,04], p=ns, NNT=na (wynik nieistotny statystycznie).

Wpływ skutków ubocznych leczenia na pacjentów był porównywalny między luspaterceptem a placebo (Oliva 2020).

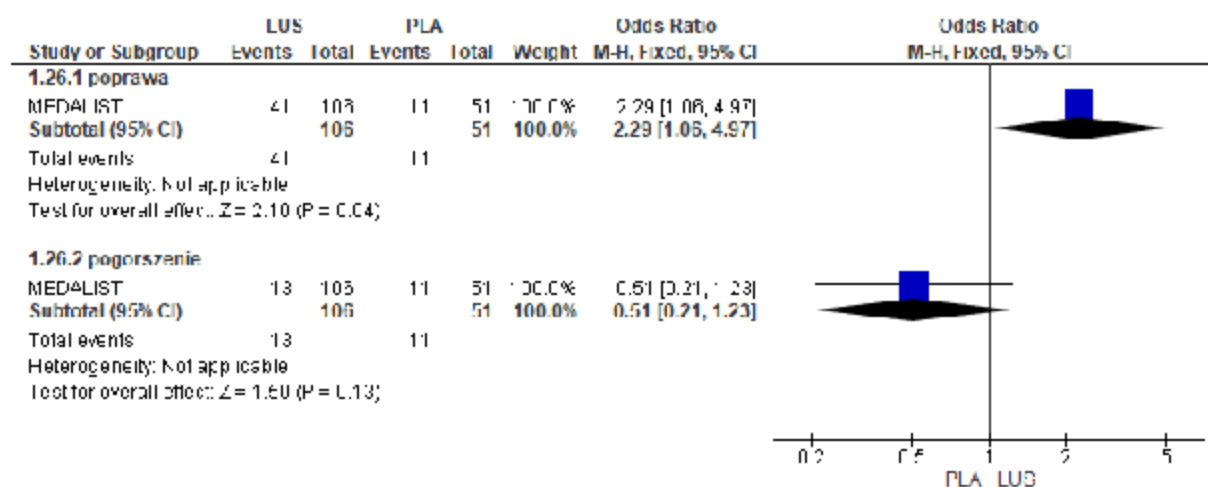
Podsumowując, luspatercept zmniejszył obciążenie przetoczeniami KKCz i wpływ przetoczeń na codzienne życie pacjentów, przy jednoczesnym zachowaniu innych aspektów HRQoL od punktu wyjściowego do tygodnia 25. w badaniu MEDALIST (Oliva 2020).

**Tab. 27. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018\*): LUS vs PLA. Wpływ obciążenia transfuzjami na codzienne życie pacjentów (wg QOL-E).**

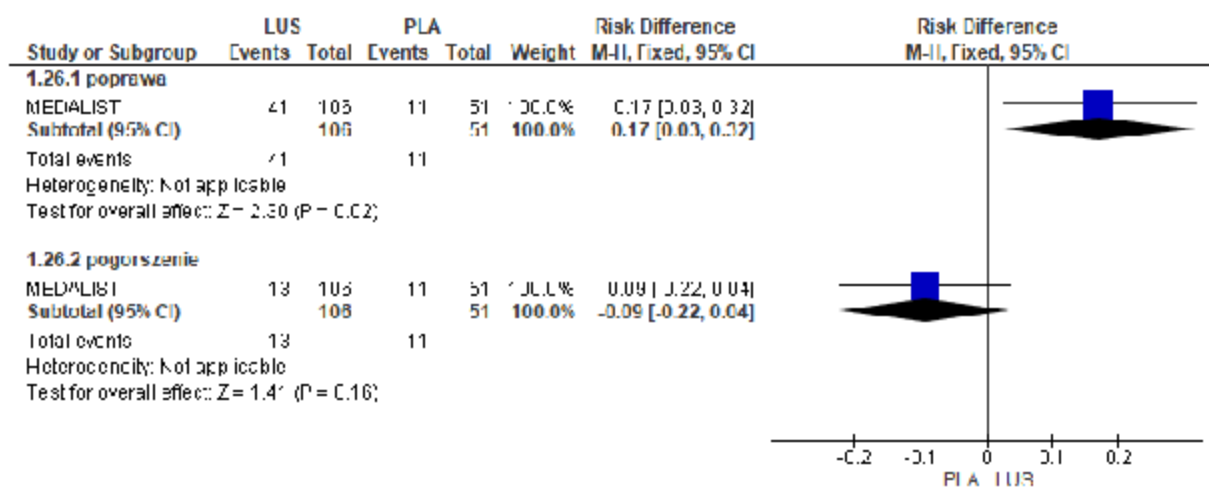
Punkt końcowy	ni/(%) nk (%)	Ni/ Nk*	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
poprawa codziennego życia w wyniku wpływu obciążenia transfuzjami wg QOL-E, n/N (%)	41 (39)/ 11 (22)	106 /51	2,29 [1,06; 4,97]	0,04	0,17 [0,03; 0,32]	0,02	6 [4; 40]
pogorszenie codziennego życia w wyniku wpływu obciążenia transfuzjami wg QOL-E, n/N (%)	13 (12)/ 11 (22)	106 /51	0,51 [0,21; 1,23]	ns	-0,09 [-0,22; 0,04]	ns	na

\* brak danych odnośnie daty odcięcia dla jakiegokolwiek punktu końcowego w danym abstrakcie - założono, że dotyczy najkrótszego, opublikowanego w postaci pełnotekstowej, okresu obserwacji.

**Ryc 23. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Wpływ obciążenia transfuzjami na codzienne życie pacjentów (wg QOL-E) (OR).**

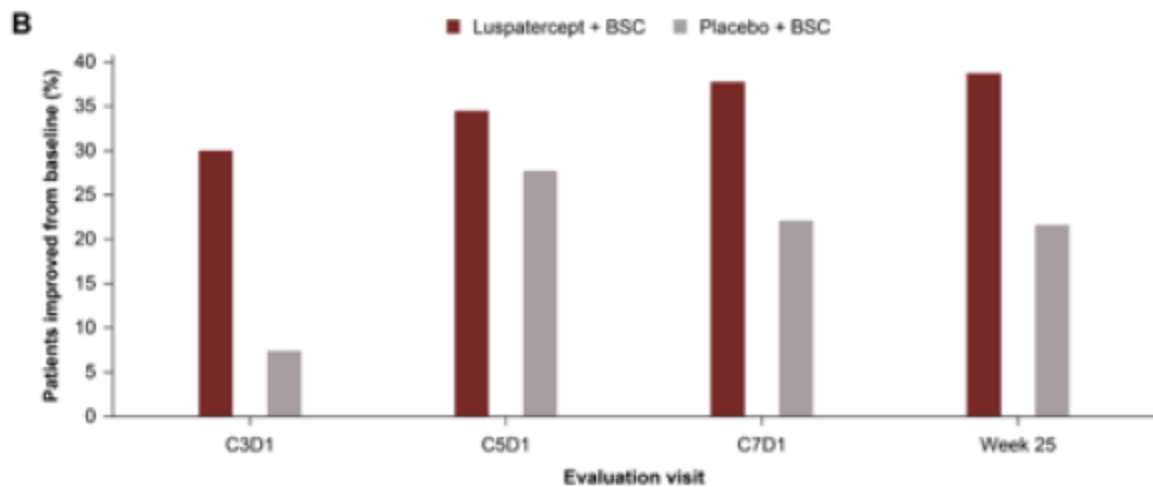
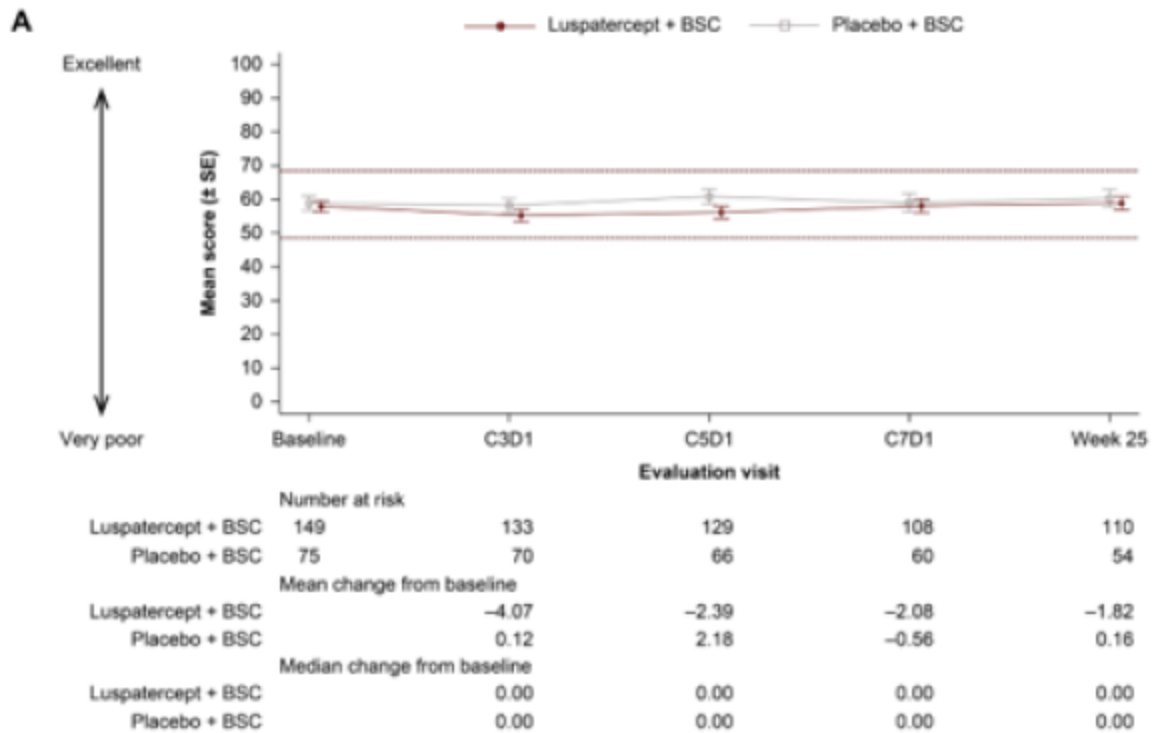


Ryc 24. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Wpływ obciążenia transfuzjami na codzienne życie pacjentów (wg QOL-E) (RD).





Ryc 25. Ogólny stan zdrowia w czasie wg EORTC QLQ-C30 (część A) oraz wpływ obciążenia przetoczeniami na QOL-E\* (Oliva 2020).



	C3D1		C5D1		C7D1		Week 25	
	Luspatercept	Placebo	Luspatercept	Placebo	Luspatercept	Placebo	Luspatercept	Placebo
N	127	68	122	65	106	59	106	51
Improved, %	30	7	34	28	38	22	39	22
Stable, %	59	74	49	52	47	59	49	57
Worsening 1, %	9	13	15	17	14	17	10	20
Worsening 2, %	2	6	2	3	1	2	2	2

BSC - najlepsza opieka wspomagająca; C3D1 - cykl 3 dzień 1; C5D1 - cykl 5 dzień 1; C7D1 - cykl 7 dzień 1; SE - błąd standardowy (ang. *standard error*). \* pytanie: Jaki czynnik związany z chorobą przeszkadza w Twoim codziennym życiu? A. Bycie zależnym od przetoczeń - odpowiedzi: Nie, w ogóle; Trochę; Tak, mocno.

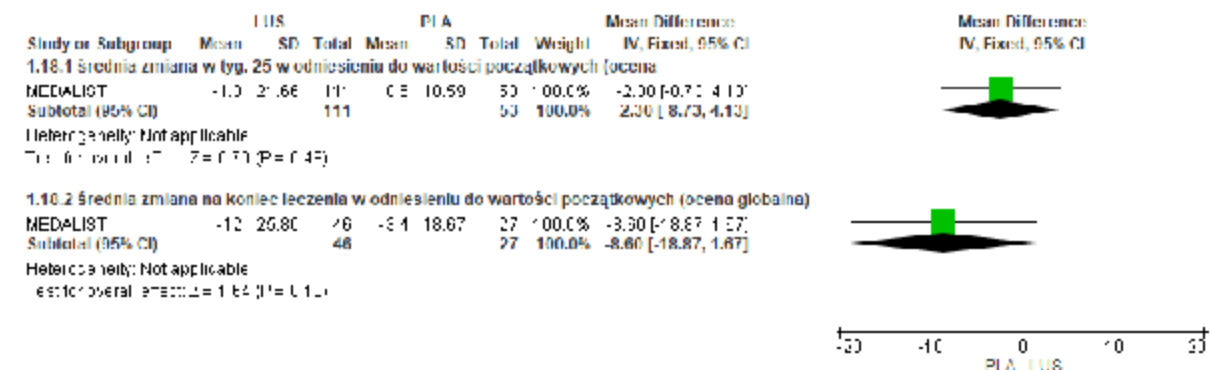
### 5.1.4.2 Data odcięcia 1 lipiec 2019

W badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) u pacjentów w grupie luspaterceptu średnia ocena globalna jakości życia wg EORTC QLQ-C30 w tyg. 25 i na koniec leczenia w odniesieniu do wartości początkowych była mniejsza w grupie luspaterceptu niż w grupie placebo, ale wynik nie był istotny statystycznie, odpowiednio: -1,8 vs +0,5 pkt, MD=-2,30 [95%CI: -8,73, 4,13], p=ns oraz -12,0 vs -3,4 pkt, MD=-8,60 [95%CI: -18,87, 1,67], p=0,10).

Tab. 28. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Jakość życia wg EORTC QLQ-C30.

Punkt końcowy	Ni/Nk	LUS, średnia LS (SD)	PLA, średnia LS (SD)	MD [95% CI]	p
średnia zmiana w tyg. 25 w odniesieniu do wartości początkowych (ocena globalna)	111 /53	-1,8 (21,66)	0,5 (18,59)	-2,30 [-8,73, 4,13]	ns
średnia zmiana na koniec leczenia w odniesieniu do wartości początkowych (ocena globalna)	46 /27	-12,0 (25,86)	-3,4 (18,67)	-8,60 [-18,87, 1,67]	0,10

Ryc 26. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Jakość życia wg EORTC QLQ-C30 (MD).



## 5.1.5 Odpowiedź erytroidalna (HI-E)

### 5.1.5.1 Data odcięcia 8 maj 2018

W badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018) w tyg. 1-24 obserwowano istotnie statystycznie większe w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo odsetki chorych:

- z odpowiedzią erytroidalną (HI-E): 53% vs 12%, OR=8,38 [95%CI: 3,90; 17,99], p<0,00001, RD=0,41 [95%CI: 0,30; 0,52], p<0,00001, NNT=3 [95%CI: 2; 4];

- ze zmniejszeniem zapotrzebowania na przetoczenia KKCz o  $\geq 4$  j. na 8 tyg. (dotyczy chorych z początkowym obciążeniem przetoczeniami krwinek czerwonych wynoszącym  $\geq 4$  j./8 tyg.): 49% vs 14%, OR=5,67 [95%CI: 2,45; 13,13],  $p < 0,0001$ , RD=0,34 [95%CI: 0,21; 0,47],  $p < 0,00001$ , NNT=3 [95%CI: 3; 5];
- ze średnim wzrostem stężenia hemoglobiny o  $\geq 1,5$  g/dl (dotyczy chorych zbie pacjentów z początkowym obciążeniem przetoczeniami koncentratu krwinek czerwonych wynoszącym  $< 4$  j./8 tyg.): 63% vs 5%, OR=32,41 [95%CI: 3,98; 264,18],  $p = 0,001$ , RD=0,58 [95%CI: 0,41; 0,75],  $p < 0,00001$ , NNT=2 [95%CI: 2; 3].

W badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018) w tyg. 1-48 obserwowano istotnie statystycznie większe w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo odsetki chorych:

- z odpowiedzią erytroidalną (HI-E): 59% vs 17%, OR=6,92 [95%CI: 3,51; 13,64],  $p < 0,00001$ , RD=0,42 [95%CI: 0,30; 0,53],  $p = 0,0001$ , NNT=3 [95%CI: 2; 4];
- ze zmniejszeniem zapotrzebowania na przetoczenia KKCz o  $\geq 4$  j. na 8 tyg. (dotyczy chorych z początkowym obciążeniem przetoczeniami koncentratu krwinek czerwonych wynoszącym  $\geq 4$  j./8 tyg.): 54% vs 21%, OR=4,34 [95%CI: 2,06; 9,12],  $p < 0,0001$ , RD=0,33 [95%CI: 0,18; 0,47],  $p < 0,00001$ , NNT=3 [95%CI: 3; 5];
- ze średnim wzrostem stężenia hemoglobiny o  $\geq 1,5$  g/dl (dotyczy chorych zbie pacjentów z początkowym obciążeniem przetoczeniami koncentratu krwinek czerwonych wynoszącym  $< 4$  j./8 tyg.): 70% vs 5%, OR=43,43 [95%CI: 5,28; 357,02],  $p = 0,0005$ , RD=0,65 [95%CI: 0,48; 0,81],  $p < 0,00001$ , NNT=2 [95%CI: 2; 3].

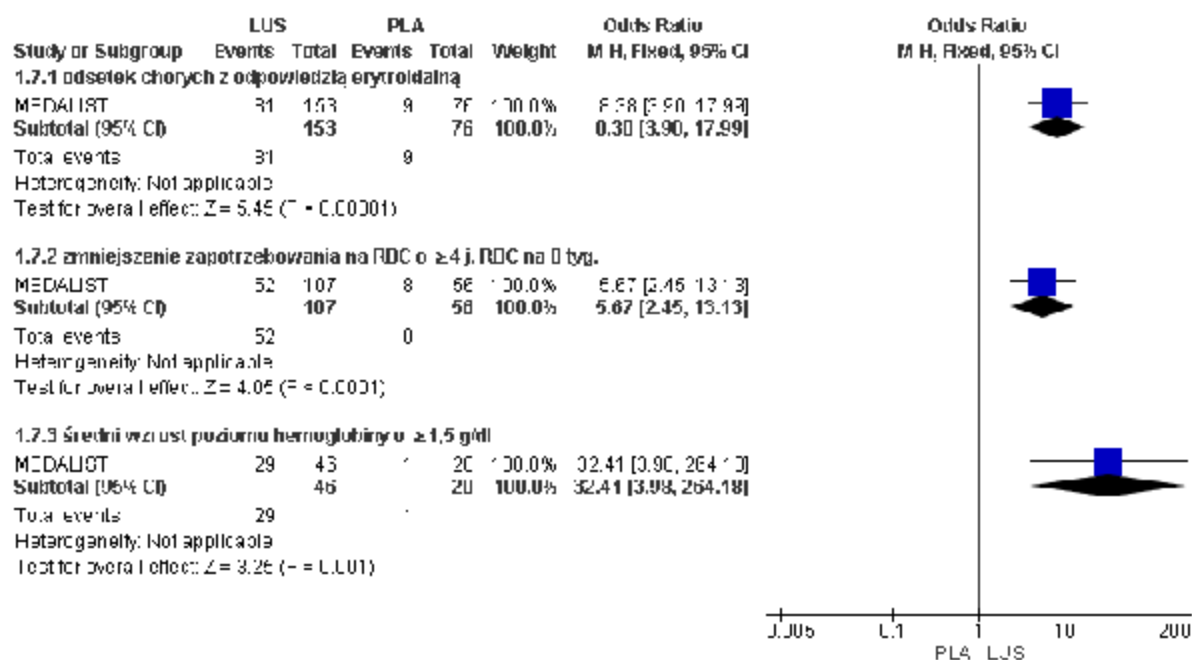
**Tab. 29. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Odpowiedź erytroidalna (HI-E).**

Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/ Nk	OR [ 95%CI ]	p	RD [ 95%CI ]	p	NNT [ 95%CI ]
odpowiedź erytroidalna (HI-E) w tyg. 1-24*							
odsetek chorych z odpowiedzią erytroidalną	81 (53) /9 (12)	153 /76	8,38 [3,90; 17,99]	<0,00001	0,41 [0,30; 0,52]	<0,00001	3 [2; 4]
zmniejszenie zapotrzebowania na przetoczenia KKCz o $\geq 4$ j. na 8 tyg.**	52 (49) /8 (14)	107 /56	5,67 [2,45; 13,13]	<0,0001	0,34 [0,21; 0,47]	<0,00001	3 [3; 5]
średni wzrost stężenia hemoglobiny o $\geq 1,5$ g/dl***	29 (63) /1 (5)	46/ 20	32,41 [3,98; 264,18]	0,001	0,58 [0,41; 0,75]	<0,00001	2 [2; 3]
odpowiedź erytroidalna (HI-E) w tyg. 1-48*							
odsetek chorych z odpowiedzią erytroidalną	90 (59) /13 (17)	153 /76	6,92 [3,51; 13,64]	<0,00001	0,42 [0,30; 0,53]	<0,00001	3 [2; 4]

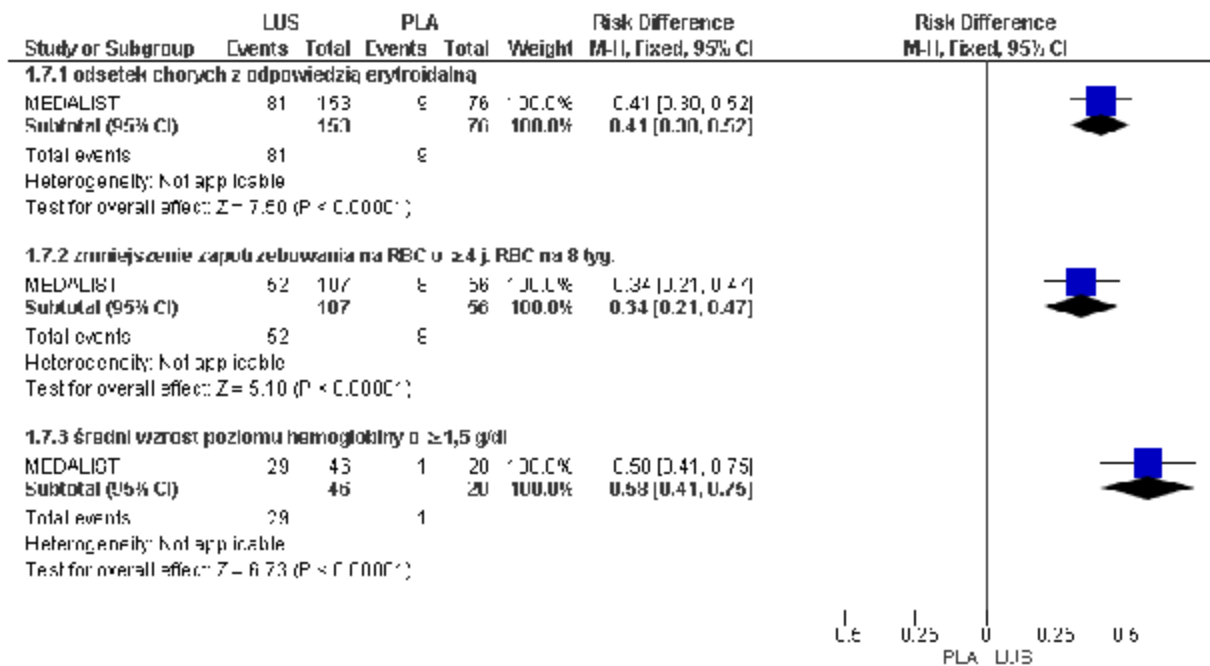
Punkt końcowy	ni/(%) / nk (%)	Ni/ Nk	OR [ 95%CI ]	p	RD [ 95%CI ]	p	NNT [ 95%CI ]
zmniejszenie zapotrzebowania na przetoczenia KKCz o $\geq 4$ j. na 8 tyg.**	58 (54) / 12 (21)	107 / 56	4,34 [2,06; 9,12]	0,0001	0,33 [0,18; 0,47]	<0,00001	4 [3; 6]
średni wzrost stężenia hemoglobiny o $\geq 1,5$ g/dl***	32 (70) / 1 (5)	46 / 20	43,43 [5,28; 357,02]	0,0005	0,65 [0,48; 0,81]	<0,00001	2 [2; 3]

\* odpowiedź erytroidalna wg kryteriów IWG 2006 (utrzymująca się min 8 tyg.): u pacjentów z początkowym obciążeniem przetoczeniami KKCz  $\geq 4$  j./8 tyg. zmniejszenie przetoczeń KKCz o  $\geq 4$  j./8 tyg., a u pacjentów z początkowym obciążeniem przetoczeniami KKCz < 4 j./8 tyg. średni wzrost hemoglobiny o co najmniej 1,5 g/dl;  
\*\* analiza została oparta na liczbie pacjentów z początkowym obciążeniem przetoczeniami koncentratu krwinek czerwonych wynoszącym  $\geq 4$  j./8 tyg.;  
\*\*\* analiza została oparta na liczbie pacjentów z początkowym obciążeniem przetoczeniami koncentratu krwinek czerwonych wynoszącym < 4 j./8 tyg.

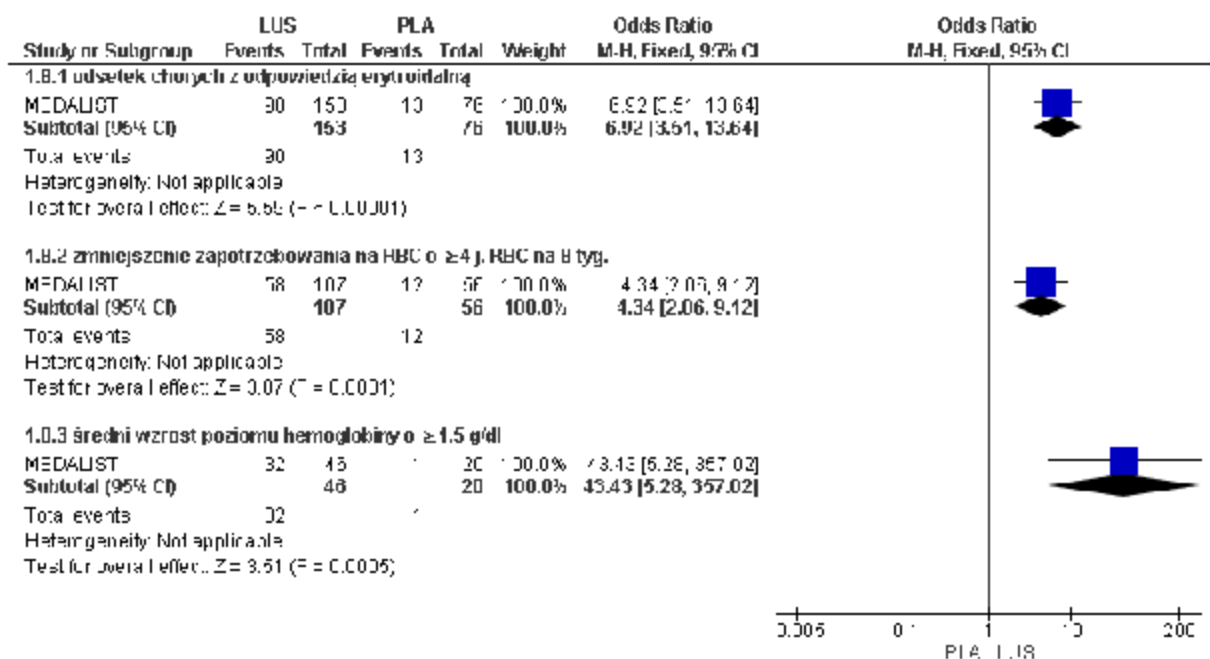
**Ryc 27. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Odpowiedź erytroidalna w tyg. 1-24 (OR).**



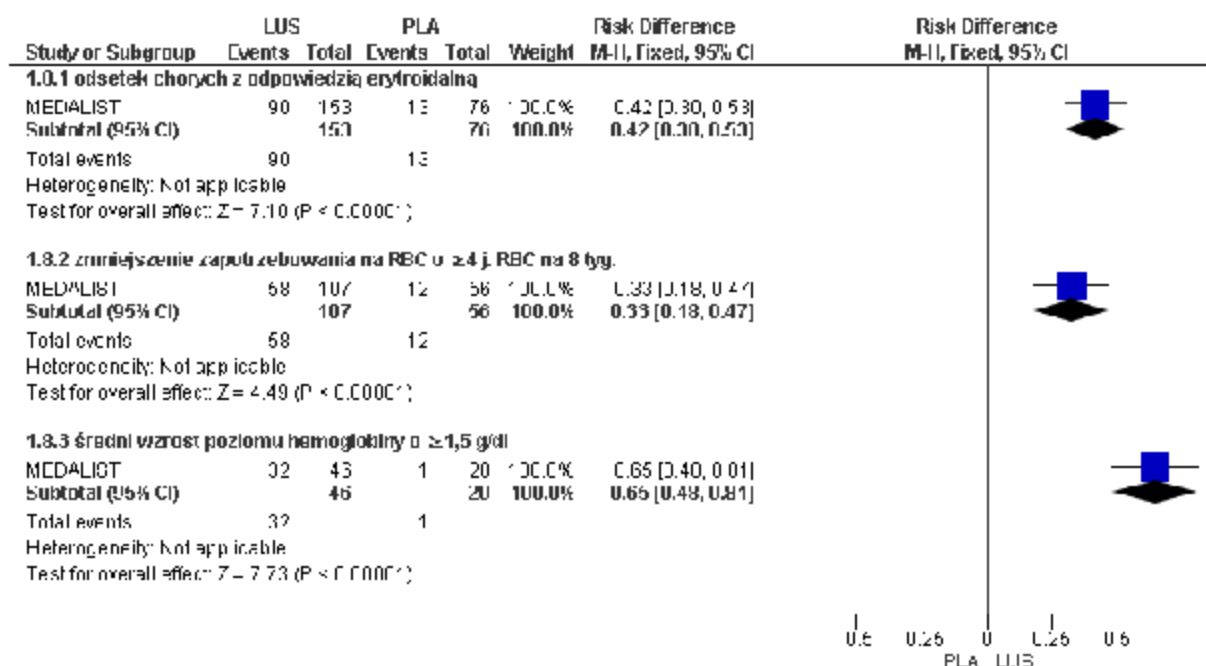
Ryc 28. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Odpowiedź erytroidalna w tyg. 1-24 (RD).



Ryc 29. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Odpowiedź erytroidalna w tyg. 1-48 (OR).



Ryc. 30. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Odpowiedź erytroidalna w tyg. 1-48 (RD).



### 5.1.5.2 Data odcięcia 1 lipiec 2019

W badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) w tyg. 1-24 obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych:

- z większą odpowiedzią erytroidalną wg kryteriów IWG 2018 w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo: 30% vs 8%, OR=5,12 [95%CI: 1,91; 13,76], p=0,001, RD=0,22 [95%CI: 0,12; 0,32], p<0,0001, NNT=5 [95%CI: 4; 9];
- z odpowiedzią erytroidalną (HI-E): 53% vs 12%, OR=8,38 [95%CI: 3,90; 17,99], p<0,00001, RD=0,41 [95%CI: 0,30; 0,52], p<0,00001, NNT=3 [95%CI: 2; 4].

W badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) w tyg. 1-48 obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych:

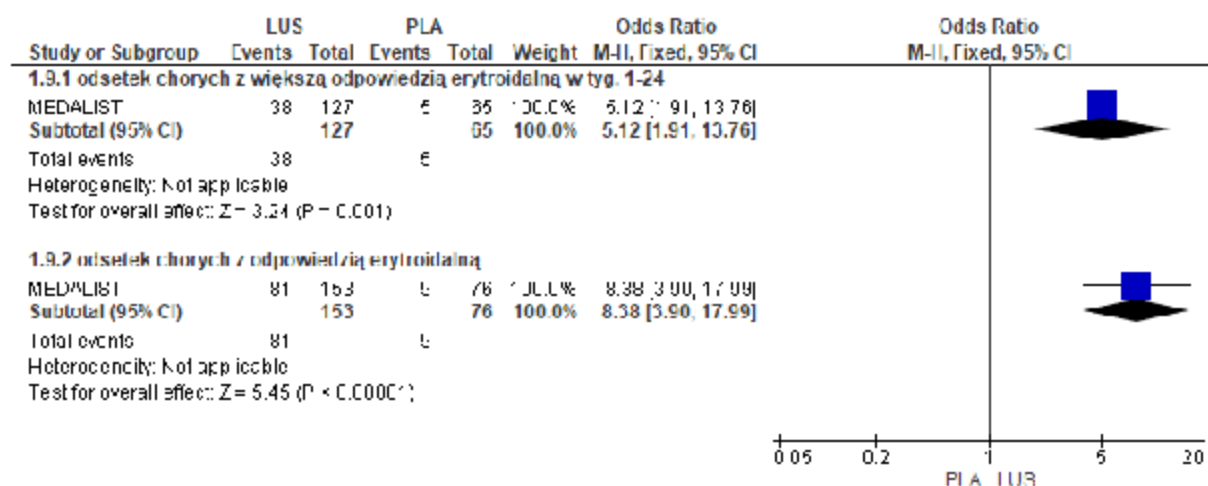
- z odpowiedzią erytroidalną (HI-E): 59% vs 17%, OR=6,92 [95%CI: 3,51; 13,64], p<0,00001, RD=0,42 [95%CI: 0,30; 0,53], p=0,0001, NNT=3 [95%CI: 2; 4].

**Tab. 30. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Większa odpowiedź erytroidalna w tyg. 1-24 (HI-E).**

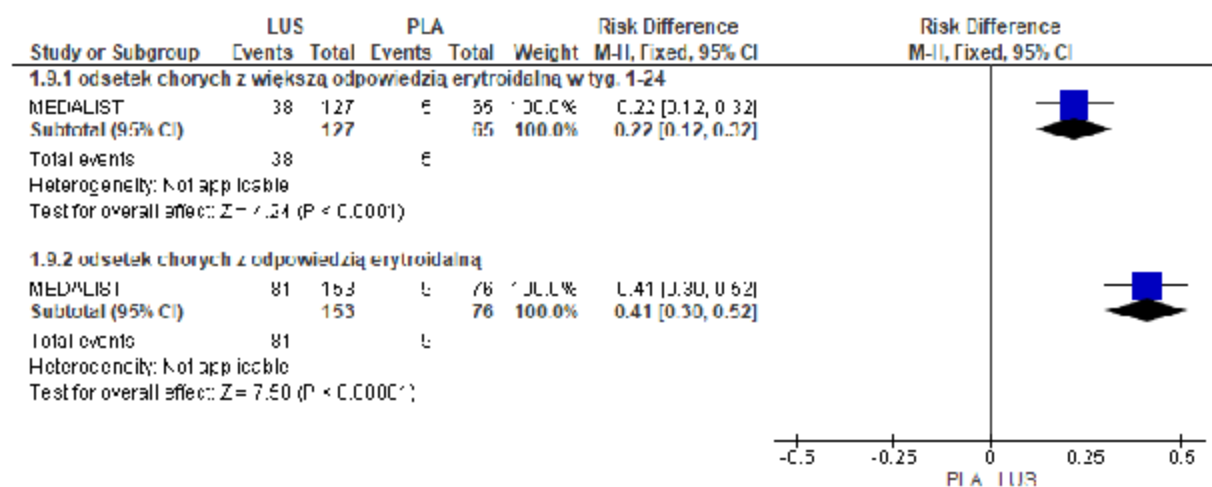
Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
odpowiedź erytroidalna (HI-E) w tyg. 1-24							
odsetek chorych z większą odpowiedzią erytroidalną wg kryteriów IWG 2018*	38 (30)/ 5 (8)	127 /65	5,12 [1,91; 13,76]	0,001	0,22 [0,12; 0,32]	<0,0001	5 [4; 9]
odsetek chorych z odpowiedzią erytroidalną	81 (53)/ 9 (12)	153 /76	8,38 [3,90, 17,99]	<0,0001	0,41 [0,30, 0,52]	<0,00001	3 [2; 4]
odpowiedź erytroidalna (HI-E) w tyg. 1-48							
odsetek chorych z odpowiedzią erytroidalną	90 (59)/ 13 (17)	153 /76	6,92 [3,51; 13,64]	<0,0001	0,42 [0,30; 0,53]	<0,00001	3 [2; 4]

\* wg IWG 2018 większa odpowiedź erytroidalna dotyczy chorych z wysoki zapotrzebowaniem na przetoczenia KKCz i odpowiada niezależności od przetoczeń KKCz, zdefiniowanej przez brak jakichkolwiek przetoczeń KKCz w okresie minimum 8 tygodni w okresie obserwacji 16-24 tygodni w porównaniu z 16 tygodniami przed leczeniem (IWG 2018).

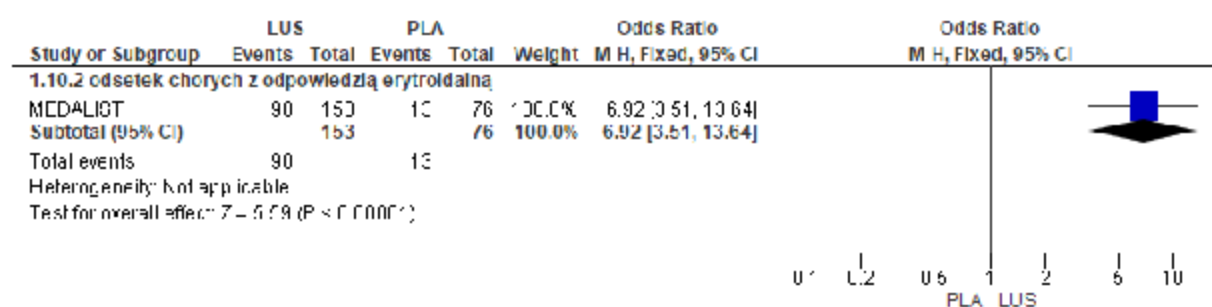
**Ryc. 31. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Większa odpowiedź erytroidalna w tyg. 1-24 (OR).**



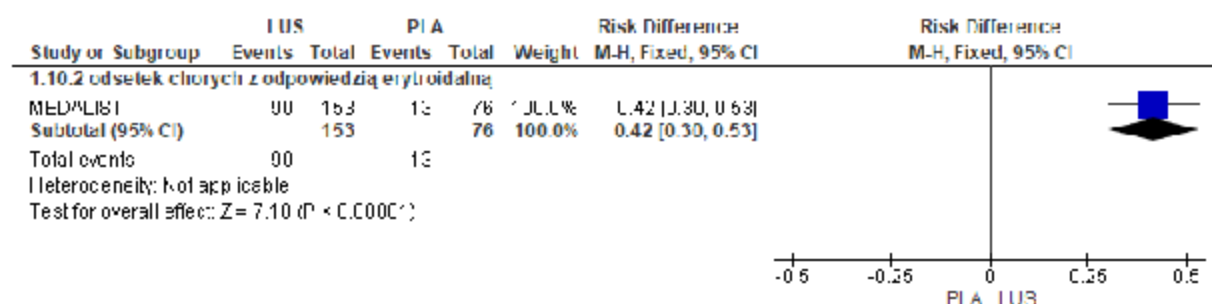
Ryc 32. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Większa odpowiedź erytroidalna w tyg. 1-24 (RD).



Ryc 33. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Odpowiedź erytroidalna w tyg. 1-48 (OR).



Ryc 34. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Odpowiedź erytroidalna w tyg. 1-48 (RD).



## 5.1.6 Odpowiedź granulocytowa (HI-N)

### 5.1.6.1 Data odcięcia 8 maj 2018

W badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018) obserwowano większe (brak istotności statystycznej) odsetki chorych z odpowiedzią granulocytową (HI-N) w tyg. 1-24 oraz chorych



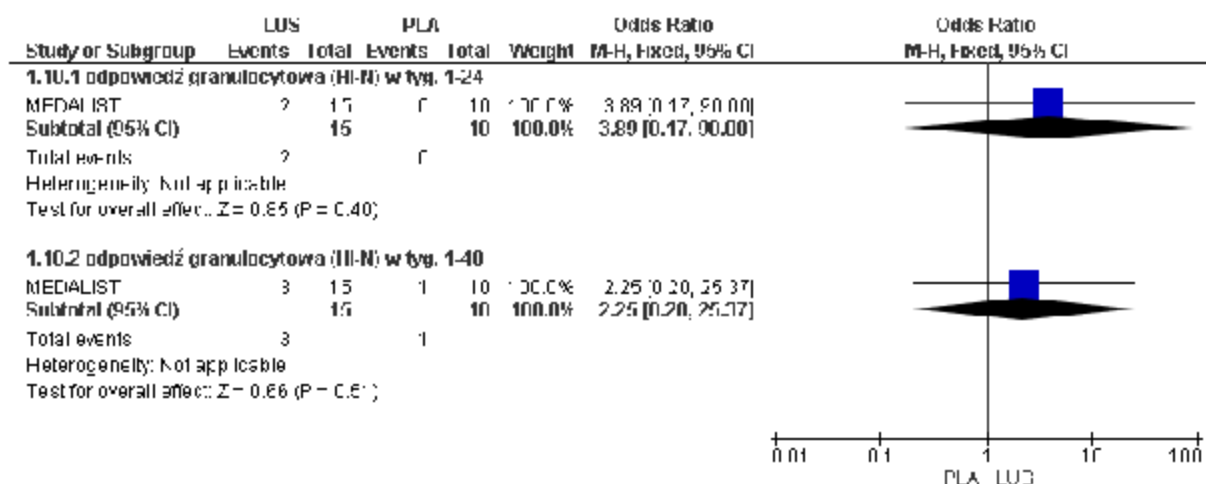
z odpowiedzią granulocytową (HI-N) w tyg. 1-48 w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (odpowiednio 13% vs 0%, OR=3,89 [95%CI: 0,17; 90,00], p=ns, RD=0,13 [95%CI: -0,08; 0,35], p=ns, NNT=na oraz 20% vs 10%, OR=2,25 [95%CI: 0,20; 25,37], p=ns, RD=0,10 [95%CI: -0,17; 0,37], p=ns, NNT=na).

**Tab. 31. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Odpowiedź granulocytowa (HI-N).**

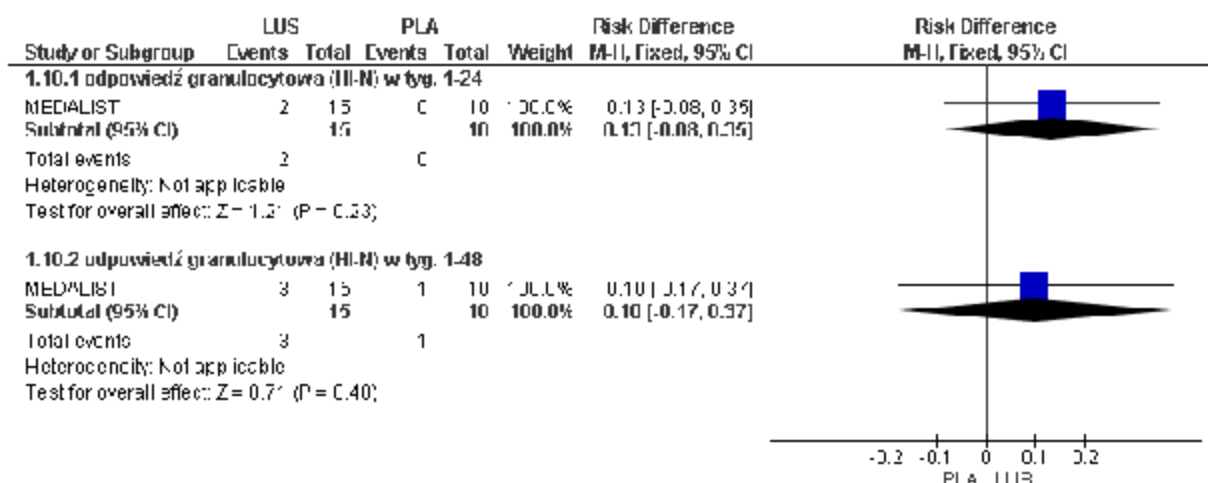
Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/ Nk*	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
odpowiedź granulocytowa (HI-N) w tyg. 1-24	2 (13) /0 (0)	15/ 10	3,89 [0,17; 90,00]	ns	0,13 [-0,08; 0,35]	ns	na
odpowiedź granulocytowa (HI-N) w tyg. 1-48	3 (20) /1 (10)	15/ 10	2,25 [0,20; 25,37]	ns	0,10 [-0,17; 0,37]	ns	na

\* liczba chorych ocenianych pod kątem HI-N (tj. z początkową liczbą granulocytów obojętnochłonnych  $<1 \times 10^9/L$ ).

**Ryc 35. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Odpowiedź granulocytowa (OR).**



Ryc 36. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Odpowiedź granulocytowa (RD).



### 5.1.6.2 Data odcięcia 1 lipiec 2019

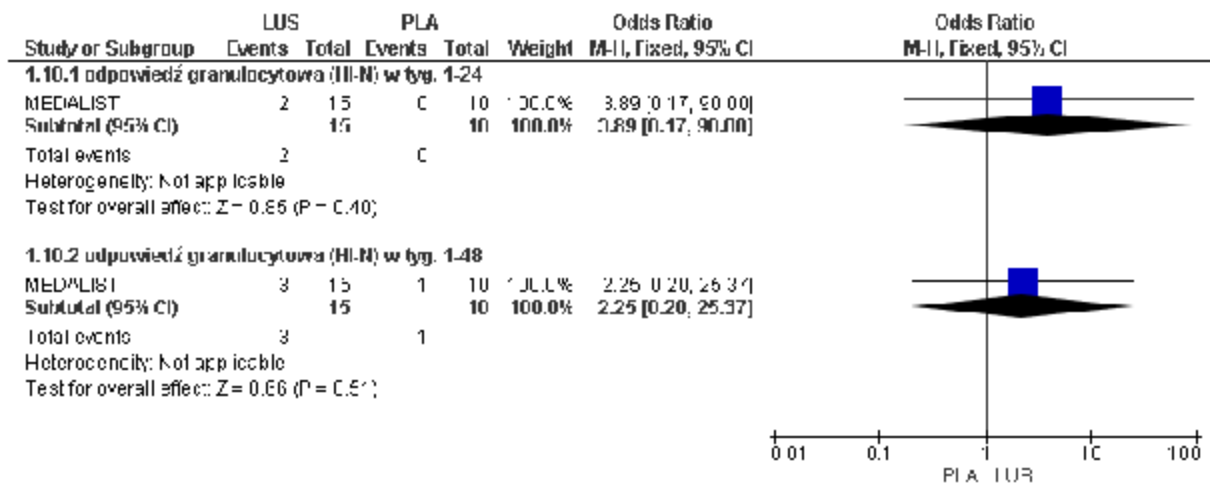
W badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) obserwowano większe (brak istotności statystycznej) odsetki chorych z odpowiedzią granulocytową (HI-N) w tyg. 1-24 oraz chorych z odpowiedzią granulocytową (HI-N) w tyg. 1-48 w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (odpowiednio 13% vs 0%, OR=3,89 [95%CI: 0,17; 90,00], p=ns, RD=0,13 [95%CI: -0,08; 0,35], p=ns, NNT=na oraz 20% vs 10%, OR=2,25 [95%CI: 0,20; 25,37], p=ns, RD=0,10 [95%CI: -0,17; 0,37], p=ns, NNT=na).

Tab. 32. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Odpowiedź granulocytowa (HI-N).

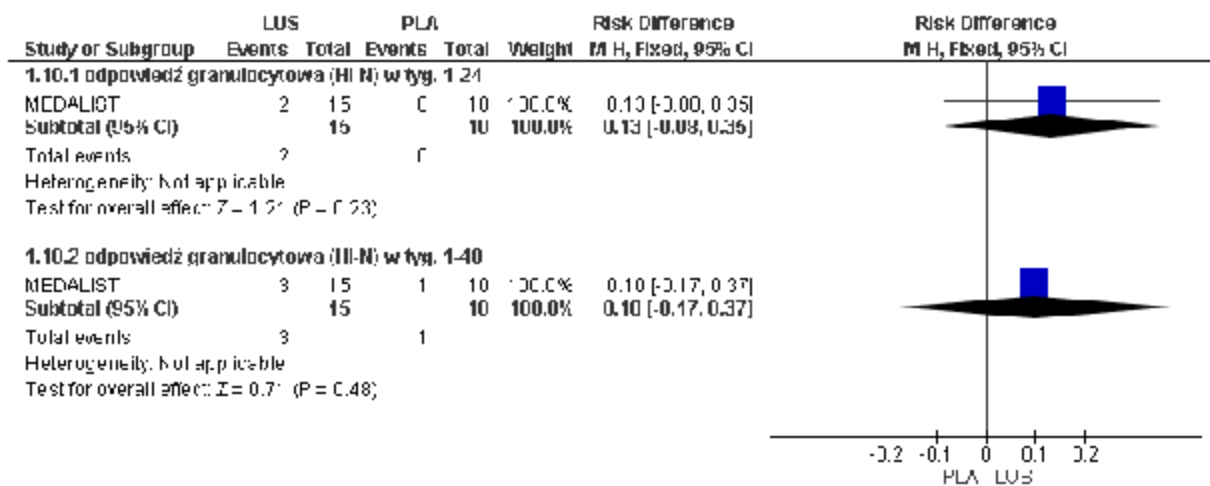
Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/ Nk*	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
odpowiedź granulocytowa (HI-N) w tyg. 1-24	2 (13) /0 (0)	15/ 10	3,89 [0,17; 90,00]	ns	0,13 [-0,08; 0,35]	ns	na
odpowiedź granulocytowa (HI-N) w tyg. 1-48	3 (20) /1 (10)	15/ 10	2,25 [0,20; 25,37]	ns	0,10 [-0,17; 0,37]	ns	na

\* liczba chorych ocenianych pod kątem HI-N (tj. z początkową liczbą granulocytów obojętnochłonnych  $<1 \times 10^9/L$ ).

Ryc 37. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Odpowiedź granulocytowa (OR).



Ryc 38. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Odpowiedź granulocytowa (RD).



## 5.1.7 Odpowiedź płytkowa (HI-P)

### 5.1.7.1 Data odcięcia 8 maj 2018

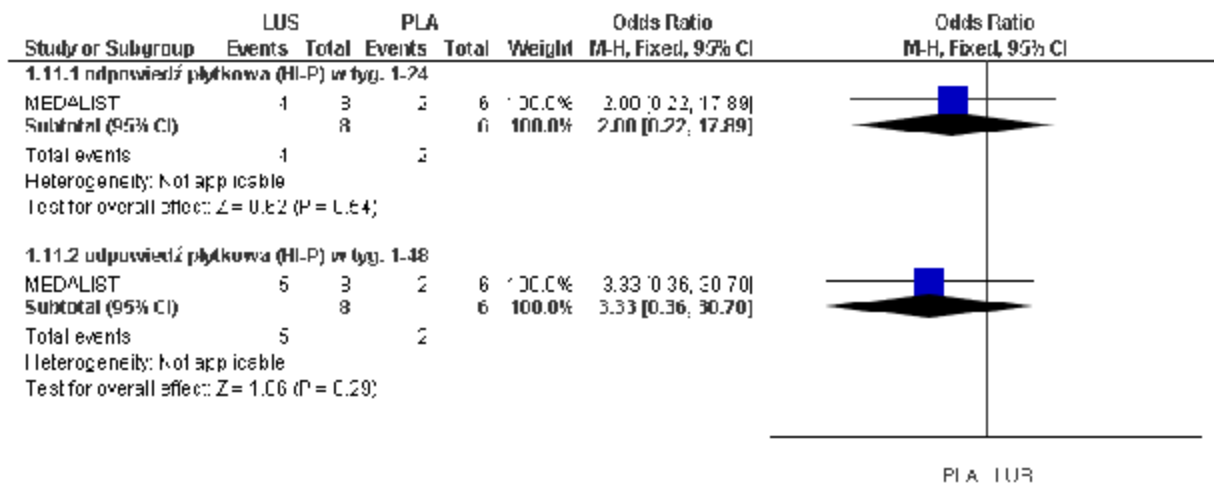
W badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018) obserwowano większe (brak istotności statystycznej) odsetki chorych z odpowiedzią płytkową (HI-P) w tyg. 1-24 oraz chorych z odpowiedzią granulocytową (HI-N) w tyg. 1-48 w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (odpowiednio 50% vs 33%, OR=2,00 [95%CI: 0,22; 17,89], p=ns, RD=0,17 [95%CI: -0,35; 0,68], p=ns, NNT=na oraz 62% vs 33%, OR=3,33 [95%CI: 0,36; 30,70], p=ns, RD=0,29 [95%CI: -0,21; 0,80], p=ns, NNT=na).

Tab. 33. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Odpowiedź płytkowa (HI-P).

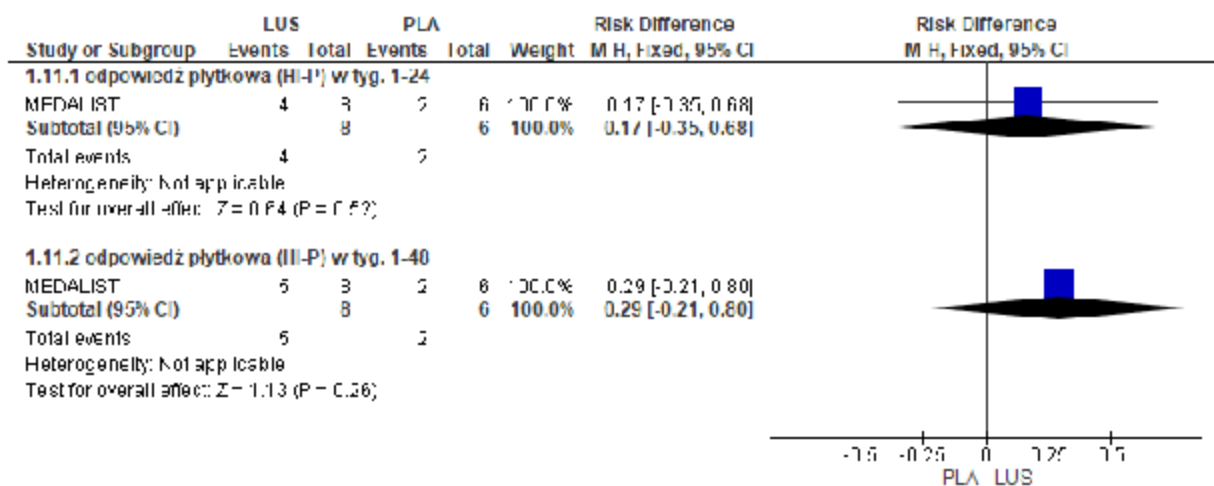
Punkt końcowy	ni/ (%) / nk (%)	Ni/ Nk*	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
odpowiedź płytkowa (HI-P) w tyg. 1-24	4 (50) / 2 (33)	8/6	2,00 [0,22; 17,89]	ns	0,17 [-0,35; 0,68]	ns	na
odpowiedź płytkowa (HI-P) w tyg. 1-48	5 (62) / 2 (33)	8/6	3,33 [0,36; 30,70]	ns	0,29 [-0,21; 0,80]	ns	na

\* liczba chorych ocenianych pod kątem HI-P (tj. z początkową liczbą płytek krwi <100 x 10<sup>9</sup>/L).

Ryc 39. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Odpowiedź płytkowa (OR).



Ryc 40. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Odpowiedź płytkowa (RD).



### 5.1.7.2 Data odcięcia 1 lipiec 2019

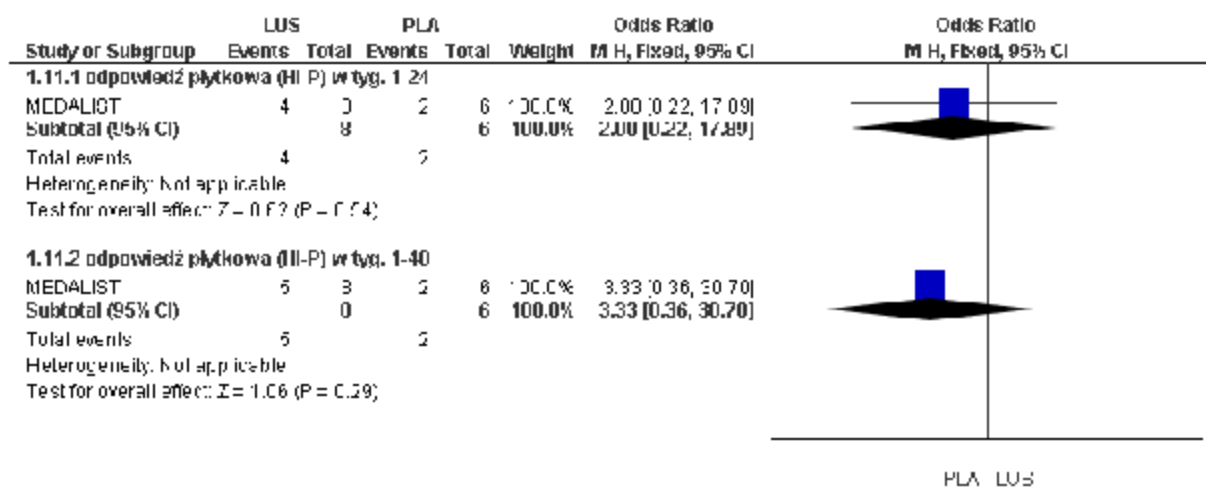
W badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) obserwowano większe (brak istotności statystycznej) odsetki chorych z odpowiedzią płytkową (HI-P) w tyg. 1-24 oraz chorych z odpowiedzią granulocytową (HI-N) w tyg. 1-48 w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (odpowiednio 50% vs 33%, OR=2,00 [95%CI: 0,22; 17,89], p=ns, RD=0,17 [95%CI: -0,35; 0,68], p=ns, NNT=na oraz 62% vs 33%, OR=3,33 [95%CI: 0,36; 30,70], p=ns, RD=0,29 [95%CI: -0,21; 0,80], p=ns, NNT=na).

**Tab. 34. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Odpowiedź płytkowa (HI-P).**

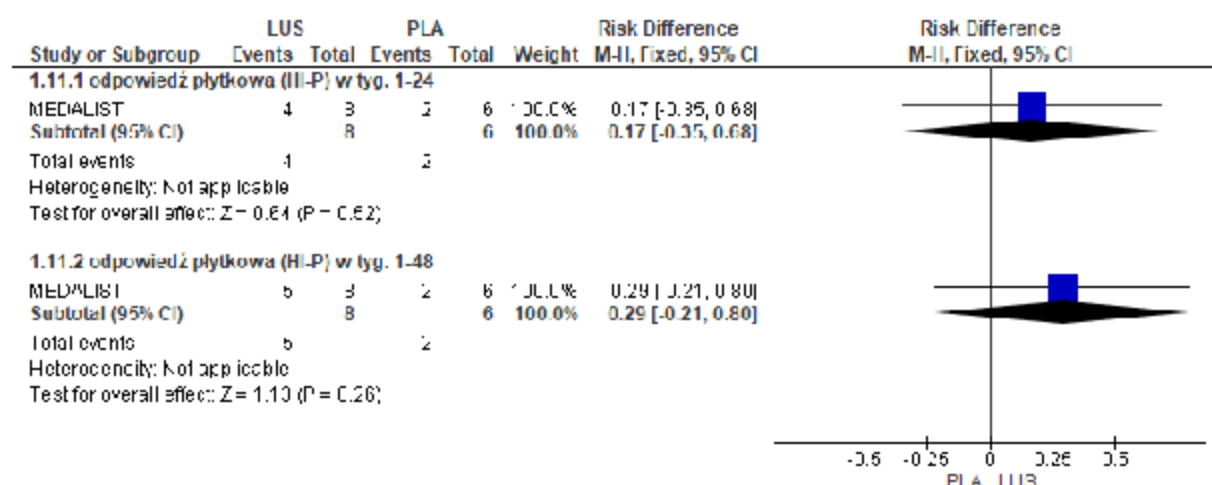
Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	N/ Nk*	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
odpowiedź płytkowa (HI-P) w tyg. 1-24	4 (50)/ 2 (33)	8/6	2,00 [0,22; 17,89]	ns	0,17 [-0,35; 0,68]	ns	na
odpowiedź płytkowa (HI-P) w tyg. 1-48	5 (62)/ 2 (33)	8/6	3,33 [0,36; 30,70]	ns	0,29 [-0,21; 0,80]	ns	na

\* liczba chorych ocenianych pod kątem HI-P (tj. z początkową liczbą płytek krwi  $<100 \times 10^9/L$ ).

**Ryc 41. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Odpowiedź płytkowa (OR).**



**Ryc 42. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Odpowiedź płytkowa (RD).**



## 5.1.8 Korzyść kliniczna

### 5.1.8.1 Data odcięcia 8 maj 2018

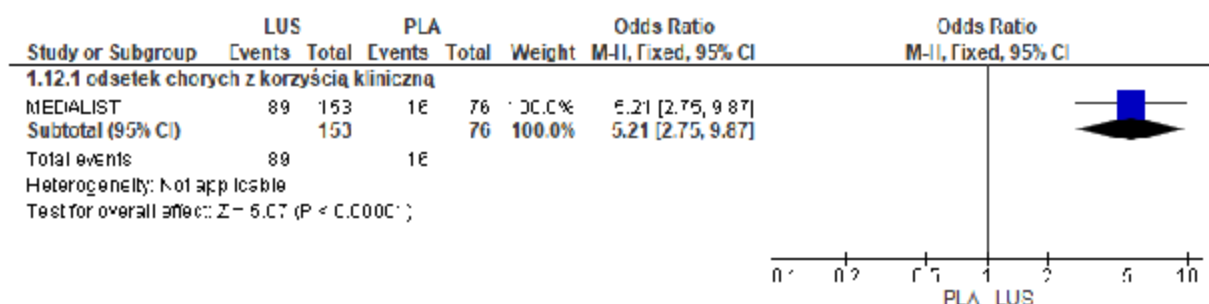
W badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018) obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych z korzyścią kliniczną (tj. osiągnięcie niezależności od przetoczeń KKCz  $\geq$  8 tygodni i/lub mHLE według kryteriów IWG 2006 w całym okresie leczenia) w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (58% vs 21%, OR=5,21 [95%CI: 2,75; 9,87],  $p < 0,00001$ , RD=0,37 [95%CI: 0,25; 0,49],  $p < 0,00001$ , NNT=3 [95%CI: 3; 4]).

**Tab. 35. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Korzyść kliniczna\*.**

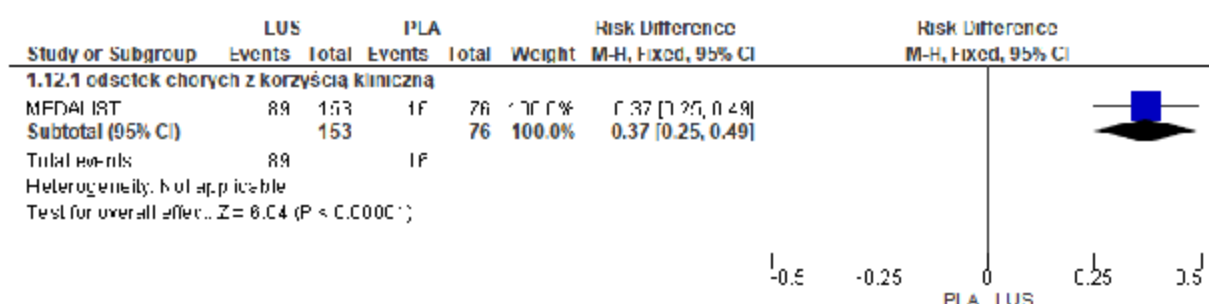
Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/N k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
odsetek chorych z korzyścią kliniczną	89 (58)/ 16 (21)	153/ 76	5,21 [2,75; 9,87]	<0,00001	0,37 [0,25; 0,49]	<0,00001	3 [3; 4]

\* korzyść kliniczną zdefiniowano jako osiągnięcie niezależności od przetoczeń KKCz  $\geq$  8 tygodni i/lub mHLE według kryteriów IWG 2006 w całym okresie leczenia.

Ryc 43. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Korzyść kliniczna (OR).



Ryc 44. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Korzyść kliniczna (RD).



### 5.1.8.2 Data odcięcia 7 styczeń 2019

W badaniu MEDALIST (data odcięcia 7 styczeń 2019) mediana czasu trwania korzyści klinicznej u chorych z odpowiedzią była dłuższa w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo – odpowiednio 83,6 tyg. vs 26,8 tyg.

Tab. 36. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 7 styczeń 2019): LUS vs PLA. Czas trwania korzyści klinicznej\*.

Punkt końcowy	Ni/Nk	LUS, mediana, tyg.	PLA, mediana, tyg.	HR [95% CI]	P
czas trwania korzyści klinicznej u chorych z odpowiedzią	97/20	83,6	26,8	bd	bd

\* korzyść kliniczną zdefiniowano jako osiągnięcie niezależności od przetoczeń KKCz  $\geq$  8 tyg. i/lub zmodyfikowanej odpowiedzi HI-E zgodnie z kryteriami Międzynarodowej Grupy Roboczej 2006; całkowity czas trwania korzyści klinicznej - czas od osiągnięcia korzyści klinicznej do przerwania leczenia z powodu utraty korzyści, zdarzeń niepożądanych lub innych przyczyn.

### 5.1.8.3 Data odcięcia 1 lipiec 2019

W badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych z korzyścią kliniczną (tj. osiągnięcie niezależności od przetoczeń KKCz  $\geq$  8 tygodni i/lub mHI E według kryteriów IWG 2006 w całym okresie leczenia) w grupie

luspaterceptu w porównaniu z placebo (64% vs 26%, OR=4,99 [95%CI: 2,72; 9,16],  $p < 0,00001$ , RD=0,38 [95%CI: 0,25; 0,50],  $p < 0,00001$ , NNT=3 [95%CI: 2; 4]).

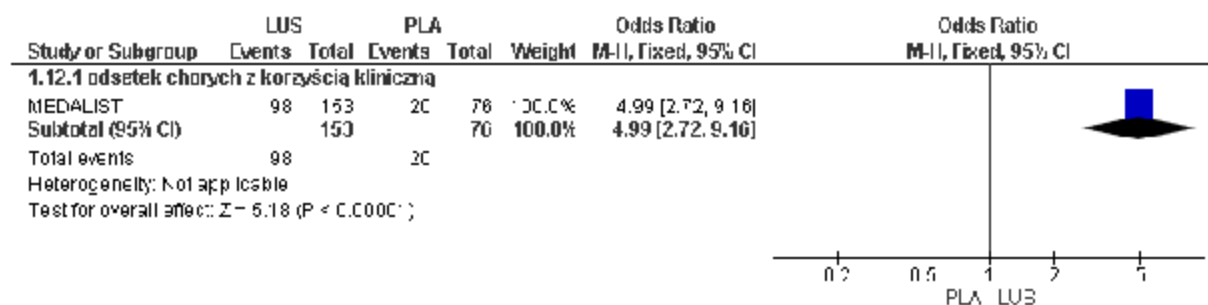
W badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) mediana czasu trwania korzyści klinicznej (tj. czas od początku odpowiedzi [niezależność od przetoczeń KKCz  $\geq 8$  tygodni i/lub mHI-E] do końca leczenia) była dłuższa w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo – odpowiednio 92,3 (zakres 8-172) tyg. vs 26,8 (zakres 8-103) tyg.

**Tab. 37. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Korzyść kliniczna\*.**

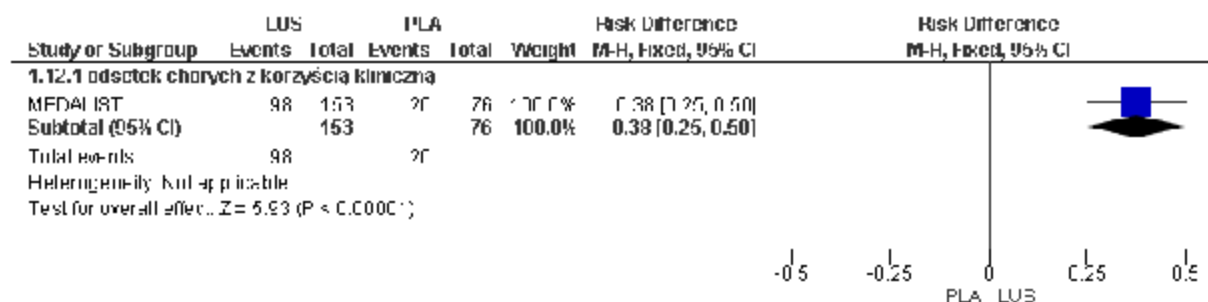
Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/N k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
odsetek chorych z korzyścią kliniczną	98 (64)/ 20 (26)	153/ 76	4,99 [2,72; 9,16]	<0,00001	0,38 [0,25; 0,50]	<0,00001	3 [2; 4]

\* korzyść kliniczną zdefiniowano jako osiągnięcie niezależności od przetoczeń KKCz  $\geq 8$  tygodni i/lub mHI-E według kryteriów IWG 2006 w całym okresie leczenia.

**Ryc 45. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Korzyść kliniczna (OR).**



**Ryc 46. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Korzyść kliniczna (RD).**





**Tab. 38. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Czas trwania korzyści klinicznej\*.**

Punkt końcowy	Ni/Nk	LUS, mediana (zakres), tyg.	PLA, mediana (zakres), tyg.	HR [95% CI]	p
czas trwania korzyści klinicznej	bd	92,3 (8-172)	26,8 (8-103)	bd	bd

\* czas trwania korzyści klinicznej definiuje się jako czas od początku odpowiedzi (niezależność od przetoczeń KKCz  $\geq$  8 tygodni i/lub mHIE) do końca leczenia.

## 5.1.9 Zmiana stężenia hemoglobiny (Hb)

### 5.1.9.1 Data odcięcia 8 maj 2018

W badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018) obserwowano istotnie statystycznie większe odsetki chorych ze średnim wzrost stężenia hemoglobiny o  $\geq$ 1,0 g/dl w tyg. 1-24 oraz w tyg. 1-48 w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (odpowiednio 35% vs 8%, OR=6,36 [95%CI: 2,59; 15,61],  $p < 0,0001$ , RD=0,27 [95%CI: 0,18; 0,37],  $p < 0,00001$ , NNT=4 [95%CI: 3; 6] oraz 41% vs 11%, OR=5,95 [95%CI: 2,67; 13,24],  $p < 0,0001$ , RD=0,31 [95%CI: 0,20; 0,41],  $p < 0,00001$ , NNT=4 [95%CI: 3; 5]).

W trakcie badania MEDALIST pacjenci w grupie luspaterceptu mieli wyższy średnie stężenie hemoglobiny niż w grupie placebo (data odcięcia 8 maj 2018, patrz Ryc 49). Na Ryc 51 przedstawiono zmianę stężenia Hb (średnia  $\pm$  SE) w czasie (przez 48 tyg.) w odniesieniu do wartości początkowych w populacji ITT (Reblozyl EMA).

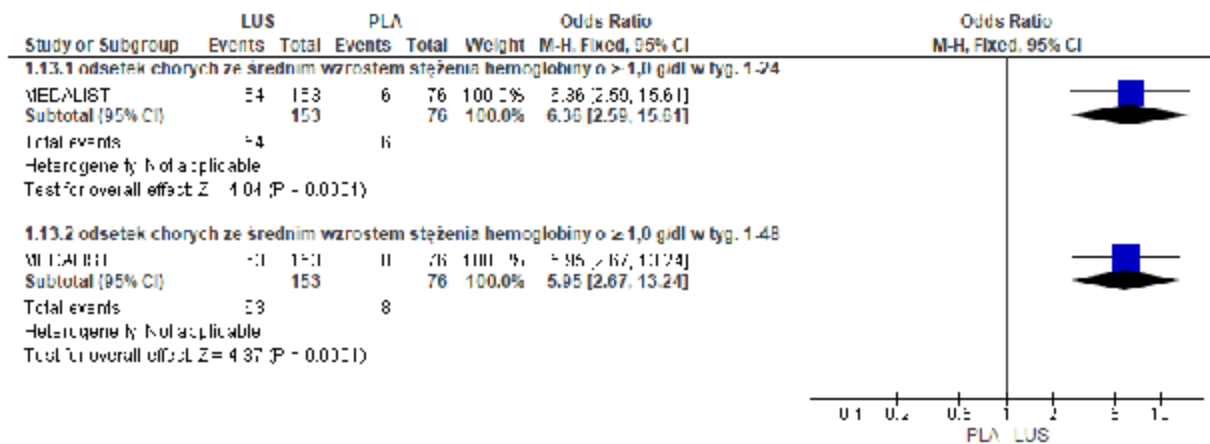
W grupie luspaterceptu wzrost stężenia hemoglobiny był z czasem większy wśród pacjentów, którzy mieli odpowiedź dotyczącą niezależności od przetoczeń KKCz, niż wśród tych, którzy nie mieli odpowiedzi (patrz Ryc 50), niezależnie od wyjściowego obciążenia przetoczeniami. Wśród pacjentów w grupie luspaterceptu, u których wystąpiła odpowiedź, mediana maksymalnego wzrostu stężenia hemoglobiny wyniosła 2,55 (zakres od 1,0 do 4,1) g/dl (Fenaux 2020).

**Tab. 39. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Średni wzrost stężenia hemoglobiny o  $\geq$ 1,0 g/dl\*.**

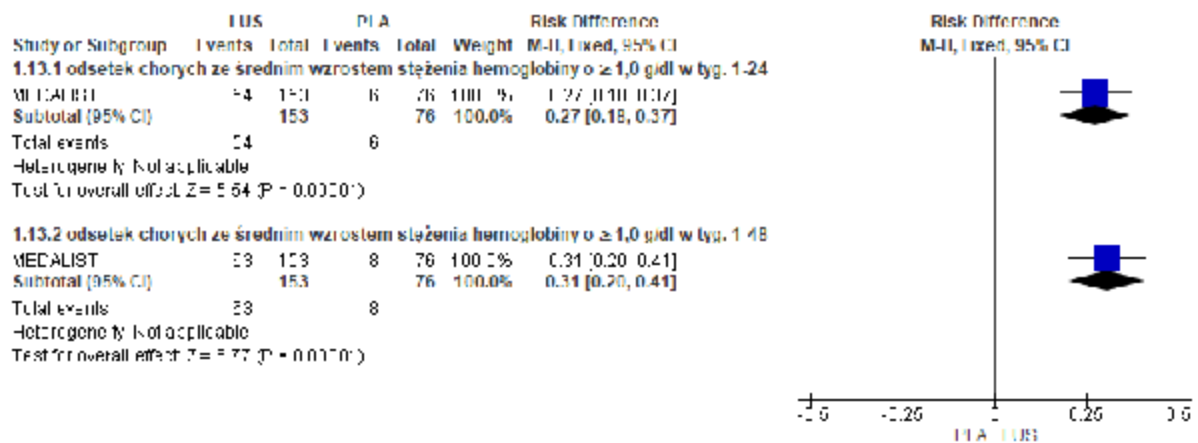
Punkt końcowy	ni/(%) nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
odsetek chorych ze średnim wzrost stężenia hemoglobiny o $\geq$ 1,0 g/dl w tyg. 1-24	54 (35)/ 6 (8)	153 /76	6,36 [2,59; 15,61]	<0,0001	0,27 [0,18; 0,37]	<0,00001	4 [3; 6]
odsetek chorych ze średnim wzrost stężenia hemoglobiny o $\geq$ 1,0 g/dl w tyg. 1-48	63 (41)/ 8 (11)	153 /76	5,95 [2,67; 13,24]	<0,0001	0,31 [0,20; 0,41]	<0,00001	4 [3; 5]

\* analizę oparto na odsetku pacjentów ze wzrostem w stosunku do wartości początkowej o  $\geq$ 1 g/dl (>14 dni po ostatnim przetoczeniu KKCz lub w ciągu 3 dni przed kolejnym przetoczeniem KKCz), która utrzymywała się w ciągu okresu kolejnych 56-dni przy braku przetoczeń KKCz.

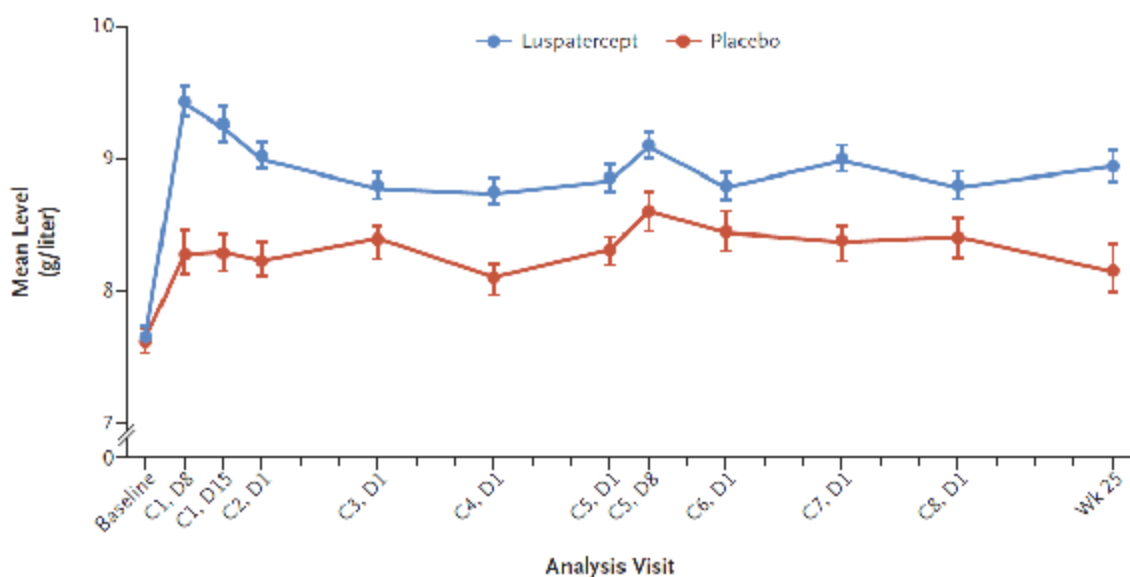
Ryc 47. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Zmiana stężenia hemoglobiny (OR).



Ryc 48. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Zmiana stężenia hemoglobiny (RD).

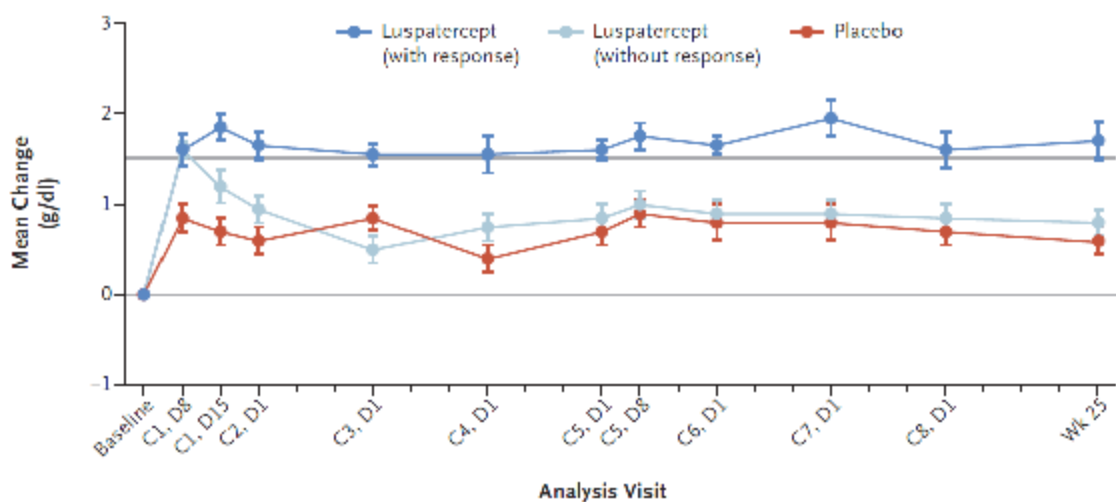


Ryc 49. Zmiany średniego stężenia Hb w czasie (Fenaux 2020).



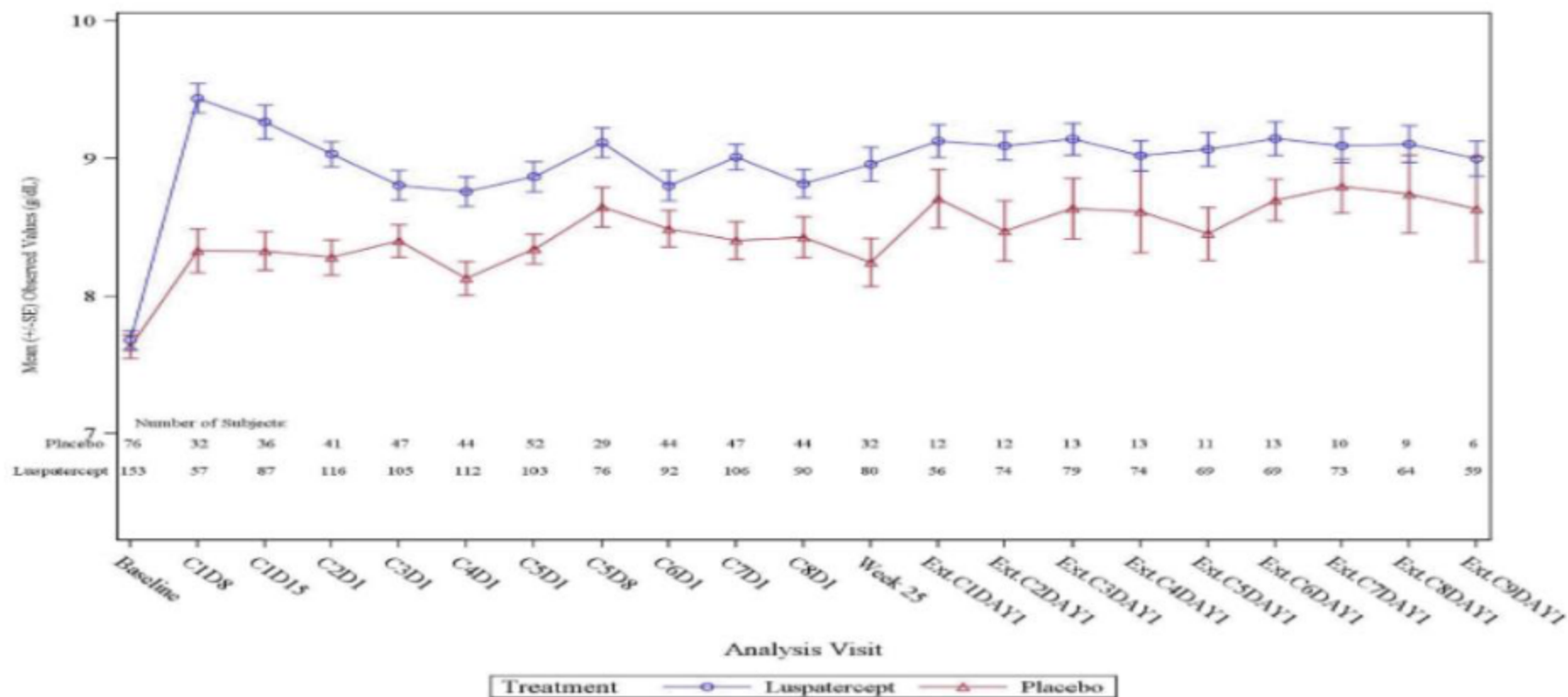
No. of Patients	Baseline	C1, D8	C1, D15	C2, D1	C3, D1	C4, D1	C5, D1	C5, D8	C6, D1	C7, D1	C8, D1	Wk 25
Luspatercept	153	57	87	116	105	112	103	76	92	106	90	80
Placebo	76	32	36	41	47	44	52	29	44	47	44	32

Ryc 50. Zmiana stężenia Hb w odniesieniu do wartości początkowych w zależności od odpowiedzi (Fenaux 2020).



No. of Patients	Baseline	C1, D8	C1, D15	C2, D1	C3, D1	C4, D1	C5, D1	C5, D8	C6, D1	C7, D1	C8, D1	Wk 25
Luspatercept (with response)	—	24	36	55	53	52	50	42	47	50	42	45
Luspatercept (without response)	—	33	51	61	52	60	53	34	45	56	48	35
Placebo	—	32	36	41	47	44	52	29	44	47	44	32

Ryc 51. Zmiana stężenia Hb (średnia  $\pm$ SE) w czasie (przez 48 tyg.) w odniesieniu do wartości początkowych w populacji ITT (Reblozyl EMA).



### 5.1.9.2 Data odcięcia 1 lipiec 2019

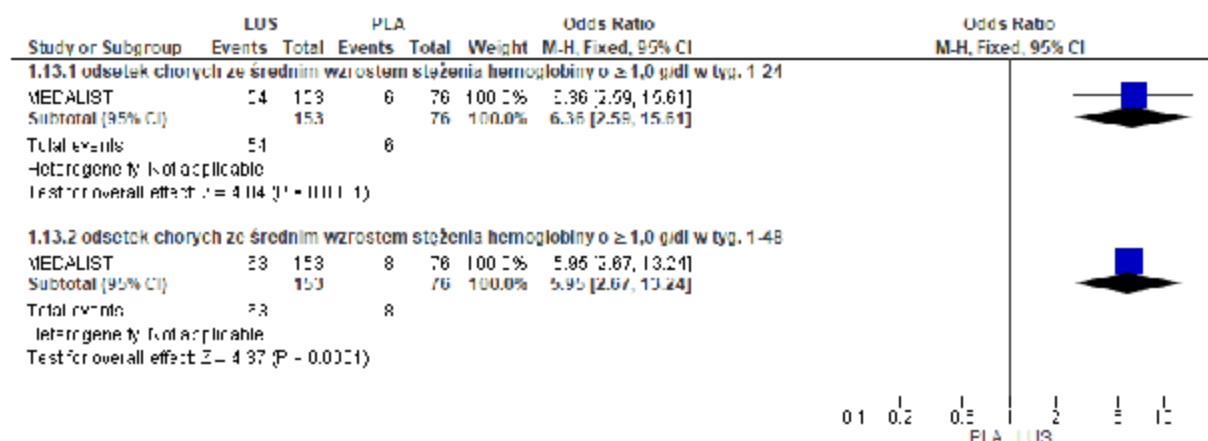
W badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) obserwowano istotnie statystycznie większe odsetki chorych ze średnim wzrostem stężenia hemoglobiny o  $\geq 1,0$  g/dl w tyg. 1-24 oraz w tyg. 1-48 w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (odpowiednio 35% vs 8%, OR=6,36 [95%CI: 2,59; 15,61],  $p < 0,0001$ , RD=0,27 [95%CI: 0,18; 0,37],  $p < 0,00001$ , NNT=4 [95%CI: 3; 6] oraz 41% vs 11%, OR=5,95 [95%CI: 2,67; 13,24],  $p < 0,0001$ , RD=0,31 [95%CI: 0,20; 0,41],  $p < 0,00001$ , NNT=4 [95%CI: 3; 5]).

**Tab. 40. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Średni wzrost stężenia hemoglobiny o  $\geq 1,0$  g/dl\*.**

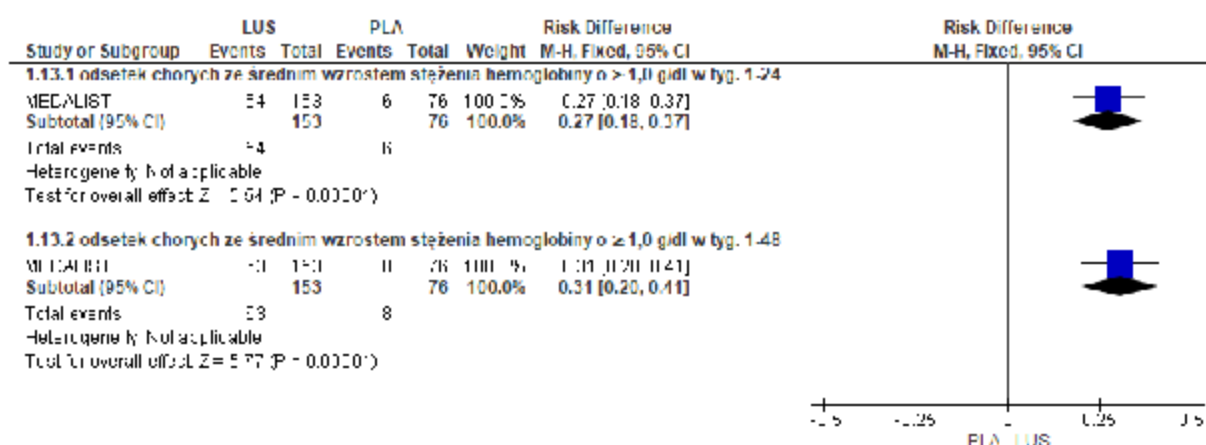
Punkt końcowy	ni/ (%) / nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	P	NNT [95%CI]
odsetek chorych ze średnim wzrostem stężenia hemoglobiny o $\geq 1,0$ g/dl w tyg. 1-24	54 (35) / 6 (8)	153 /76	6,36 [2,59; 15,61]	<0,0001	0,27 [0,18; 0,37]	<0,00001	4 [3; 6]
odsetek chorych ze średnim wzrostem stężenia hemoglobiny o $\geq 1,0$ g/dl w tyg. 1-48	63 (41) / 8 (11)	153 /76	5,95 [2,67; 13,24]	<0,0001	0,31 [0,20; 0,41]	<0,00001	4 [3; 5]

\* analizę oparto na odsetku pacjentów ze wzrostem w stosunku do wartości początkowej o  $\geq 1$  g/dl (>14 dni po ostatnim przetoczeniu koncentratu krwinek czerwonych lub w ciągu 3 dni przed kolejnym przetoczeniem KKCz), która utrzymywała się w ciągu okresu kolejnych 56-dni przy braku przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych.

**Ryc 52. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Zmiana stężenia hemoglobiny (OR).**



**Ryc 53. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Zmiana stężenia hemoglobiny (RD).**



## 5.1.10 Zmiana stężenia ferrytyny

### 5.1.10.1 Data odcięcia 8 maj 2018

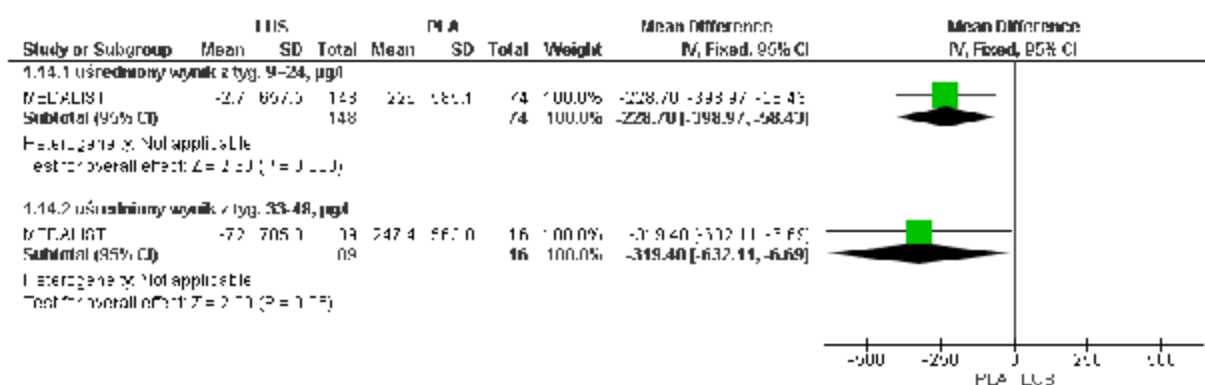
W badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018) u pacjentów w grupie luspaterceptu średnie obniżenie stężenia ferrytyny w surowicy było istotnie statystycznie większe niż w grupie placebo, zarówno w przypadku wyniku uśrednionego z tyg. 9-24, jak i z tyg. 33-48, odpowiednio: -2,7 vs +226. µg/l, MD=-228,70 [95%CI: -398,97; -58,43], p=0,008 oraz -72 vs +247 µg/l, MD=-319,40 [95%CI: -632,11; -6,69], p=0,045).

**Tab. 41. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Zmiana średniego stężenia ferrytyny w surowicy w odniesieniu do wartości początkowych.**

Punkt końcowy	Ni/Nk	LUS, średnia LS (SD*)	PLA, średnia LS (SD*)	MD [95% CI]	p
uśredniony wynik z tyg. 9-24, µg/l	148 / 74	-2,7 (657,5)	226 (585,1)	-228,70 [-398,97; -58,43]**	0,008
uśredniony wynik z tyg. 33-48, µg/l	89 / 16	-72,0 (705,3)	247,4 (563,8)	-319,40 [-632,11; -6,69]**	0,045

\* oszacowano w oparciu o SE i N; \*\* oszacowano w programie RevMan; wyniki z badania w postaci LSMO (SE) [95%CI] były następujące: -229,1 (74,43) [-375,8; -82,4]; \*\*\* oszacowano w programie RevMan; wyniki z badania w postaci LSMO (SE) [95%CI] były następujące: -319,5 (144,57) [-606,3; -32,7].

Ryc 54. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Zmiana średniego stężenia ferrytyny w surowicy w odniesieniu do wartości początkowych (MD).



### 5.1.10.2 Data odcięcia 1 lipiec 2019

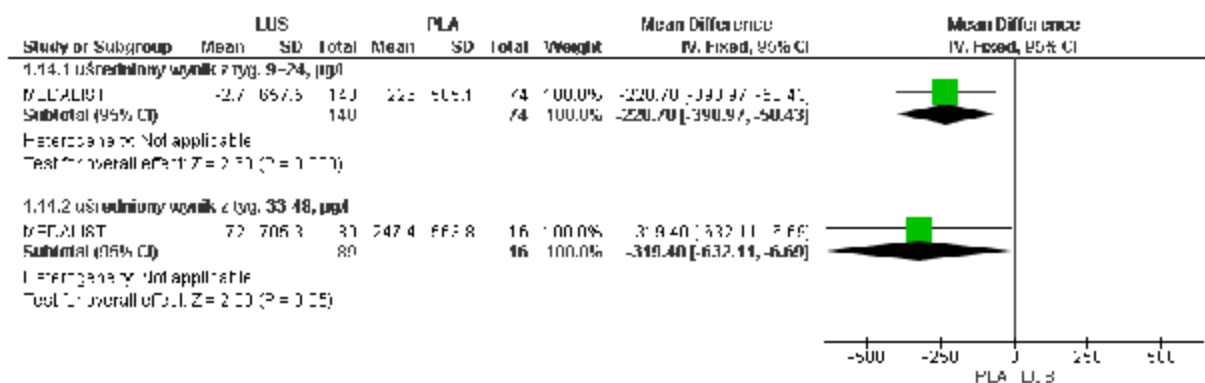
W badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) u pacjentów w grupie luspaterceptu średnie obniżenie stężenia ferrytyny w surowicy było istotnie statystycznie większe niż w grupie placebo, zarówno w przypadku wyniku uśrednionego z tyg. 9-24, jak i z tyg. 33-48, odpowiednio: -2,7 vs +226. µg/l, MD=-228,70 [95%CI: -398,97; -58,43], p=0,008 oraz -72 vs +247 µg/l, MD=-319,40 [95%CI: -632,11; -6,69], p=0,045).

Tab. 42. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Zmiana średniego stężenia ferrytyny w surowicy w odniesieniu do wartości początkowych.

Punkt końcowy	Ni/Nk	LUS, średnia LS (SD*)	PLA, średnia LS (SD*)	MD [95% CI]	p
uśredniony wynik z tyg. 9-24, µg/l	148 / 74	-2,7 (657,5)	226 (585,1)	-228,70 [-398,97; -58,43]**	0,008
uśredniony wynik z tyg. 33-48, µg/l	89 / 16	-72,0 (705,3)	247,4 (563,8)	-319,40 [-632,11; -6,69]**	0,045

\* oszacowano w oparciu o SE i N; \*\* oszacowano w programie RevMan; wyniki z badania w postaci LSM (SE) [95%CI] były następujące: -229,1 (74,43) [-375,8; -82,4], p=0,0024; \*\*\* oszacowano w programie RevMan; wyniki z badania w postaci LSM (SE) [95%CI] były następujące: -319,5 (144,57) [-606,3; -32,7], p=0,0294.

Ryc 55. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Zmiana średniego stężenia ferrytyny w surowicy w odniesieniu do wartości początkowych (MD).



## 5.1.11 Wzrost liczby granulocytów obojętnochłonnych

### 5.1.11.1 Data odcięcia 8 maj 2018

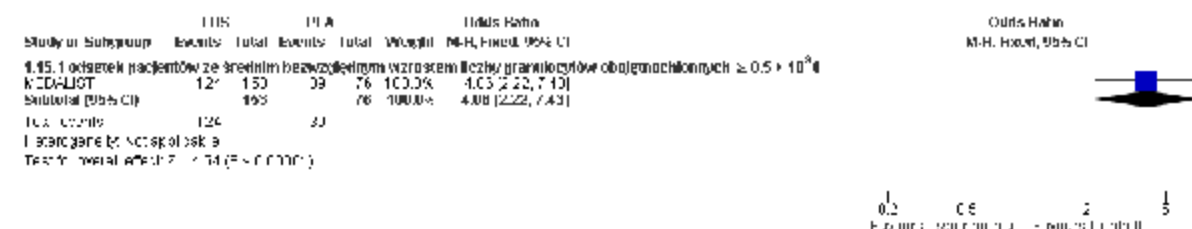
W badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018) obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych ze średnim bezwzględnym wzrostem liczby granulocytów obojętnochłonnych  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (odpowiednio 81% vs 51%, OR=4,06 [95%CI: 2,22; 7,43],  $p < 0,00001$ , RD=0,30 [95%CI: 0,17; 0,43],  $p < 0,00001$ , NNT=4 [95%CI: 3; 6]).

**Tab. 43. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Wzrost liczby granulocytów obojętnochłonnych.**

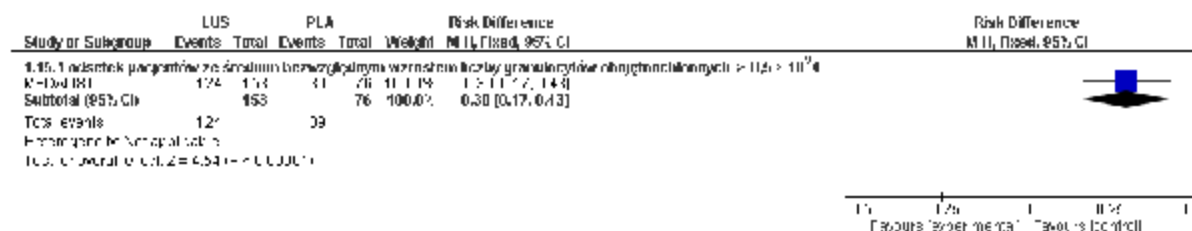
Punkt końcowy	ni/ (%) / nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	P	NNT [95%CI]
odsetek chorych ze średnim bezwzględnym wzrostem liczby granulocytów obojętnochłonnych $\geq 0,5 \times 10^9/l^*$	124 (81) / 39 (51)	153 /76	4,06 [2,22; 7,43]	<0,00001	0,30 [0,17; 0,43]	<0,00001	4 [3; 6]

\* przez  $\geq 56$  kolejnych dni, w porównaniu z wartością początkową.

**Ryc 56. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Wzrost liczby granulocytów obojętnochłonnych (OR).**



**Ryc 57. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Wzrost liczby granulocytów obojętnochłonnych (RD).**





## 5.1.12 Wzrost liczby płytek krwi

### 5.1.12.1 Data odcięcia 8 maj 2018

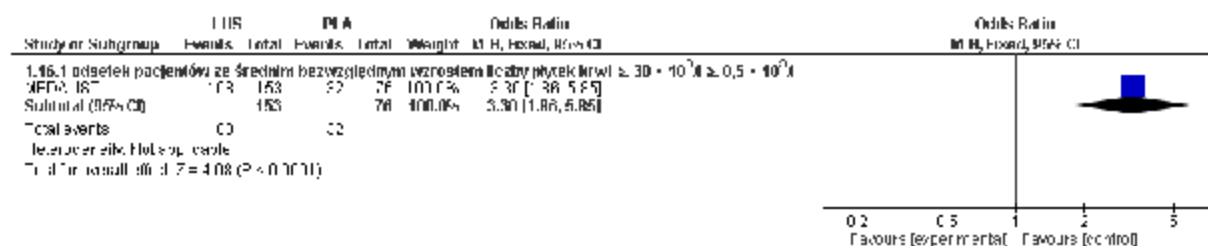
W badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018) obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych ze średnim bezwzględnym wzrostem liczby płytek krwi  $\geq 30 \times 10^9/l$  w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (odpowiednio 71% vs 42%, OR=3,30 [95%CI: 1,86; 5,85],  $p < 0,0001$ , RD=0,28 [95%CI: 0,15; 0,42],  $p < 0,0001$ , NNT=4 [95%CI: 3; 7]).

**Tab. 44. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Wzrost liczby płytek krwi.**

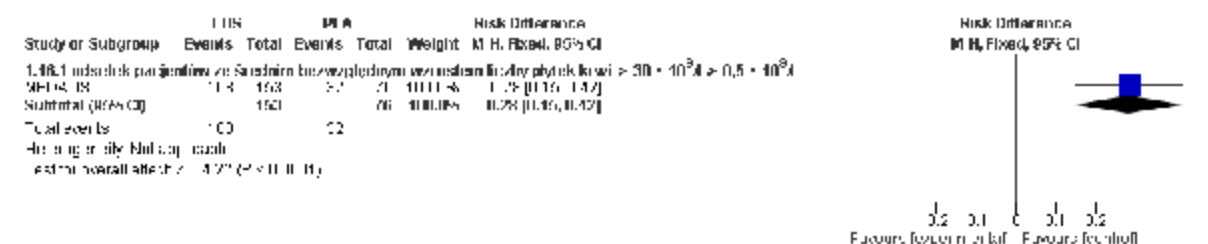
Punkt końcowy	ni/ (%) / nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	P	NNT [95%CI]
odsetek chorych ze średnim bezwzględnym wzrostem liczby płytek krwi $\geq 30 \times 10^9/l^*$	108 (71) / 32 (42)	153 /76	3,30 [1,86; 5,85]	<0,0001	0,28 [0,15; 0,42]	<0,0001	4 [3; 7]

\* przez  $\geq 56$  kolejnych dni, w porównaniu z wartością początkową.

**Ryc 58. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Wzrost liczby płytek krwi (OR).**



**Ryc 59. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Wzrost liczby płytek krwi (RD).**



## 6 Analiza bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego bezpośrednio porównującego luspatercept z placebo (MEDALIST: publikacja Fenaux 2020, doniesienia konferencyjne i dane wewnętrzne Wnioskodawcy).

W analizie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- zgony,
- progresja do AML,
- progresja do MDS wyższego ryzyka,
- zdarzenia niepożądane łącznie niezależnie od stopnia,
- zdarzenia niepożądane łącznie stopnia 3-4,
- zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem stopnia 3-4,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane powodujące zgon,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki,
- poszczególne zdarzenia niepożądane.

Bezpieczeństwo w badaniu oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku - populacja ta w badaniu MEDALIST pokrywała się z populacją ITT.

Dostępne daty odcięcia wyników to: 8 maj 2018 (publikacja i abstrakty; mediana [zakres] czasu leczenia 49 [6-114] tyg. w LUS i 24 [7-89] tyg. w PLA), 7 styczeń 2019 (doniesienia konferencyjne; mediana [zakres] czasu leczenia 50,9 [5,9-147,0] tyg. w LUS i 24,0 [7,4-103,0] tyg. w PLA) i 1 lipiec 2019 (doniesienia konferencyjne; mediana [zakres] czasu leczenia 50,9 [10,9-147,0] tyg. w LUS i 24,0 [7,4-103,0] tyg. w PLA).

### 6.1 Luspatercept vs placebo

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego luspaterceptu z placebo na podstawie badania MEDALIST przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 45. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu MEDALIST – zdarzenia niepożądane i inne, n (%): LUS vs PLA.**

Zdarzenia niepożądane, n (%)	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
<b>Zdarzenia niepożądane* łącznie</b> - data odcięcia 8 maj 2018 (Fenaux 2020)		
ZN łącznie niezależnie od stopnia	150 (98)	70 (92)
ZN łącznie stopnia 3-4	65 (43)	34 (45)
ZN prawdopodobnie związane z leczeniem stopnia 3-4	10 (7)	3 (4)
ciężkie zdarzenia niepożądane	48 (31)	23 (30)
ZN powodujące zgon	5 (3)	4 (5)
ZN powodujące przerwanie leczenia	13 (9)	6 (8)
ZN prowadzące do redukcji dawki	7 (5)	0 (0)
<b>Zdarzenia niepożądane* łącznie</b> - data odcięcia 1 lipca 2019 (ClinicalTrials)		
ZN łącznie niezależnie od stopnia	151 (99)	70 (92)
ZN łącznie stopnia 3-4	84 (55)	34 (45)
ZN prawdopodobnie związane z leczeniem stopnia 3-4**	13 (8)	3 (4)
ciężkie zdarzenia niepożądane* (Fenaux 2019 prezentacja)	64 (42)	23 (30)
ZN powodujące zgon	8 (5)	4 (5)
ZN powodujące przerwanie leczenia (Fenaux 2019 prezentacja)	21 (14)	6 (8)
ZN prowadzące do redukcji dawki	9 (6)	0 (0)
<b>Ocena bezpieczeństwa - inne</b> - data odcięcia 8 maj 2018 (Fenaux 2020)		
zgony	12 (8)	9 (12)
progresja do MDS wyższego ryzyka	1 (1)	1 (1)
progresja do AML	3 (2)	1 (1)
<b>Ocena bezpieczeństwa - inne</b> - data odcięcia 7 styczeń 2019 (Fenaux 2019)		
progresja do AML	3 (2)	1 (1)
<b>Ocena bezpieczeństwa - inne</b> - data odcięcia 1 lipca 2019 (Fenaux 2019 prezentacja)		
zgony (ClinicalTrials)	27 (18)	18 (24)

Zdarzenia niepożądane, n (%)	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
progresja do MDS wyższego ryzyka	5 (3)	2 (3)
progresja do AML	3 (2)	2 (3)
<b>Poszczególne ZN niezależnie od stopnia, które wystąpiły u ≥10% pacjentów** - data odcięcia 8 maj 2018 (Fenaux 2020)</b>		
<b>Ogólne zaburzenie lub stan w miejscu podania</b>		
zmęczenie	41 (27)	10 (13)
astenia	31 (20)	9 (12)
obrzęk obwodowy	25 (16)	13 (17)
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>		
biegunka	34 (22)	7 (9)
nudności***	31 (20)	6 (8)
zaparcie	17 (11)	7 (9)
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		
zawroty głowy	30 (20)	4 (5)
ból głowy	24 (16)	5 (7)
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe lub tkanki łącznej</b>		
ból pleców***	29 (19)	5 (7)
ból stawów	8 (5)	9 (12)
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej lub śródpiersia</b>		
duszność***	23 (15)	5 (7)
kaszel	27 (18)	10 (13)
<b>Zakażenie lub zarażenie</b>		
zapalenie oskrzeli***	17 (11)	1 (1)
zakażenie dróg moczowych***	17 (11)	4 (5)
Uraz, zatrucie lub powikłanie proceduralne: upadek	15 (10)	9 (12)
<b>Poszczególne ZN niezależnie od stopnia, które wystąpiły u ≥10% pacjentów*** - data odcięcia 1 lipca 2019 (ClinicalTrials)</b>		

Zdarzenia niepożądane, n (%)	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
<b>Ogólne zaburzenie lub stan w miejscu podania</b>		
zmęczenie	46 (30)	11 (14)
astenia	38 (25)	9 (12)
obrzęk obwodowy	37 (24)	13 (17)
gorączka	18 (12)	6 (8)
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>		
biegunka	43 (28)	8 (11)
nudności	34 (22)	6 (8)
zaparcie	21 (14)	7 (9)
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		
zawroty głowy	34 (22)	4 (5)
ból głowy	27 (18)	5 (7)
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe lub tkanki łącznej</b>		
ból pleców	30 (20)	5 (7)
ból stawów	12 (8)	9 (12)
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej lub śródpiersia</b>		
duszność	29 (19)	5 (7)
kaszel	34 (22)	10 (13)
<b>Zakażenie lub zarażenie</b>		
zapalenie oskrzeli	18 (12)	1 (1)
zakażenie dróg moczowych	20 (13)	4 (5)
zakażenia górnych dróg oddechowych	18 (12)	4 (5)
wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	17 (11)	4 (5)
<b>Uraz, zatrucie lub powikłanie proceduralne</b>		
upadek	21 (14)	7 (9)
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		

Zdarzenia niepożądane, n (%)	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
nadciśnienie	16 (10)	6 (8)

\* TEAE; \*\* zdarzenia niepożądane podczas badania nie zostały dostosowane do ekspozycji na leczenie; nie przedstawiono poszczególnych ZN 3. stopnia ciężkości ani poszczególnych TEAE 3-4 stopnia ciężkości, ponieważ występowały u bardzo niewielkiego odsetka chorych; \*\*\* wystąpiło co najmniej jedno ciężkie 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); # po skorygowaniu o ekspozycję, częstość występowania ciężkich ZN na 100 pacjentolat była porównywalna między luspaterceptem (odpowiednio 42,3 / 100 pacjentolat i 55,7 / 100 pacjentolat) (ClinicalTrials); ## brak było ZN prawdopodobnie związanych z leczeniem stopnia 5 (tj. powodujących zgon) (ClinicalTrials); ### nie przedstawiono poszczególnych ciężkich ZN, ponieważ występowały u bardzo niewielkiego odsetka chorych.

## 6.1.1 Zgon lub progresja

### 6.1.1.1 Data odcięcia 8 maj 2018

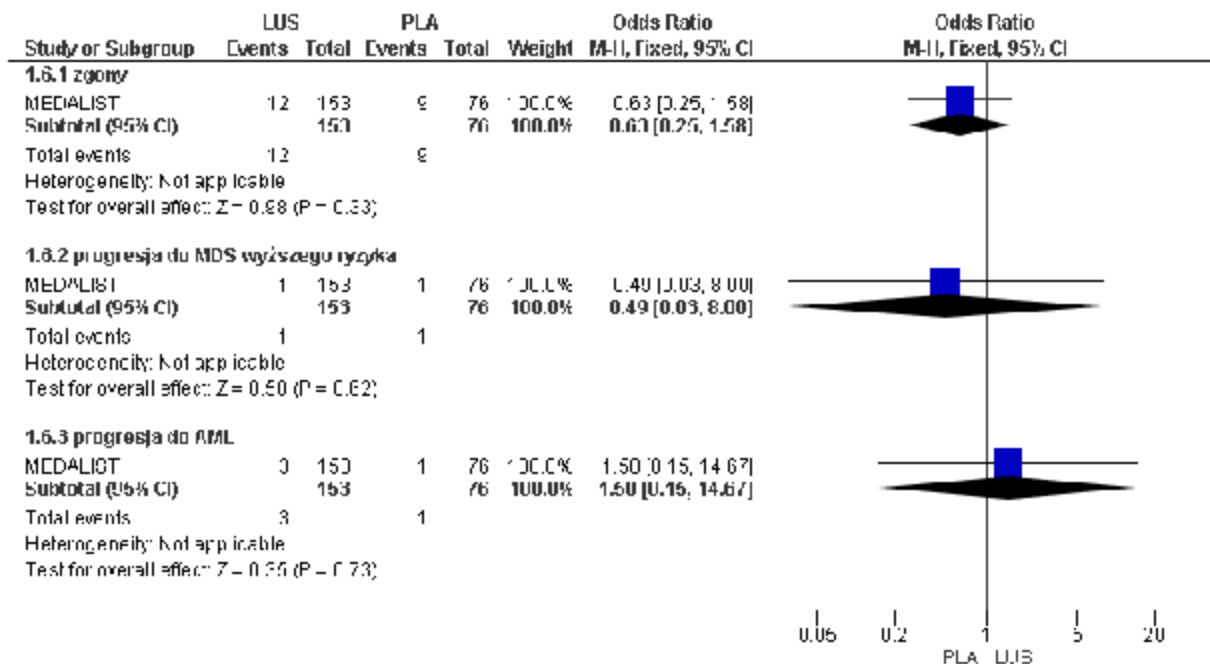
Odsetek chorych, u których raportowano zgon w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018) był zbliżony grupach luspaterceptu i placebo (OR=0,63 [95%CI: 0,25; 1,58], p=ns, RD=-0,04 [95%CI: -0,12; 0,04], p=ns, NNH=na).

Odsetek chorych, u których raportowano progresję do MDS wyższego ryzyka oraz odsetek chorych, u których raportowano progresję do AML w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018) były zbliżone grupach luspaterceptu i placebo (odpowiednio: OR=0,49 [95%CI: 0,03; 8,00], p=ns, RD=-0,01 [95%CI: -0,04; 0,02], p=ns, NNH=na oraz OR=1,50 [95%CI: 0,15; 14,67], p=ns, RD=0,01 [95%CI: -0,03; 0,04], p=ns, NNH=na).

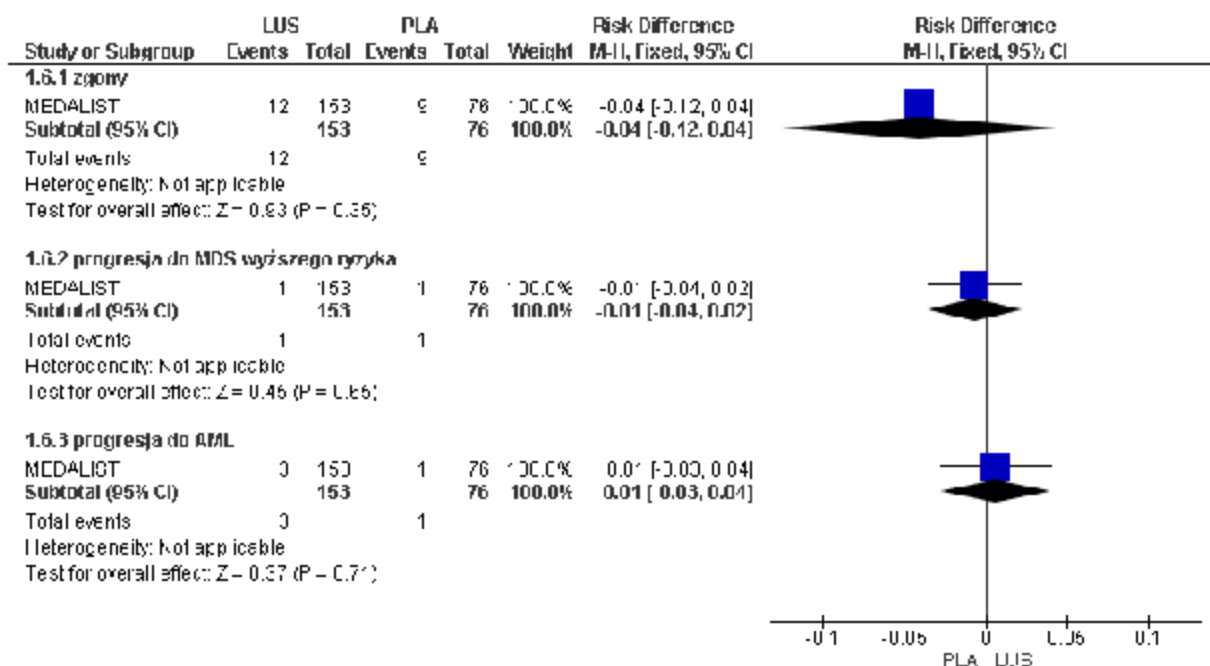
**Tab. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Zgon lub progresja.**

Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/N k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
zgon	12 (8)/ 9 (12)	153/ 76	0,63 [0,25; 1,58]	ns	-0,04 [-0,12; 0,04]	ns	na
progresja do MDS wyższego ryzyka	1 (1)/ 1 (1)	153/ 76	0,49 [0,03; 8,00]	ns	-0,01 [-0,04; 0,02]	ns	na
progresja do AML	3 (2)/ 1 (1)	153/ 76	1,50 [0,15; 14,67]	ns	0,01 [-0,03; 0,04]	ns	na

Ryc 1. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Zgon lub progresja (OR).



Ryc 2. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Zgon lub progresja (RD).



### 6.1.1.2 Data odcięcia 7 styczeń 2019

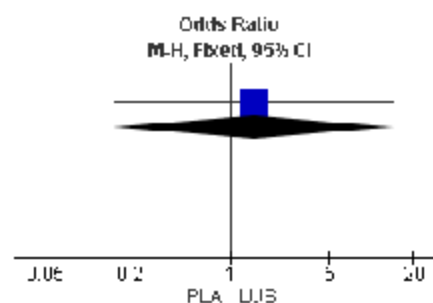
Odsetek chorych, u których raportowano progresję do AML w badaniu MEDALIST (data odcięcia 7 styczeń 2019) był zbliżony w grupach luspaterceptu i placebo (OR=1,50 [95%CI: 0,15; 14,67], p=ns, RD=0,01 [95%CI: -0,03; 0,04], p=ns, NNH=na).

**Tab. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MEDALIST (data odcięcia 7 stycznia 2019): LUS vs PLA. Zgon lub progresja.**

Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
progresja do AML	3 (2)/ 1 (1)	153/76	1,50 [0,15; 14,67]	ns	0,01 [-0,03; 0,04]	ns	na

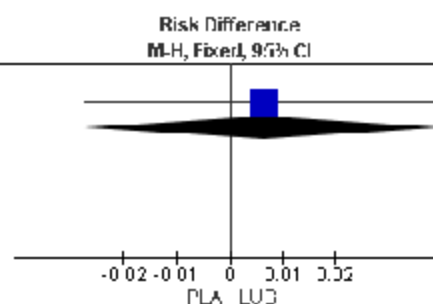
**Ryc 3. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MEDALIST (data odcięcia 7 stycznia 2019): LUS vs PLA. Zgon lub progresja (OR).**

Study or Subgroup	LUS		PLA		Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
<b>1.7.1 progresja do AML</b>						
MEDALIST	3	153	1	76	100.0%	1.50 [0.15, 14.67]
Subtotal (95% CI)		153		76	100.0%	1.50 [0.15, 14.67]
Total events	3		1			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.39 (P = 0.73)						



**Ryc 4. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MEDALIST (data odcięcia 7 stycznia 2019): LUS vs PLA. Zgon lub progresja (RD).**

Study or Subgroup	LUS		PLA		Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
<b>1.7.1 progresja do AML</b>						
MEDALIST	3	153	1	76	100.0%	0.01 [-0.03, 0.04]
Subtotal (95% CI)		153		76	100.0%	0.01 [-0.03, 0.04]
Total events	3		1			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.37 (P = 0.71)						



### 6.1.1.3 Data odcięcia 1 lipiec 2019

Odsetek chorych, u których raportowano zgon w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) był zbliżony grupach luspaterceptu i placebo (OR=0,69 [95%CI: 0,35, 1,35], p=ns, RD=-0,06 [95%CI: -0,17, 0,05], p=ns, NNH=na).

Odsetek chorych, u których raportowano progresję do MDS wyższego ryzyka oraz odsetek chorych, u których raportowano progresję do AML w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) były zbliżone grupach luspaterceptu i placebo (odpowiednio: OR=1,25 [95%CI: 0,24; 6,60], p=ns, RD=0,01 [95%CI: -0,04; 0,05], p=ns, NNH=na oraz OR=0,74 [95%CI: 0,12; 4,53], p=ns, RD=-0,01 [95%CI: -0,05; 0,04], p=ns, NNH=na).

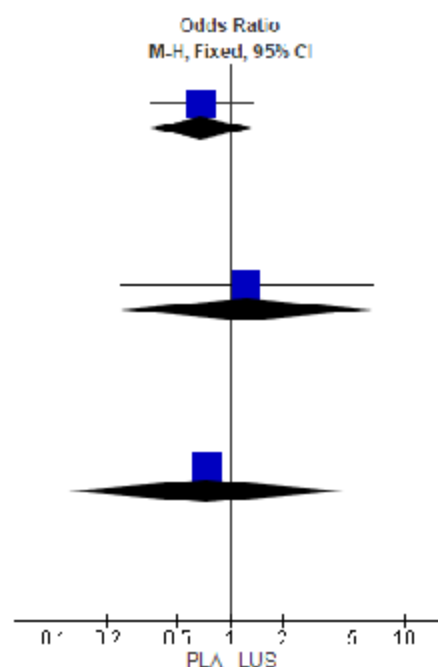


Tab. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Zgon lub progresja.

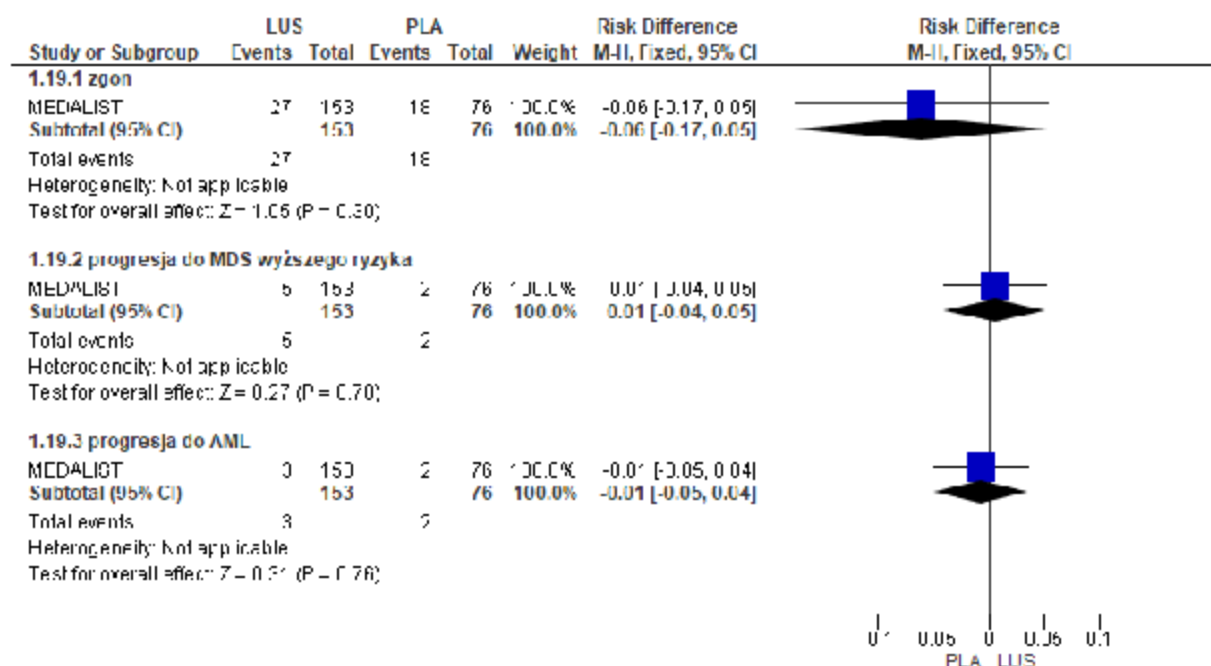
Punkt końcowy	ni/ (%) / nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
zgon	27 (18) / 18 (24)	153/76	0,69 [0,35, 1,35]	ns	-0,06 [-0,17, 0,05]	ns	na
progresja do MDS wyższego ryzyka	5 (3) / 2 (3)	153/76	1,25 [0,24; 6,60]	ns	0,01 [-0,04; 0,05]	ns	na
progresja do AML	3 (2) / 2 (3)	153/76	0,74 [0,12; 4,53]	ns	-0,01 [-0,05; 0,04]	ns	na

Ryc 5. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Zgon lub progresja (OR).

Study or Subgroup	LUS		PLA		Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
<b>1.19.1 zgon</b>						
MEDALIST	27	153	18	76	100.0%	0.69 [0.35, 1.35]
Subtotal (95% CI)		153		76	100.0%	0.69 [0.35, 1.35]
Total events	27		18			
Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 1.00 (P = 0.32)						
<b>1.19.2 progresja do MDS wyższego ryzyka</b>						
MEDALIST	5	153	2	76	100.0%	1.25 [0.24, 6.60]
Subtotal (95% CI)		153		76	100.0%	1.25 [0.24, 6.60]
Total events	5		2			
Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 0.28 (P = 0.78)						
<b>1.19.3 progresja do AML</b>						
MEDALIST	3	153	2	76	100.0%	0.74 [0.12, 4.53]
Subtotal (95% CI)		153		76	100.0%	0.74 [0.12, 4.53]
Total events	3		2			
Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 0.33 (P = 0.74)						



**Ryc 6. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Zgon lub progresja (RD).**



## 6.1.2 Zdarzenia niepożądane łącznie

### 6.1.2.1 Data odcięcia 8 maj 2018

Zgodnie z wynikami badania MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018) ZN łącznie niezależnie od stopnia, ZN łącznie stopnia 3-4, ZN prawdopodobnie związane z leczeniem stopnia 3-4, ciężkie zdarzenia niepożądane, ZN powodujące zgon, ZN powodujące przerwanie leczenia oraz ZN prowadzące do redukcji dawki występowały ze zbliżoną częstością w obu analizowanych grupach, odpowiednio:

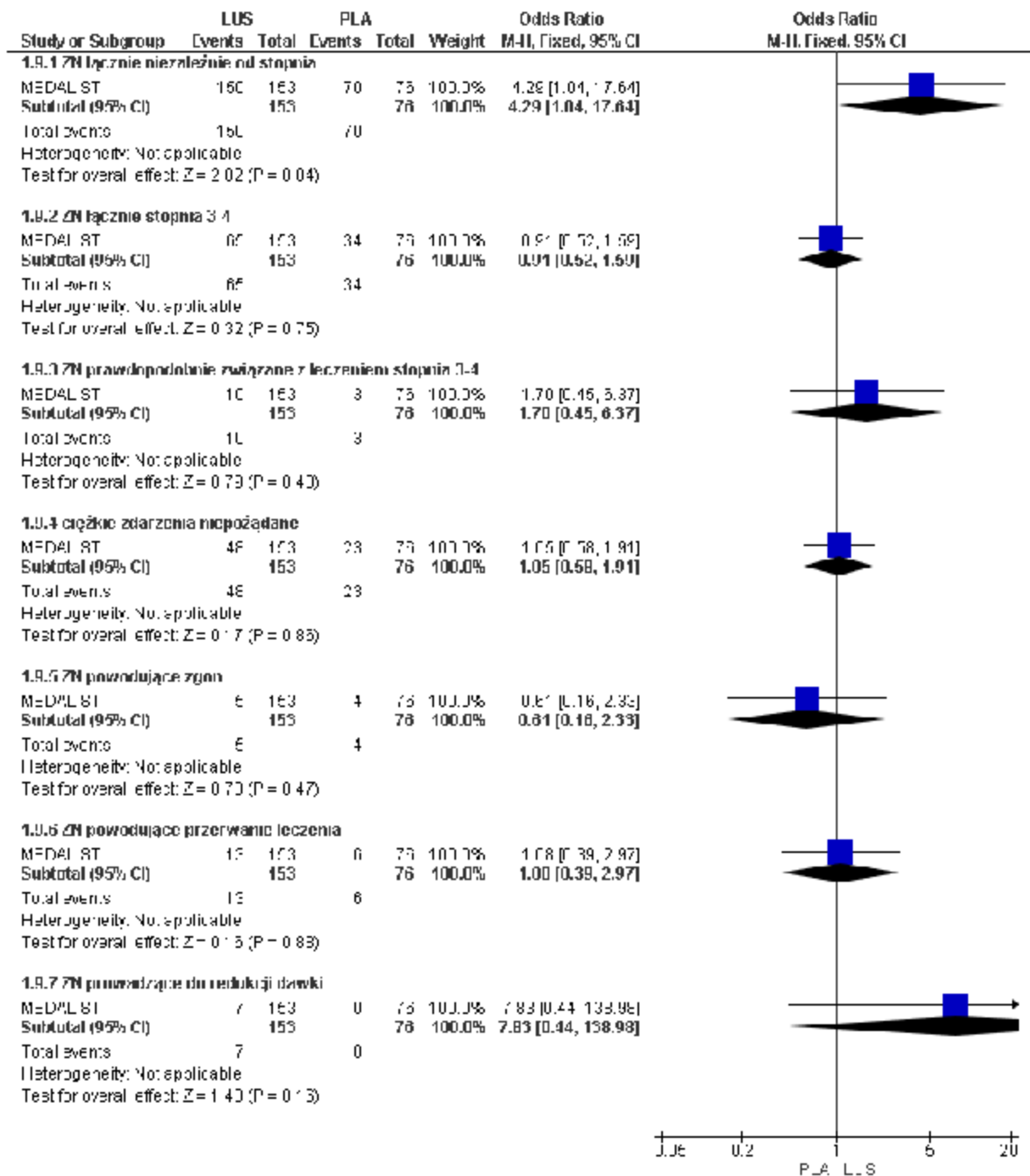
- ZN łącznie niezależnie od stopnia: OR=4,29 [95%CI: 1,04; 17,64], p=0,04, RD=0,06 [95%CI: -0,01; 0,12], p=0,07, NNH=na - wynik istotny statystycznie w odniesieniu do parametru OR, ale nie RD;
- ZN łącznie stopnia 3-4: OR=0,91 [95%CI: 0,52; 1,59], p=ns, RD=-0,02 [95%CI: -0,16; 0,11], p=ns, NNH=na;
- ZN prawdopodobnie związane z leczeniem stopnia 3-4: OR=1,70 [95%CI: 0,45; 6,37], p=ns, RD=0,03 [95%CI: -0,03; 0,08], p=ns, NNH=na;
- ciężkie zdarzenia niepożądane: OR=1,05 [95%CI: 0,58; 1,91], p=ns, RD=0,01 [95%CI: -0,12; 0,14], p=ns, NNH=na;
- ZN powodujące zgon: OR=0,61 [95%CI: 0,16; 2,33], p=ns, RD=-0,02 [95%CI: -0,08; 0,04], p=ns, NNH=na;
- ZN powodujące przerwanie leczenia: OR=1,08 [95%CI: 0,39; 2,97], p=ns, RD=0,01 [95%CI: -0,07; 0,08], p=ns, NNH=na;

- ZN prowadzące do redukcji dawki: OR=7,83 [95%CI: 0,44; 138,98], p=ns, RD=0,05 [95%CI: 0,01; 0,08], p=0,02, NNH=21 [95%CI: 11; 136] - wynik istotny statystycznie w odniesieniu do parametru RD, ale nie OR.

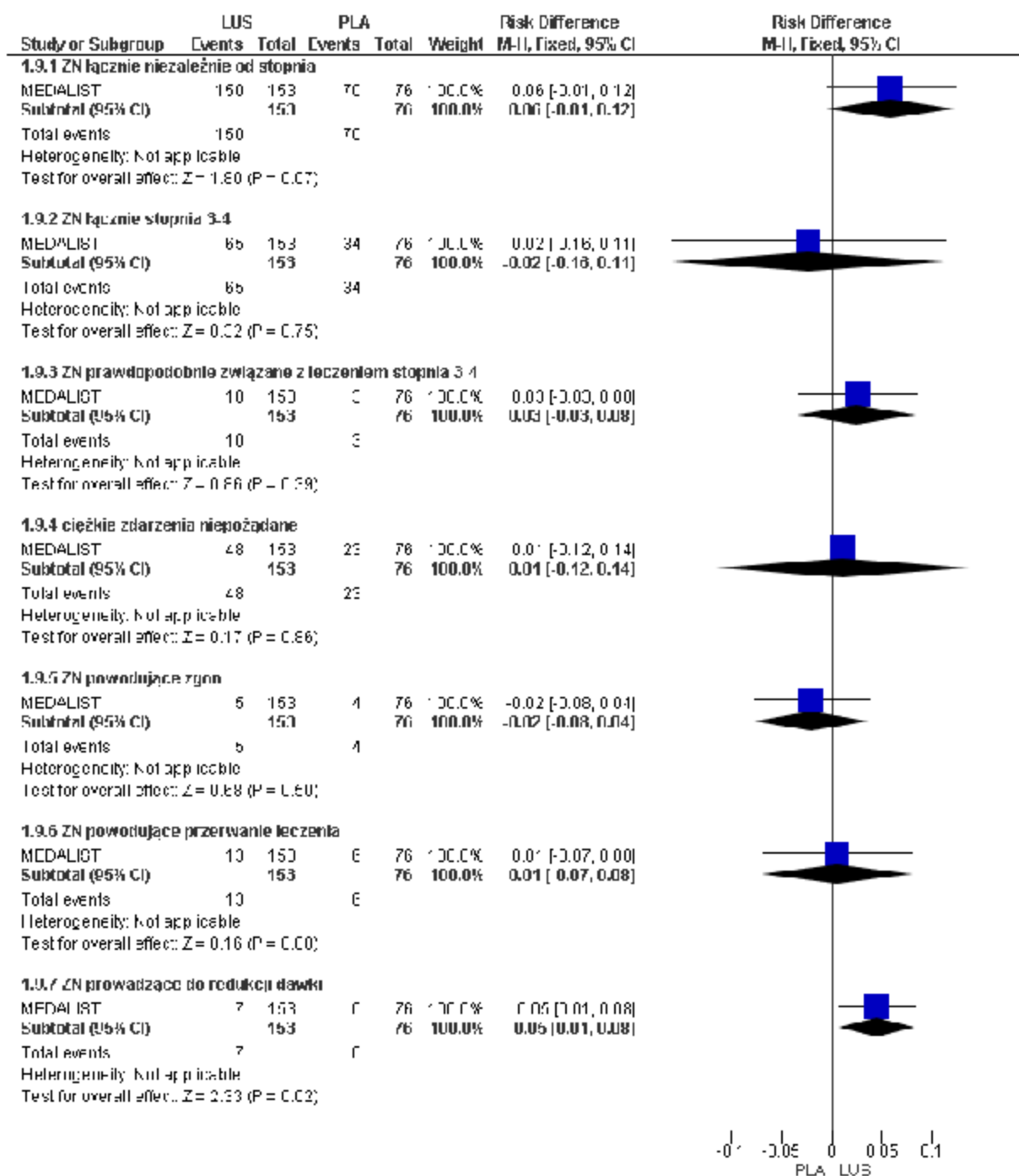
**Tab. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie.**

Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/N k	OR [ 95%CI ]	p	RD [ 95%CI ]	p	NNH [ 95% CI ]
ZN łącznie niezależnie od stopnia	150 (98)/ 70 (92)	153/ 76	4,29 [1,04; 17,64]	0,04	0,06 [-0,01; 0,12]	0,07	na
ZN łącznie stopnia 3-4	65 (43)/ 34 (45)	153/ 76	0,91 [0,52; 1,59]	ns	-0,02 [-0,16; 0,11]	ns	na
ZN prawdopodobnie związane z leczeniem stopnia 3-4	10 (7) / 3 (4)	153/ 76	1,70 [0,45; 6,37]	ns	0,03 [-0,03; 0,08]	ns	na
ciężkie zdarzenia niepożądane	48 (31) / 23 (30)	153/ 76	1,05 [0,58; 1,91]	ns	0,01 [-0,12; 0,14]	ns	na
ZN powodujące zgon	5 (3) / 4 (5)	153/ 76	0,61 [0,16; 2,33]	ns	-0,02 [-0,08; 0,04]	ns	na
ZN powodujące przerwanie leczenia	13 (9) / 6 (8)	153/ 76	1,08 [0,39; 2,97]	ns	0,01 [-0,07; 0,08]	ns	na
ZN prowadzące do redukcji dawki	7 (5) / 0 (0)	153/ 76	7,83 [0,44; 138,98]	ns	0,05 [0,01; 0,08]	0,02	21 [11; 136]

Ryc. 7. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



Ryc. 8. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



### 6.1.2.2 Data odcięcia 1 lipiec 2019

Zgodnie z wynikami badania MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) ZN łącznie niezależnie od stopnia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie luspaterceptu niż placebo a ZN łącznie stopnia 3-4, ZN prawdopodobnie związane z leczeniem stopnia 3-4, ciężkie zdarzenia niepożądane, ZN powodujące zgon, ZN powodujące przerwanie leczenia oraz ZN

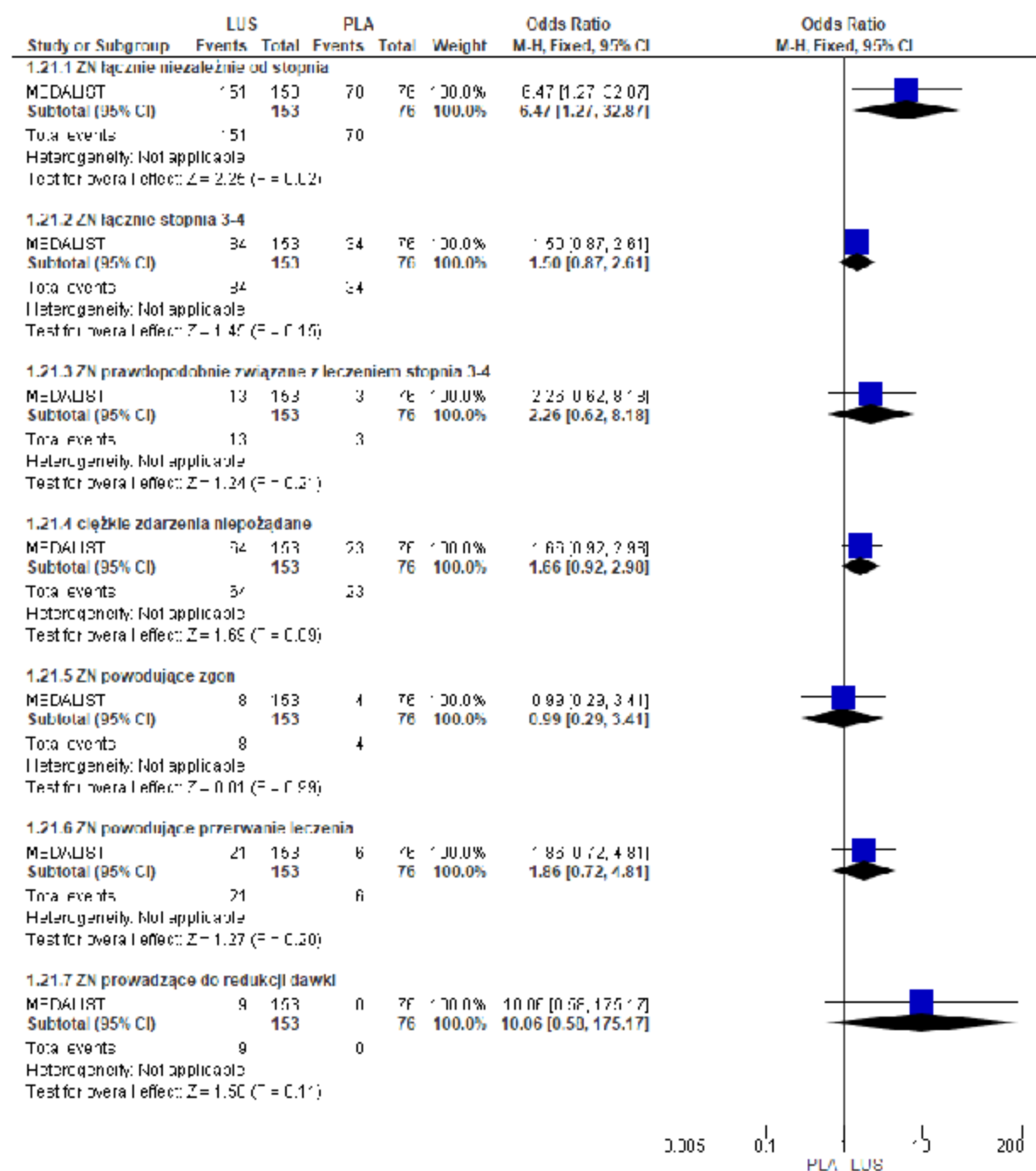
prowadzące do redukcji dawki występowały ze zbliżoną częstością w obu analizowanych grupach, odpowiednio:

- ZN łącznie niezależnie od stopnia: OR=6,47 [95%CI: 1,27; 32,87], p=0,02, RD=0,07 [95%CI: 0,003; 0,13], p=0,04, NNH=15 [95%CI: 7; 379];
- ZN łącznie stopnia 3-4: OR=1,50 [95%CI: 0,87; 2,61], p=ns, RD=0,10 [95%CI: -0,04; 0,24], p=ns, NNH=na;
- ZN prawdopodobnie związane z leczeniem stopnia 3-4: OR=2,26 [95%CI: 0,62; 8,18], p=ns, RD=0,05 [95%CI: -0,02; 0,11], p=ns, NNH=na;
- ciężkie zdarzenia niepożądane: OR=1,66 [95%CI: 0,92; 2,98], p=0,09, RD=0,12 [95%CI: -0,01; 0,25], p=0,08, NNH=na;
- ZN powodujące zgon: OR=0,99 [95%CI: 0,29; 3,41], p=ns, RD=-0,0003 [95%CI: -0,06; 0,06], p=ns, NNH=na;
- ZN powodujące przerwanie leczenia: OR=1,86 [95%CI: 0,72; 4,81], p=ns, RD=0,06 [95%CI: -0,02; 0,14], p=ns, NNH=na;
- ZN prowadzące do redukcji dawki: OR=10,06 [95%CI: 0,58; 175,17], p=ns, RD=0,06 [95%CI: 0,02; 0,10], p=0,006, NNH=17 [95%CI: 9; 59] - wynik istotny statystycznie w odniesieniu do parametru RD, ale nie OR.

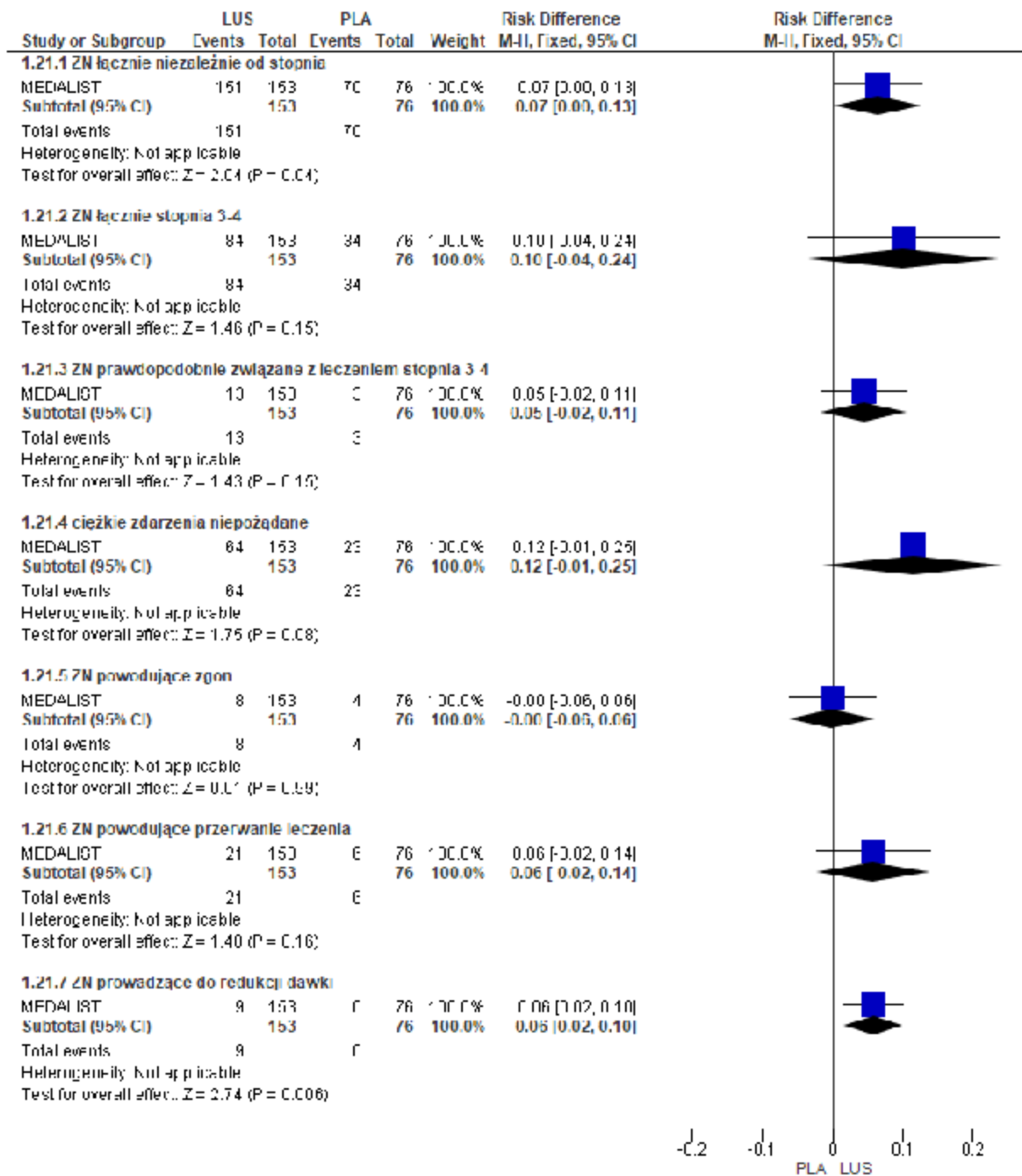
**Tab. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie.**

Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/N k	OR [ 95%CI ]	p	RD [ 95%CI ]	p	NNH [ 95% CI ]
ZN łącznie niezależnie od stopnia	151 (99)/ 70 (92)	153/ 76	6,47 [1,27; 32,87]	0,02	0,07 [0,003; 0,13]	0,04	15 [7; 379]
ZN łącznie stopnia 3-4	84 (55)/ 34 (45)	153/ 76	1,50 [0,87; 2,61]	ns	0,10 [-0,04; 0,24]	ns	na
ZN prawdopodobnie związane z leczeniem stopnia 3-4	13 (8)/ 3 (4)	153/ 76	2,26 [0,62; 8,18]	ns	0,05 [-0,02; 0,11]	ns	na
ciężkie zdarzenia niepożądane	64 (42)/ 23 (30)	153/ 76	1,66 [0,92; 2,98]	0,09	0,12 [-0,01; 0,25]	0,08	na
ZN powodujące zgon	8 (5)/ 4 (5)	153/ 76	0,99 [0,29; 3,41]	ns	-0,0003 [-0,06; 0,06]	ns	na
ZN powodujące przerwanie leczenia	21 (14)/ 6 (8)	153/ 76	1,86 [0,72; 4,81]	ns	0,06 [-0,02; 0,14]	ns	na
ZN prowadzące do redukcji dawki	9 (6)/ 0 (0)	153/ 76	10,06 [0,58; 175,17]	ns	0,06 [0,02; 0,10]	0,006	17 [9; 59]

Ryc. 9. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



Ryc. 10. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



### 6.1.3 Poszczególne zdarzenia niepożądane

Przedstawiono wyniki w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych niezależnie od stopnia ciężkości występujących u co najmniej 10% pacjentów. Nie przedstawiono poszczególnych ZN 3. stopnia ciężkości ani poszczególnych TEAE 3-4 stopnia ciężkości, ponieważ występowały u bardzo niewielkiego odsetka chorych w obu porównywanych grupach.



### 6.1.3.1 Data odcięcia 8 maj 2018

W badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018) istotnie statystycznie częściej w grupie luspaterceptu niż w grupie placebo raportowano występowanie następujących zdarzeń niepożądanych (łącznie we wszystkich stopniach ciężkości):

- zmęczenie: OR=2,42 [95%CI: 1,14; 5,14], p=0,02, RD=0,14 [95%CI: 0,03; 0,24], p=0,01, NNH=7 [95%CI: 4; 30];
- biegunka: OR=2,82 [95%CI: 1,18; 6,69], p=0,02, RD=0,13 [95%CI: 0,04; 0,22], p=0,006, NNH=7 [95%CI: 4; 26];
- nudności: OR=2,96 [95%CI: 1,18; 7,46], p=0,02, RD=0,12 [95%CI: 0,04; 0,21], p=0,006, NNH=8 [95%CI: 4; 27];
- zawroty głowy: OR=4,39 [95%CI: 1,49; 12,97], p=0,007, RD=0,14 [95%CI: 0,06; 0,22], p=0,0005, NNH=6 [95%CI: 4; 15];
- ból głowy: OR=2,64 [95%CI: 0,97; 7,23], p=0,06, RD=0,09 [95%CI: 0,01; 0,17], p=0,03, NNH=10 [95%CI: 5; 91];
- ból pleców: OR=3,32 [95%CI: 1,23; 8,96], p=0,02, RD=0,12 [95%CI: 0,04; 0,21], p=0,004, NNH=8 [95%CI: 4; 24];
- duszność: OR=2,51 [95%CI: 0,92; 6,89], p=0,07, RD=0,08 [95%CI: 0,01; 0,16], p=0,04, NNH=11 [95%CI: 6; 196];
- zapalenie oskrzeli: OR=9,38 [95%CI: 1,22; 71,84], p=0,03, RD=0,10 [95%CI: 0,04; 0,15], p=0,0006, NNH=10 [95%CI: 6; 23].

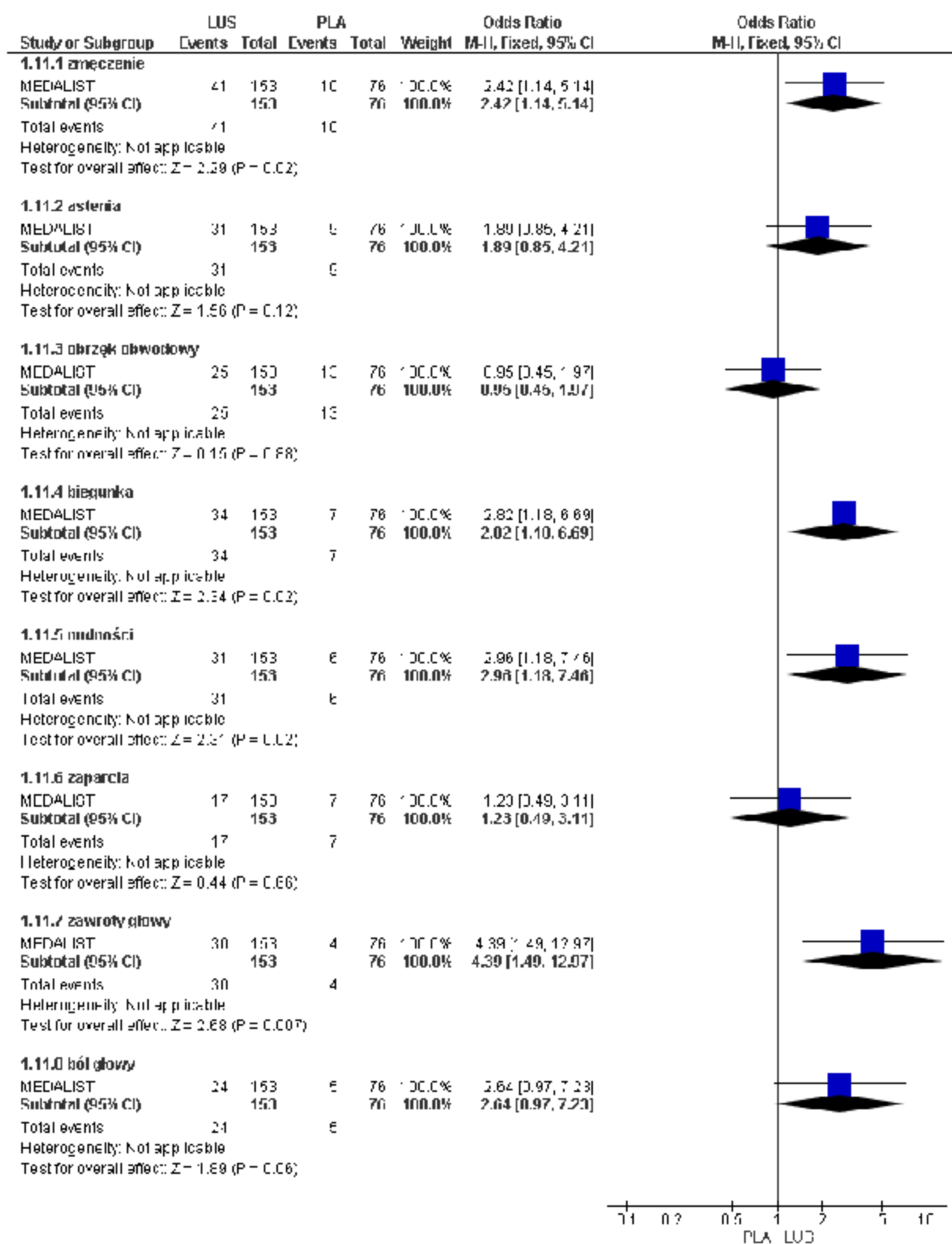
Częstość występowania pozostałych poszczególnych zdarzeń niepożądanych (łącznie we wszystkich stopniach ciężkości) w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018) była porównywalna w grupach luspaterceptu i placebo.

**Tab. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia.**

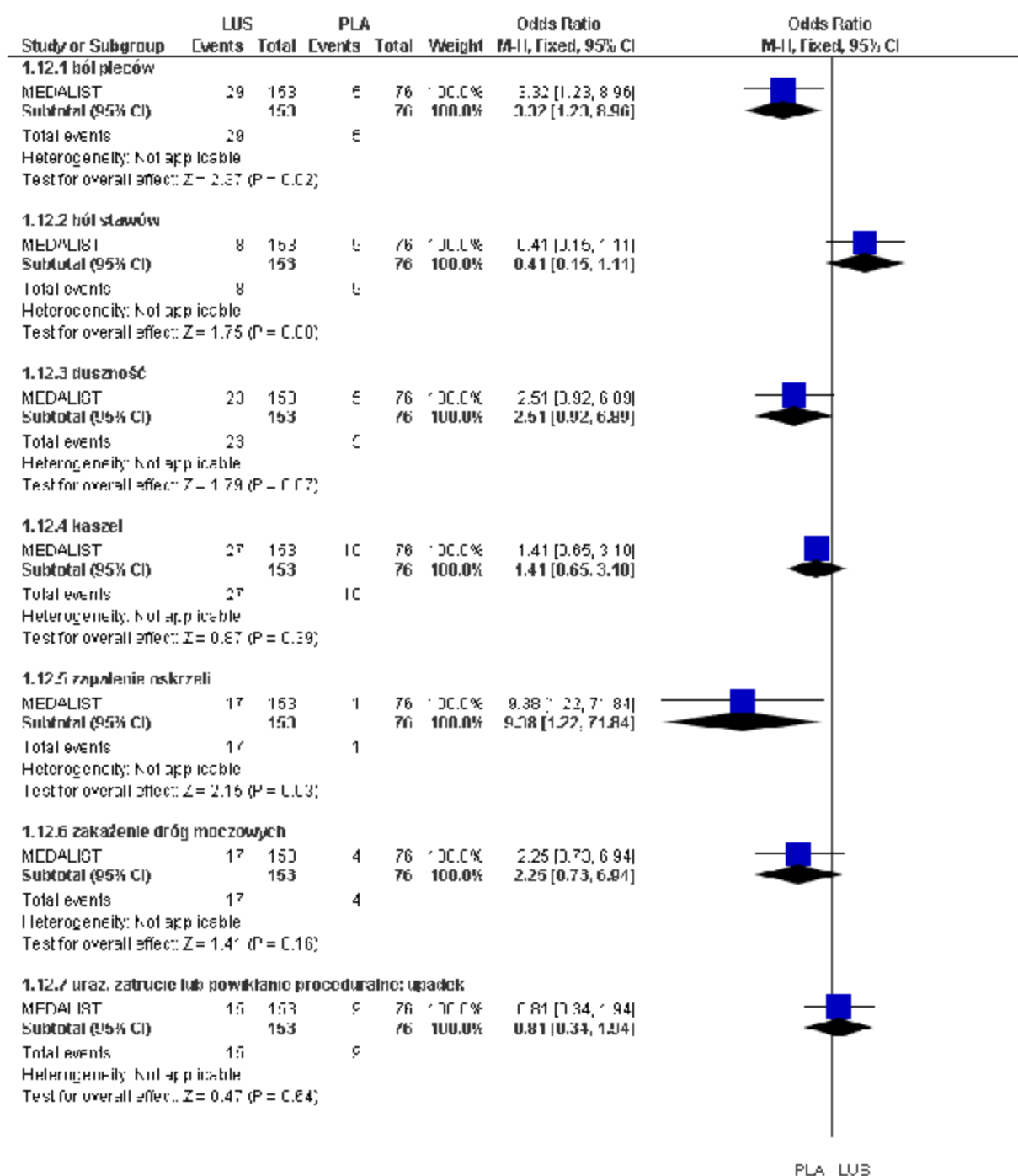
Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/N k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Ogólne zaburzenie lub stan w miejscu podania							
zmęczenie	41 (27)/ 10 (13)	153/ 76	2,42 [1,14; 5,14]	0,02	0,14 [0,03; 0,24]	0,01	7 [4; 30]
astenia	31 (20)/ 9 (12)	153/ 76	1,89 [0,85; 4,21]	ns	0,08 [-0,01; 0,18]	0,09	na
obrzęk obwodowy	25 (16)/ 13 (17)	153/ 76	0,95 [0,45; 1,97]	ns	-0,01 [-0,11; 0,10]	ns	na
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe							
biegunka	34 (22)/ 7 (9)	153/ 76	2,82 [1,18; 6,69]	0,02	0,13 [0,04; 0,22]	0,006	7 [4; 26]

Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/N k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
nudności	31 (20)/ 6 (8)	153/ 76	2,96 [1,18; 7,46]	0,02	0,12 [0,04; 0,21]	0,006	8 [4; 27]
zaparcie	17 (11)/ 7 (9)	153/ 76	1,23 [0,49; 3,11]	ns	0,02 [-0,06; 0,10]	ns	na
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>							
zawroty głowy	30 (20)/ 4 (5)	153/ 76	4,39 [1,49; 12,97]	0,007	0,14 [0,06; 0,22]	0,0005	6 [4; 15]
ból głowy	24 (16)/ 5 (7)	153/ 76	2,64 [0,97; 7,23]	0,06	0,09 [0,01; 0,17]	0,03	10 [5; 91]
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe lub tkanki łącznej</b>							
ból pleców	29 (19)/ 5 (7)	153/ 76	3,32 [1,23; 8,96]	0,02	0,12 [0,04; 0,21]	0,004	8 [4; 24]
ból stawów	8 (5)/ 9 (12)	153/ 76	0,41 [0,15; 1,11]	0,08	-0,07 [-0,15; 0,01]	ns	na
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej lub śródpiersia</b>							
duszność	23 (15)/ 5 (7)	153/ 76	2,51 [0,92; 6,89]	0,07	0,08 [0,01; 0,16]	0,04	11 [6; 196]
kaszel	27 (18)/ 10 (13)	153/ 76	1,41 [0,65; 3,10]	ns	0,04 [-0,05; 0,14]	ns	na
<b>Zakażenie lub zarażenie</b>							
zapalenie oskrzeli	17 (11)/ 1 (1)	153/ 76	9,38 [1,22; 71,84]	0,03	0,10 [0,04; 0,15]	0,0006	10 [6; 23]
zakażenie dróg moczowych	17 (11)/ 4 (5)	153/ 76	2,25 [0,73; 6,94]	ns	0,06 [-0,01; 0,13]	ns	na
<b>Uraz, zatrucie lub powikłanie proceduralne</b>							
upadek	15 (10)/ 9 (12)	153/ 76	0,81 [0,34; 1,94]	ns	-0,02 [-0,11; 0,07]	ns	na

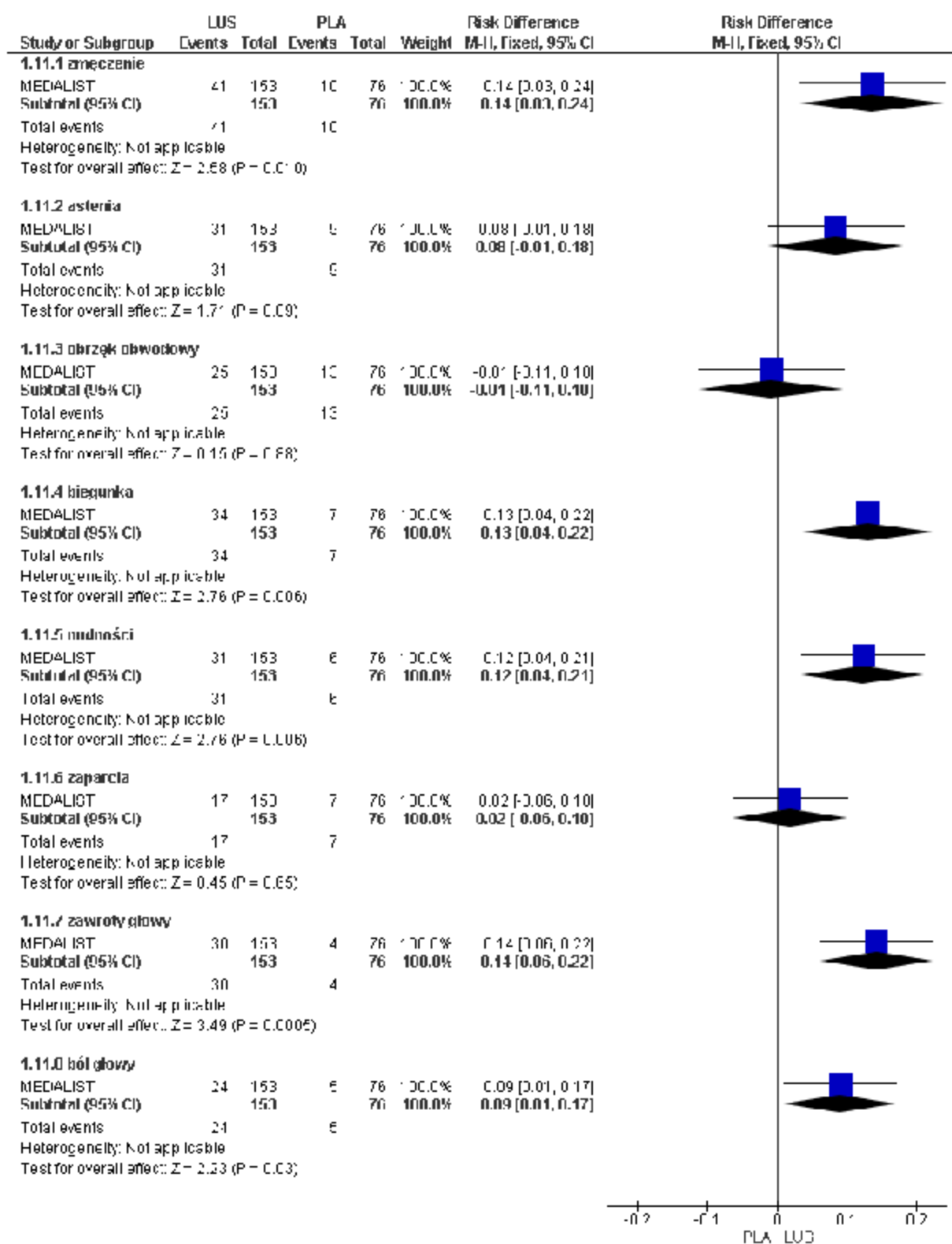
Ryc. 11. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia - część 1 (OR).



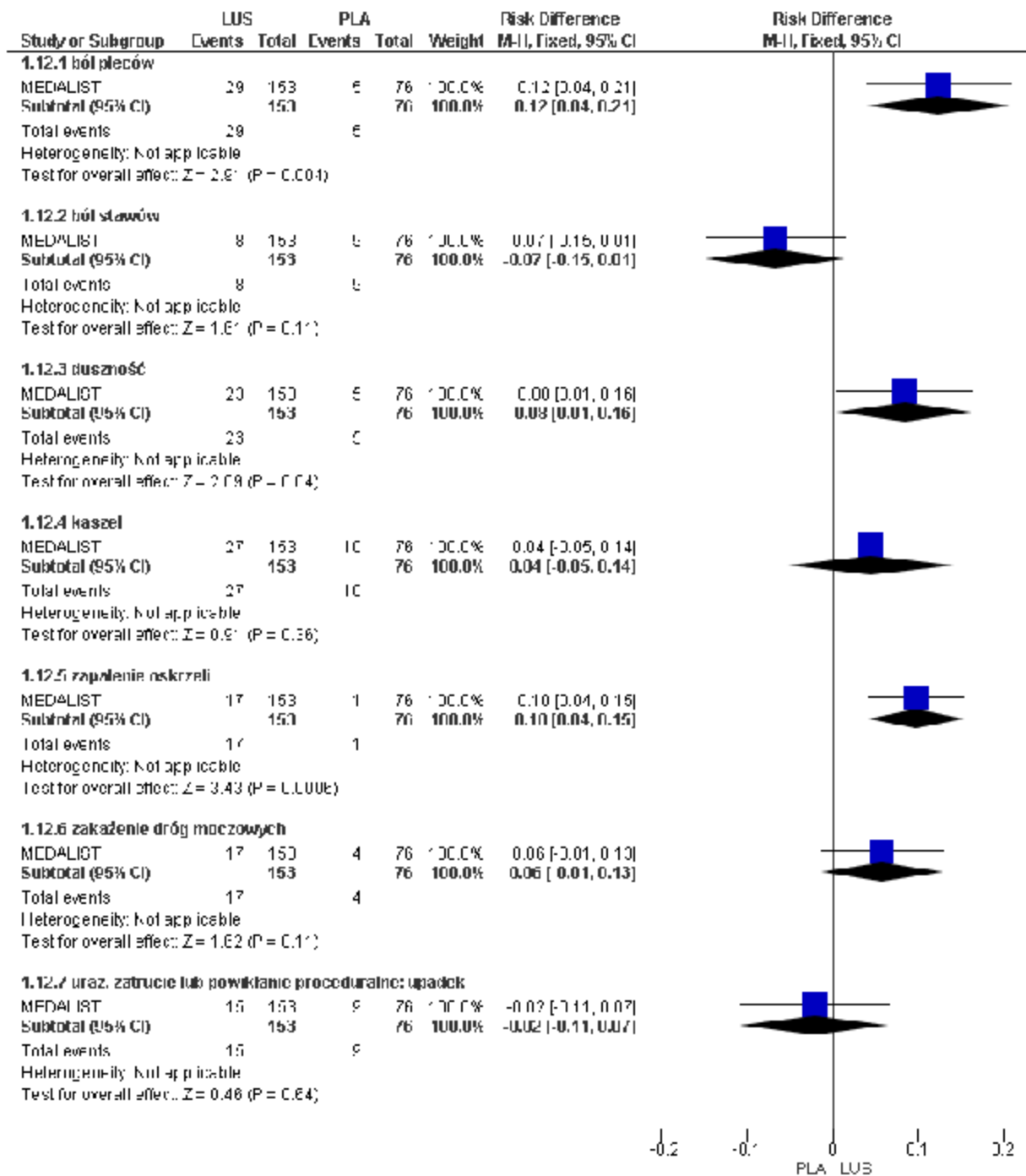
Ryc. 12. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia - część 2 (OR).



Ryc. 13. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia - część 1 (RD).



Ryc. 14. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia - część 2 (RD).



### 6.1.3.2 Data odcięcia 1 lipiec 2019

W badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) istotnie statystycznie częściej w grupie luspaterceptu niż w grupie placebo raportowano występowanie następujących zdarzeń niepożądanych (łącznie we wszystkich stopniach ciężkości):

- zmęczenie: OR=2,54 [95%CI: 1,23; 5,25], p=0,01, RD=0,16 [95%CI: 0,05; 0,26], p=0,004, NNH=6 [95%CI: 3; 20];
- astenia: OR=2,46 [95%CI: 1,12; 5,40], p=0,02, RD=0,13 [95%CI: 0,03; 0,23], p=0,01, NNH=7 [95%CI: 4; 33];
- biegunka: OR=3,32 [95%CI: 1,47; 7,49], p=0,004, RD=0,18 [95%CI: 0,08; 0,27], p=0,0005, NNH=5 [95%CI: 3; 13];
- nudności: OR=3,33 [95%CI: 1,33; 8,34], p=0,01, RD=0,14 [95%CI: 0,05; 0,23], p=0,002, NNH=6 [95%CI: 4; 18];
- zawroty głowy: OR=5,14 [95%CI: 1,75; 15,09], p=0,003, RD=0,17 [95%CI: 0,09; 0,25], p<0,0005, NNH=5 [95%CI: 3; 11];
- ból głowy: OR=3,04 [95%CI: 1,12; 8,25], p=0,03, RD=0,11 [95%CI: 0,03; 0,19], p=0,008, NNH=9 [95%CI: 5; 35];
- ból pleców: OR=3,46 [95%CI: 1,29; 9,33], p=0,01, RD=0,13 [95%CI: 0,05; 0,21], p=0,002, NNH=7 [95%CI: 4; 21];
- duszność: OR=3,32 [95%CI: 1,23; 8,96], p=0,02, RD=0,12 [95%CI: 0,04; 0,21], p=0,004, NNH=8 [95%CI: 4; 24];
- zapalenie oskrzeli: OR=10,00 [95%CI: 1,31; 76,40], p=0,03, RD=0,10 [95%CI: 0,05; 0,16], p=0,0003, NNH=9 [95%CI: 6; 21];
- zakażenie dróg moczowych: OR=2,71 [95%CI: 0,89; 8,22], p=0,08, RD=0,08 [95%CI: 0,005; 0,15], p=0,04, NNH=12 [95%CI: 6; 209] - wynik istotny statystycznie jedynie w odniesieniu do parametru RD, ale nie OR.

Częstość występowania pozostałych poszczególnych zdarzeń niepożądanych (łącznie we wszystkich stopniach ciężkości) w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) była porównywalna w grupach luspaterceptu i placebo.

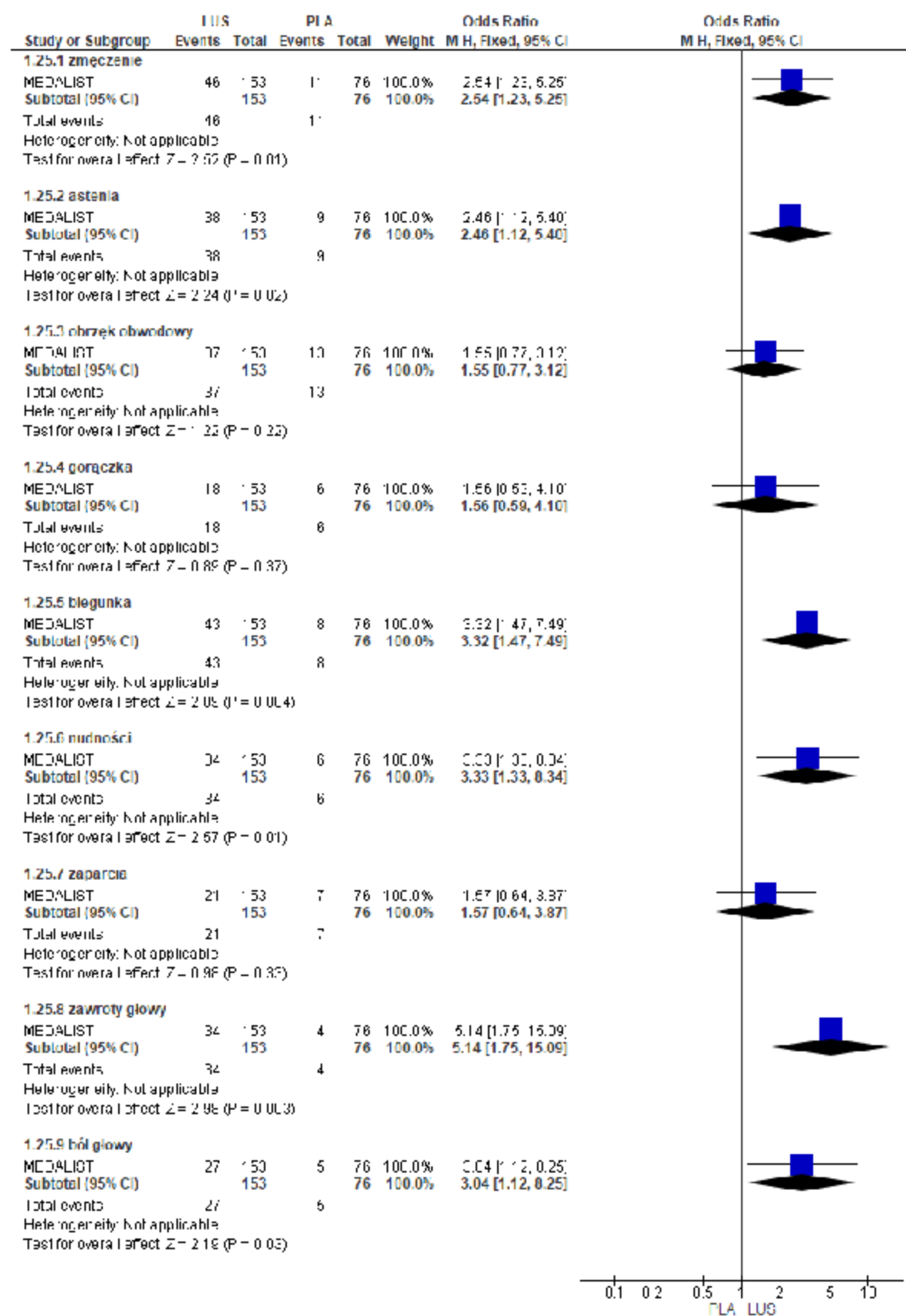
**Tab. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia.**

Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/N k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Ogólne zaburzenie lub stan w miejscu podania							
zmęczenie	46 (30)/ 11 (14)	153/ 76	2,54 [1,23; 5,25]	0,01	0,16 [0,05; 0,26]	0,004	6 [3; 20]
astenia	38 (25)/ 9 (12)	153/ 76	2,46 [1,12; 5,40]	0,02	0,13 [0,03; 0,23]	0,01	7 [4; 33]
obrzęk obwodowy	37 (24)/ 13 (17)	153/ 76	1,55 [0,77; 3,12]	ns	0,07 [-0,04; 0,18]	ns	na
gorączka	18 (12)/ 6 (8)	153/ 76	1,56 [0,59; 4,10]	ns	0,04 [-0,04; 0,12]	ns	na
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe							

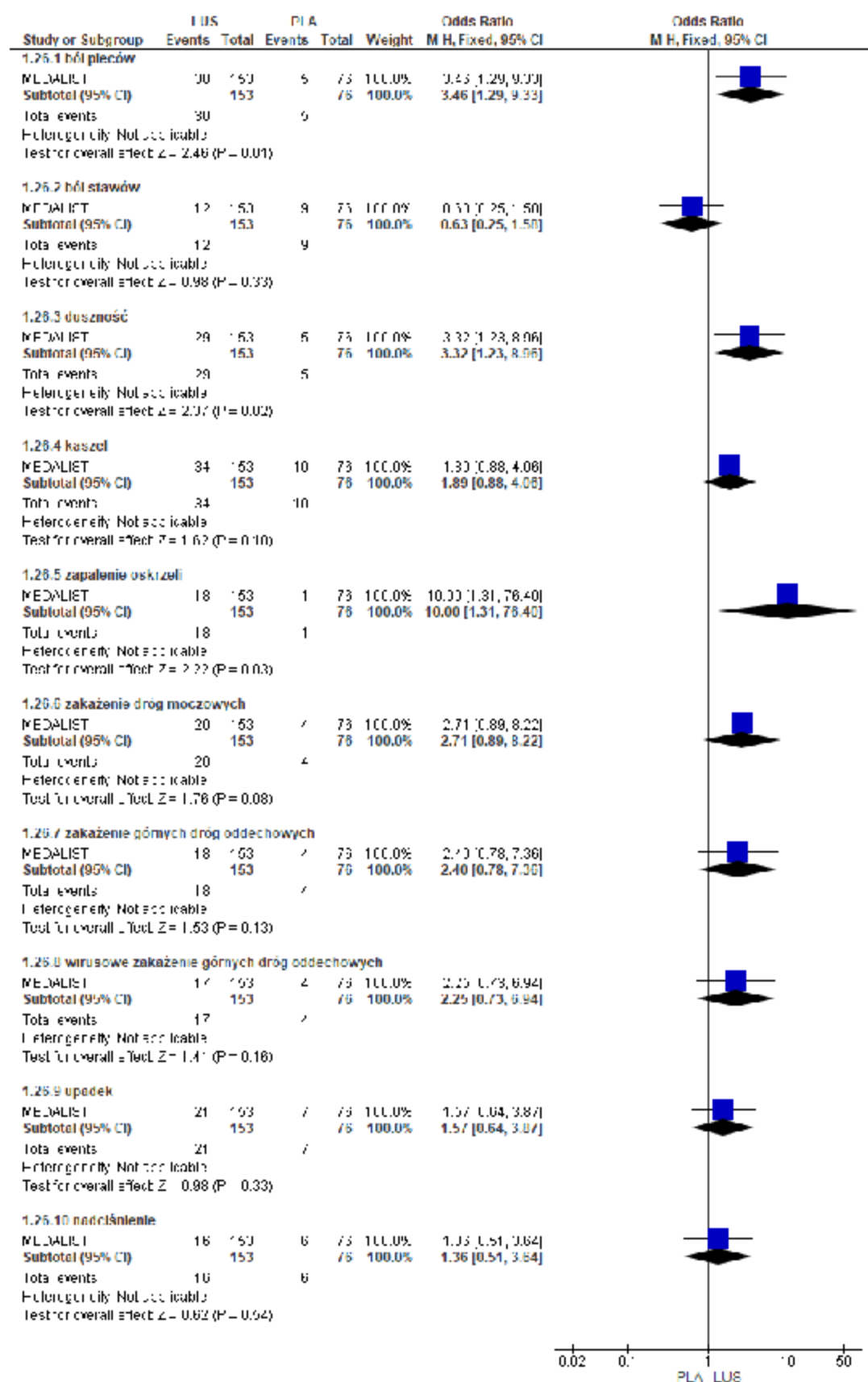
Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/N k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
biegunka	43 (28)/ 8 (11)	153/ 76	3,32 [1,47; 7,49]	0,004	0,18 [0,08; 0,27]	0,0005	5 [3; 13]
nudności	34 (22)/ 6 (8)	153/ 76	3,33 [1,33; 8,34]	0,01	0,14 [0,05; 0,23]	0,002	6 [4; 18]
zaparcie	21 (14)/ 7 (9)	153/ 76	1,57 [0,64; 3,87]	ns	0,05 [-0,04; 0,13]	ns	na
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>							
zawroty głowy	34 (22)/ 4 (5)	153/ 76	5,14 [1,75; 15,09]	0,003	0,17 [0,09; 0,25]	<0,000 1	5 [3; 11]
ból głowy	27 (18)/ 5 (7)	153/ 76	3,04 [1,12; 8,25]	0,03	0,11 [0,03; 0,19]	0,008	9 [5; 35]
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe lub tkanki łącznej</b>							
ból pleców	30 (20)/ 5 (7)	153/ 76	3,46 [1,29; 9,33]	0,01	0,13 [0,05; 0,21]	0,002	7 [4; 21]
ból stawów	12 (8)/ 9 (12)	153/ 76	0,63 [0,25; 1,58]	ns	-0,04 [-0,12; 0,04]	ns	na
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej lub śródpiersia</b>							
duszność	29 (19)/ 5 (7)	153/ 76	3,32 [1,23; 8,96]	0,02	0,12 [0,04; 0,21]	0,004	8 [4; 24]
kaszel	34 (22)/ 10 (13)	153/ 76	1,89 [0,88; 4,06]	ns	0,09 [-0,01; 0,19]	0,08	na
<b>Zakażenie lub zarażenie</b>							
zapalenie oskrzeli	18 (12)/ 1 (1)	153/ 76	10,00 [1,31; 76,40]	0,03	0,10 [0,05; 0,16]	0,0003	9 [6; 21]
zakażenie dróg moczowych	20 (13)/ 4 (5)	153/ 76	2,71 [0,89; 8,22]	0,08	0,08 [0,005; 0,15]	0,04	12 [6; 20,9]
zakażenie górnych dróg oddechowych	18 (12)/ 4 (5)	153/ 76	2,40 [0,78; 7,36]	ns	0,07 [-0,01; 0,14]	0,08	na
wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	17 (11)/ 4 (5)	153/ 76	2,25 [0,73; 6,94]	ns	0,06 [-0,01; 0,13]	ns	na
<b>Uraz, zatrucie lub powikłanie proceduralne</b>							
upadek	21 (14)/ 7 (9)	153/ 76	1,57 [0,64; 3,87]	ns	0,05 [-0,04; 0,13]	ns	na
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>							
nadciśnienie	16 (10)/ 6 (8)	153/ 76	1,36 [0,51; 3,64]	ns	0,03 [-0,05; 0,10]	ns	na



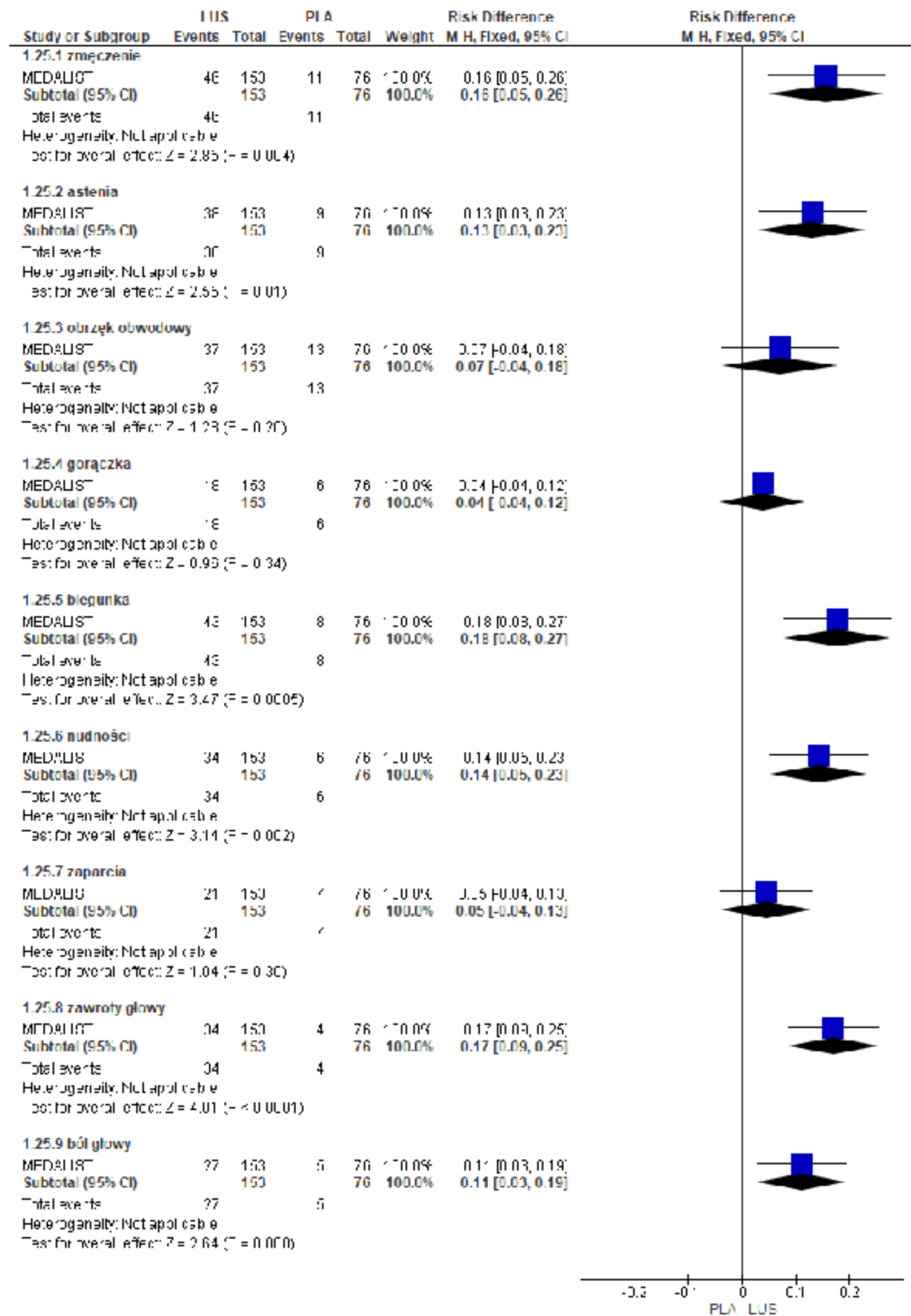
Ryc. 15. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia - część 1 (OR).



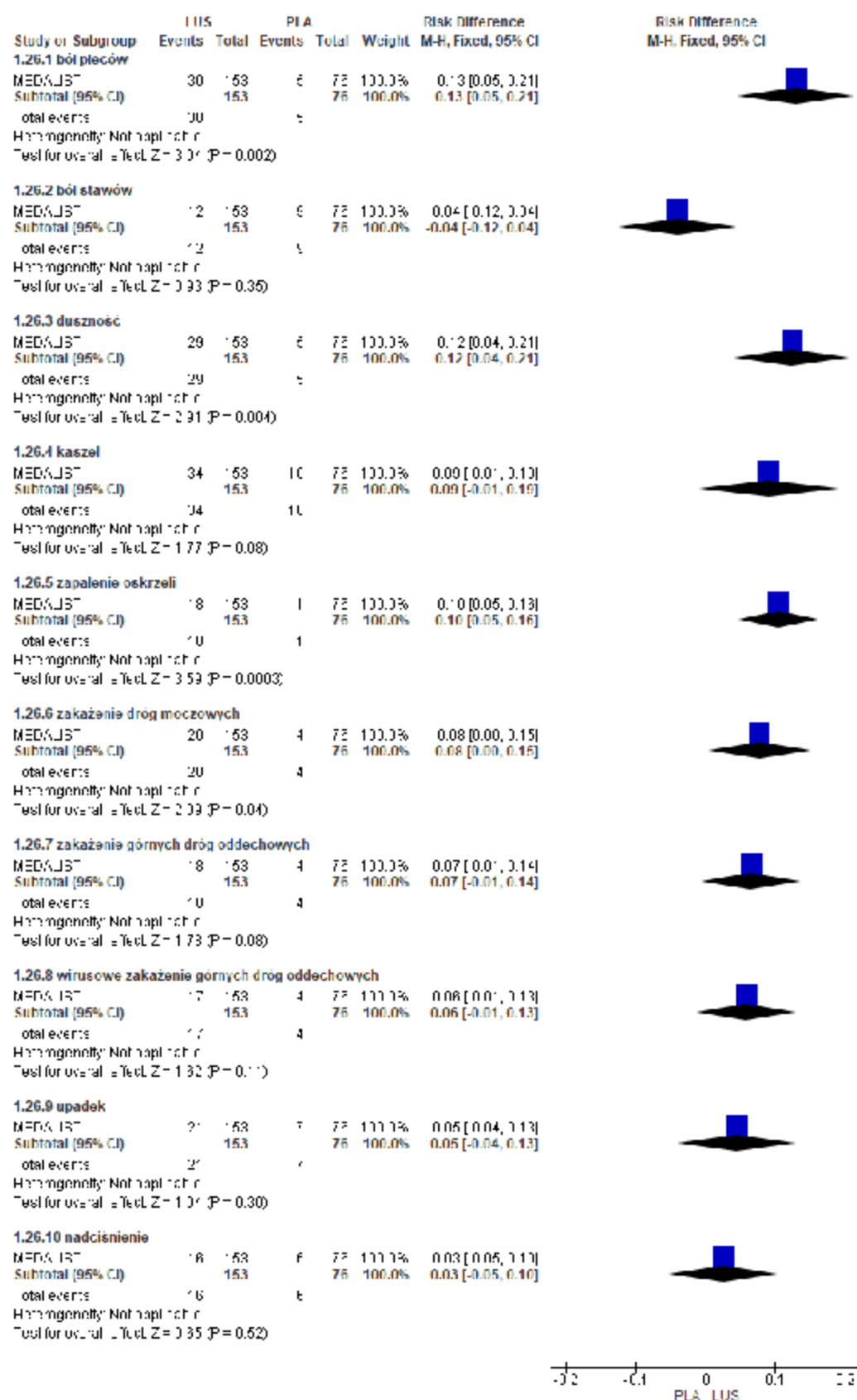
Ryc. 16. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia - część 2 (OR).



Ryc 17. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia - część 1 (RD).



Ryc. 18. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia - część 2 (RD).



## 7 Analiza efektywności praktycznej

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie luspaterceptu w analizowanej populacji chorych (dorośli chorzy z niedokrwistością w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku od bardzo niskiego do pośredniego, z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, którzy wymagają przetoczeń czerwonych krwinek, z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją środków stymulujących erytropoezę).

Przegląd dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 21.04.2021 r. (patrz rozdz. 3.1.1).

**Ostatecznie do analizy nie włączono żadnych badań skuteczności praktycznej dla luspaterceptu w analizowanym wskazaniu.**

Listę publikacji włączonych do opracowania przedstawiono w aneksie 13.4. (brak badań oceny efektywności praktycznej).

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 13.5 (brak badań oceny efektywności praktycznej).

## 8 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

### 8.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania luspaterceptu (URPL) – dostęp 20.04.2021 r.

### 8.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla luspaterceptu (EMA) – dostęp 20.04.2021 r.

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących luspatercept odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance 2019) prowadzonej przez EMA - dostęp 20.04.2021 r.

Tab. 53. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących luspatercept.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	3	1	4
Zaburzenia serca	3	0	3
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	0	0	0
Zaburzenia ucha i błędnika	0	0	0
Zaburzenia endokrynologiczne	1	0	1
Zaburzenia oka	0	2	2
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	7	1	8
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	11	4	15
Zaburzenia wątroby	0	0	0
Zaburzenia układu immunologicznego	0	0	0
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	2	2	4

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszonych przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszonych przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	3	2	5
Nieprawidłowe wyniki badań	7	8	15
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1	0	1
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	6	3	9
Choroby nowotworowe	2	1	3
Zaburzenia układu nerwowego	9	3	12
Ciąża, stan połogowy i okołoporodowy	0	0	0
Problemy związane z produktem	0	0	0
Zaburzenia psychiczne	0	1	1
Zaburzenia nerek i układu moczowego	2	1	3
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	0	0	0
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	4	0	4
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1	1	2
Okoliczności społeczne	0	0	0
Procedury chirurgiczne i medyczne	0	0	0
Zaburzenia naczyniowe	3	2	5
<b>Łącznie</b>	<b>36</b>	<b>16</b>	<b>52</b>

Źródło: EMA European Database of ADR, dostęp 20.04.2021 r.

### 8.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Na stronie internetowej Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania luspaterceptu (FDA) – dostęp 20.04.2021 r.

### 8.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących preparat luspatercept odnalezione w bazie *VigiAccess™* (WHO-UMC) prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Center* - dostęp 20.04.2021 r.

**Tab. 54. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących luspatercept (WHO UMC).**

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	5
Zaburzenia serca	4
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	0
Zaburzenia ucha i błędnika	0
Zaburzenia endokrynologiczne	1
Zaburzenia oka	2
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	16
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	58
Zaburzenia wątroby	0
Zaburzenia układu immunologicznego	0
Infekcje	3
Zranienia, zatrucia i powiktania związane z procedurami	6
Nieprawidłowe wyniki badań	36
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	6
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	27
Choroby nowotworowe	5
Zaburzenia układu nerwowego	23
Problemy związane z produktem	0
Zaburzenia psychiatryczne	4
Zaburzenia nerek i układu moczowego	3
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	14
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	3
Okoliczności społeczne	1
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	1
Zaburzenia naczyniowe	14
<b>Łącznie</b>	<b>233*</b>

\* u części chorych wystąpiło kilka różnych działań niepożądanych. Źródło: WHO Uppsala Monitoring Center, <http://www.vigiaccess.org/>; dostęp 20.04.2021 r.



## 9 Ograniczenia

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej, efektywności praktycznej i bezpieczeństwa stosowania luspaterceptu (Reblozyl®; LUS) w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem. Z uwagi na brak refundowanych substancji w analizowanym wskazaniu, uznano, że odpowiednim komparatorem dla luspaterceptu jest placebo (PLA). Zarówno luspatercept jak i placebo mogą być stosowane jednocześnie z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC). Brak innego aktywnego leczenia w docelowej populacji potwierdza również raport Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczący oceny luspaterceptu w leczeniu MDS, w którym przedstawiono potencjalne komparatory dla luspaterceptu i powody ich wyeliminowania i stwierdzono, że we wnioskowanym wskazaniu stosowane jest jedynie BSC, czyli transfuzje koncentratu krwinek czerwonych (AOTMiT Reblozyl).

Do dnia 21.04.2021 r. w bazach: Pubmed, Embase, *Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* zidentyfikowano jedno randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo, wielośrodkowe badanie kliniczne bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo **luspaterceptu z placebo** w populacji dorosłych chorych na MDS-RS o ryzyku od bardzo niskiego do pośredniego, otrzymujący regularne przetoczenia czerwonych krwinek, opomi na leczenie ESA lub z niskim prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na ESA lub którzy przerwali leczenie ESA z powodu ZN (badanie MEDALIST - 1 publikacja + 22 doniesienia konferencyjne + wyniki badania MEDALIST dostępne na stronie ClinicalTrials.gov oraz w raporcie na stronie EMA), a więc w populacji zgodnej z wnioskowaną. Nie odnaleziono odpowiednich opracowań wtórnych ani badań oceniających efektywność praktyczną luspaterceptu, spełniających kryteria włączenia do analizy. Brak opracowań wtórnych i badań efektywności praktycznej jest spowodowany tym, iż luspatercept jest nową molekułą (badanie MEDALIST opublikowano w *New England Journal of Medicine* 9-go stycznia 2020 roku a rejestracja w MDS: FDA 03.04.2020, EMA 25.06.2020).

Do badania MEDALIST włączono ponad 229 chorych - 153 chorych przydzielono losowo do grupy LUS a 76 do grupy PLA (randomizacja 2:1), co jest dużą grupą, biorąc pod uwagę fakt, że choroba ta występuje rzadko.

W obu ramionach można było zastosować najlepsze leczenie wspomagające (BSC) w połączeniu z badanym lekiem, jeśli jest to klinicznie wskazane zgodnie z oceną badacza. BSC obejmuje między innymi leczenie przetoczeniami, antybiotykoterapię, leczenie przeciwwirusowe i/lub przeciwgrzybicze oraz wsparcie żywieniowe w razie potrzeby. Najlepsze badanie wspomagające w badaniu MEDALIST wyklucza stosowanie ESA.

Zgodnie z protokołem przewidywany czas trwania badania wynosi ok. 5 lat: 2 lata rekrutacji, 1 dodatkowy rok fazy podwójnie zaślepionej, tj. leczenia LUS lub PLA i min 3 dodatkowe lata obserwacji po leczeniu. Chorzy włączani byli do badania w okresie od marca 2016 do czerwca 2017, w związku czym badanie jeszcze nie zostało ukończone. Dostępna data publikacji

badania dotyczy najwcześniejszej daty odcięcia wyników, tj. 8 maja 2018 r. Wyniki z późniejszych dat odcięcia (7 styczeń 2019 r. i 1 lipiec 2019 r.) dostępne są na razie jedynie w postaci doniesień konferencyjnych lub na stronie ClinicalTrials.gov. Dla dostępnych dat odcięcia wyników podano medianę (i zakres) czasu leczenia LUS i PLA i niekoniecznie dotyczą tych samych punktów końcowych, co przedstawione w publikacji.

Niezależność od przetoczeń KKCz przez 8 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy badania a główne drugorzędowe punkty końcowe stanowiła niezależność od przetoczeń KKCz przez 12 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 oraz w tygodniach od 1 do 48.

Zależność od przetoczeń jest niezależnym czynnikiem prognostycznym u chorych na MDS (Malcovati 2005, Malcovati 2007, Cazzola 2002, Cermak 2009, Harnan 2016) i może zostać uznana za wiarygodny wskaźnik nasilenia choroby, częściowo odzwierciedlający obecność chorób współistniejących. Im większa zależność od przetoczeń, tym gorsze rokowanie (Deschler 2006, Malcovati 2006). Co więcej, objawy choroby w MDS i konieczność przetoczeń koncentratu czerwonych krwinek mają negatywny wpływ na jakość życia związaną ze zdrowiem, która może zostać pogorszona w wyniku komplikacji związanych z przetoczeniami, w tym nadmiernej akumulacji żelaza (Oliva 2005, Szende 2009, Payne 2008).

Również stężenia hemoglobiny i ferrytyny, które oceniane są w badaniu, mają wpływ na przeżycie chorych na MDS (Kao 2008, Greenberg 2012, Pileggi 2017, Malcovati 2011, Malcovati 2006). Ponadto stężenie hemoglobiny jest dodatnio skorelowane z HRQoL, chociaż ta zależność nie jest liniowa (Sasha 2004).

Część wyników, w tym dla przeżycia całkowitego, czasu do progresji do AML oraz jakości życia nie jest dostępna w publikacji głównej, ale w raporcie EMA (Reblozyl EMA) lub na stronie ClinicalTrials.gov (ClinicalTrials) albo w ramach doniesień konferencyjnych. Mediany przeżycia całkowitego i czasu do progresji do AML nie były możliwe do oszacowania ze względu na małą liczbę zdarzeń, które wystąpiły do daty odcięcia danych. Należy jednakże zauważyć, że przeżycie całkowite miało zostać oceniane w okresie od momentu włączenia do badania do  $\geq 3$  lat od ostatniej dawki leku albo aż do zgonu pacjenta, utraty z obserwacji lub wycofania zgody na udział w badaniu. Jakość życia zależna od zdrowia utrzymywała się w czasie i był porównywalny między analizowanymi grupami (tj. bez klinicznie istotnych zmian).

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*, ITT). Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę LUS lub PLA, ale zgodnie z liczebnościami w populacji głównej z badania, w której podano występowanie ZN, odpowiada ona populacji ITT.

Charakterystyka pacjentów w zakresie profilu demograficznego i klinicznego była podobna przed podaniem leku w obu grupach (patrz 4.2.4). W badaniu MEDALIST przeważająca część pacjentów miała RCMD-RS (96%).

Badanie włączone do analizy charakteryzowało się wysoką jakością w ocenie wg skali Jadad - uzyskało maksymalną ocenę 5 pkt. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane wskazuje na niskie ryzyko błędu w przypadku wszystkich domen: randomizacja, ukrycie kodu

---

randomizacji, zaślepienie badaczy i pacjentów, zaślepienie oceny efektów, niekompletne dane zaadresowane i selektywne raportowanie.

Dla części punktów końcowych brak jest informacji umożliwiających określenie, czy różnica między LUS a PLA jest istotna statystycznie, ale jest to niewielka liczba z ocenianych punktów końcowych.

## 10 Dyskusja

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej, efektywności praktycznej i bezpieczeństwa stosowania luspaterceptu (Reblozyl®; LUS) w dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem. Z uwagi na brak refundowanych substancji w analizowanym wskazaniu, uznano, że odpowiednim komparatorem dla luspaterceptu jest placebo (PLA). Zarówno luspatercept jak i placebo mogą być stosowane jednocześnie z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC). Brak innego aktywnego leczenia w docelowej populacji potwierdza również raport Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczący oceny luspaterceptu w leczeniu MDS, w którym przedstawiono potencjalne komparatory dla luspaterceptu i powody ich wyeliminowania i stwierdzono, że we wnioskowanym wskazaniu stosowane jest jedynie BSC, czyli transfuzje koncentratu krwinek czerwonych (AOTMiT Reblozyl).

Postaci mniejszego ryzyka (m.in. MDS-RS) mogą na początku przebiegać bezobjawowo. U większości chorych na MDS pojawiają się w pewnym momencie objawy niedokrwistości. Nasilona niedokrwistość prowadzi do niewydolności serca oraz niedotlenienia ogólnego układu nerwowego i innych narządów (Dwilewicz-Trojaczek 2013, Dwilewicz-Trojaczek 2018). Ponadto niedokrwistość związana jest ze zwiększonym ryzykiem śmierci nieleukemicznej, zgonu sercowego i powikłań sercowych (Malcovati 2011). Celem leczenia w MDS jest w związku z tym przede wszystkim zaradzenie anemii pacjentów, a ostatecznie zmiana naturalnego przebiegu choroby (Giagounidis 2017). MDS o niższym ryzyku w pewnym momencie staje się oporne na dotychczasowe leczenie, co prowadzi do zależności od przetoczeń KKCz, przeładowania żelazem i obniżonej jakości życia (Kao 2008, Fenaux 2013, Fenaux 2019, Fenaux 2020). Zależność od przetoczeń związana jest ze zmniejszeniem przeżycia całkowitego chorych (Haman 2016). Ponadto, w badaniu ankietowym wykazano, że wśród pacjentów, którzy mieli przetoczenie krwi, przeważająca część odpowiedziała, że wybraliby leczenie farmakologiczne, które tymczasowo pogarszałoby ich samopoczucie, jeśli pozwoliłoby im to zatrzymać lub zmniejszyć przetoczenia krwi (Sekeres 2011).

MDS charakteryzuje się gorszą oczekiwaną długością życia pacjentów niż w przypadku raka płuc (Greenberg 2012, NCCN 2020, Adebajo 1999).

Pacjenci z LR-MDS doświadczają znacznego skrócenia życia w porównaniu do populacji ogólnej - średnią utratę lat życia oszacowano na 6,3 roku (4,9 roku w przypadku grupy z ryzykiem od bardzo niskiego do niskiego i 11,6 roku w przypadku grupy o ryzyku pośrednim wg R-IPSS), co odpowiadało względnemu skróceniu długości życia o 40% (w podgrupach z ryzykiem bardzo niskim/niskim i pośrednim odpowiednio o 31% i 76%) w porównaniu do populacji ogólnej (Li 2019).

Zgodnie z wynikami badania przeprowadzonego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (rejestr chorych na MDS) wśród chorych na MDS niższego ryzyka z RS  $\geq 5\%$  prawie połowa zmarła w ciągu 5 lat od diagnozy, prawie 85% uzależniło się od przetoczeń KKCz, a 60% rozwinęło przeciążenie żelazem. Większość zgonów w tej grupie była związana z MDS.

Wyniki te wskazują na wysoki poziom zachorowalności i umieralności w tej grupie (EHA 2020 EP825).

Zgodnie z europejskimi (w tym polskimi) wytycznymi klinicznymi nie ma zatwierdzonych metod leczenia LR-MDS z obecnością pierścieniowatych syderoblastów w przypadku nietolerancji lub niedostatecznej odpowiedzi na ESA. Nieoptymalna opieka wspomagająca (np. przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, ICT) przyczynia się do kumulacji obciążeń klinicznych i ekonomicznych.

Luspatercept jest pierwszą w swojej klasie terapią celowaną nakierowaną na podstawowy mechanizm choroby. **W przypadku wprowadzenia finansowania luspaterceptu w analizowanym wskazaniu, byłby on jedynym refundowanym skutecznym leczeniem przyczynowym możliwym do zastosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, stąd luspatercept stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów i lekarzy.**

Do dnia 21.04.2021 r. w bazach: Pubmed, Embase, *Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo **luspaterceptu z placebo** w populacji dorosłych chorych na MDS-RS o ryzyku od bardzo niskiego do pośredniego, otrzymujący regulame przetoczenia czerwonych krwinek, opomi na leczenie ESA lub z niskim prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na ESA lub którzy przerwali leczenie ESA z powodu ZN (badanie MEDALIST - 1 publikacja + 22 doniesienia konferencyjne + wyniki badania MEDALIST dostępne na stronie ClinicalTrials.gov oraz w raporcie na stronie EMA), a więc w populacji odpowiadającej wnioskowanej. Nie odnaleziono odpowiednich opracowań wtórnych ani badań oceniających efektywność praktyczną luspaterceptu, spełniających kryteria włączenia do analizy.

Badanie MEDALIST to randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo, wielośrodkowe badanie kliniczne. Włączono do niego ponad 229 chorych - 153 chorych przydzielono losowo do grupy LUS a 76 do grupy PLA. W obu ramionach można było zastosować najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Luspatercept podawano w dawce początkowej 1,0 mg/kg mc z możliwością zwiększenia dawki w dwóch krokach - jeśli nowe przetoczenie zostanie uznane za konieczne po uznaniu pacjenta za niezależnego od przetoczeń, pacjenci mogą nadal otrzymywać luspatercept, dostosowując dawkę do 1,33 mg/kg, a następnie do 1,75 mg/kg.

Zgodnie z protokołem przewidywany czas trwania badania wynosi ok. 5 lat: 2 lata rekrutacji, 1 dodatkowy rok fazy podwójnie zaślepionej, tj. leczenia LUS lub PLA i min 3 dodatkowe lata obserwacji po leczeniu. W ramach fazy podwójnie zaślepionej leki podawane są podskóme co 3 tyg. przez 24 tyg. z możliwą kontynuacją - po ocenie w 25 tyg. chorzy z korzyścią kliniczną (w ocenie badacza; m.in. zmniejszenie zapotrzebowania na przetoczenia KKCz w porównaniu do wartości początkowej lub zwiększenie stężenia Hb w porównaniu do wartości początkowej) bez progresji choroby (wg IWG 2006) mogli kontynuować przyjmowanie LUS lub PLA (w ramach podwójnie ślepej próby), dopóki nie wystąpiło u nich niedopuszczalne

---

działanie toksyczne lub progresja choroby, wycofali zgodę na udział w badaniu lub spełnili kryteria przerwania badania. Schemat badania przedstawiono na poniższej rycinie. Dostępne daty odcięcia wyników to: 8 maj 2018 (publikacja i abstrakty; mediana [zakres] czasu leczenia 49 [6-114] tyg. w LUS i 24 [7-89] tyg. w PLA), 7 styczeń 2019 (abstrakty konferencyjne; mediana [zakres] czasu leczenia 50,9 [5,9-147,0] tyg. w LUS i 24,0 [7,4-103,0] tyg. w PLA) i 1 lipiec 2019 (abstrakty i dane Wnioskodawcy; mediana [zakres] czasu leczenia 50,9 [5,9-147,0] tyg. w LUS i 24,0 [7,4-103,0] tyg. w PLA).

Mediana liczby otrzymanych dawek wynosiła 16 (zakres od 2 do 37) w grupie luspaterceptu i 8 (zakres od 3 do 30) w grupie placebo (dotyczy publikacji głównej, tj. daty odcięcia 8 marca 2018 r.).

**W badaniu MEDALIST wykazano korzyść luspaterceptu w porównaniu z placebo w populacji dorosłych chorych na MDS-RS (wg kryteriów WHO - WHO 2008, WHO 2016) o ryzyku od bardzo niskiego do pośredniego (wg R-IPSS), otrzymujący regularne przetoczenia czerwonych krwinek, oporni na leczenie ESA lub z niskim prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na ESA lub którzy przegrali leczenie ESA z powodu ZN, m.in. w zakresie następujących punktów końcowych oceny skuteczności:**

- Niezależność od przetoczeń (TI) i obciążenie przetoczeniami

W badaniu MEDALIST obserwowano w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo:

- o **istotnie statystycznie większe** odsetki chorych z odpowiedzią na leczenie w postaci niezależności od przetoczeń KKCz zdefiniowanej jako brak przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych przez 8 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 (**pierwszorzędowy punkt końcowy**) (38% vs 13%, OR=4,03 [95%CI: 1,92; 8,45], p=0,0002, RD=0,25 [95%CI: 0,14; 0,36], p<0,00001, NNT=5 [95%CI: 3; 8] - data odcięcia 1 lipiec 2019);
- o **istotnie statystycznie większe** odsetki chorych z niezależnością od przetoczeń KKCz przez 12 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 oraz w tygodniach od 1 do 48 (**główne drugorzędowe punkty końcowe**; odpowiednio 28% vs 8%, OR=4,56 [95%CI: 1,84; 11,28], p=0,001, RD=0,20 [95%CI: 0,11; 0,30], p<0,0001, NNT=5 [95%CI: 4; 10] oraz 33% vs 12%, OR=3,72 [95%CI: 1,72; 8,06], p=0,0009, RD=0,21 [95%CI: 0,11; 0,32], p<0,0001, NNT=5 [95%CI: 4; 10] - data odcięcia 1 lipiec 2019);
- o **istotnie statystycznie większe** odsetki chorych z niezależnością od przetoczeń KKCz przez 16 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 oraz w tygodniach od 1 do 48 (odpowiednio 19% vs 4%, OR=5,69, RD=0,15, NNT=7 oraz 28% vs 7%, OR=5,55, RD=0,22, NNT=5 - data odcięcia 8 maj 2018);
- o **istotnie statystycznie większe** odsetki chorych z niezależnością od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych przez 8 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 48 lub w jakimkolwiek okresie badania (odpowiednio 45% vs 16% i 48% vs 16%, OR=4,38 [95%CI: 2,19, 8,77], p<0,0001, RD=0,29 [95%CI: 0,18, 0,41], p<0,00001, NNT=4 [95%CI: 3; 6] oraz OR=4,87, RD=0,32, NNT=4 - data odcięcia 1 lipiec 2019);

- o **istotnie statystycznie większe** odsetki chorych z utrzymaną odpowiedzią oraz chorych, którzy utracili odpowiedź (odpowiednio 34% vs 20%, OR=5,56, RD=0,10, NNT=10 oraz 66% vs 80%, OR=2,81, RD=0,14, NNT=7 - data odcięcia 8 maj 2018).
- o **istotnie statystycznie większe** odsetki chorych ze zmniejszeniem obciążenia przetoczeniami KKCz o  $\geq 50\%$  przez  $\geq 24$  tyg. (50% vs 14%): OR=5,99, RD=0,36, NNT=3 - data odcięcia 1 lipiec 2019);
- o **istotne statystycznie zmniejszenie** średniej liczby przetaczanych jednostek koncentratu krwinek czerwonych w odniesieniu do wartości początkowych w tyg. 9-24 w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (-3,0 j. vs 0,4 j., MD=-3,40 [-95%CI: 4,77; -2,03],  $p < 0,00001$  - data odcięcia 1 lipiec 2019).

Zgodnie z wynikami badania MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) w tygodniach 1-24 średnia liczba wizyt związanych z przetoczeniami KKCz wyniosła 5,9 vs 9,5 dla LUS vs PLA, a ryzyko nawrotu wizyt związanych z przetoczeniami KKCz w tygodniach 1-24 było **istotnie statystycznie mniejsze** w grupie luspaterceptu niż placebo i wyniosło 0,699. Średnia liczba przetoczonych jednostek KKCz/48 tygodni podczas tygodni 1-48 była **istotnie statystycznie mniejsza** w grupie LUS niż PLA i wyniosła 22,89 w grupie LUS vs 35,98 w grupie PLA (LSMD=-11,92). Średnia liczba przetoczeń KKCz w ciągu 48 tygodni również była **istotnie statystycznie mniejsza** w grupie LUS niż PLA i wyniosła 12,95 w grupie LUS vs 19,54 w grupie PLA (LSMD=-6,00).

- Długość trwania odpowiedzi (DoR)

Zgodnie z wynikami badania MEDALIST z daty odcięcia 1 lipca 2019 mediana czasu trwania najdłuższego pojedynczego okresu niezależności od przetoczeń KKCz w tyg. 1-24 (u pacjentów, którzy osiągnęli niezależność od przetoczeń KKCz  $\geq 8$  tyg. w tyg. 1-24) wyniosła 30,6 [95%CI: 20,6; 40,6] tygodnia w grupie luspatercept i 13,6 [95%CI: 9,1; 54,9] tygodnia w grupie placebo, a mediana czasu trwania najdłuższego pojedynczego okresu niezależności od przetoczeń KKCz w tyg. 1-48 (u pacjentów, którzy osiągnęli niezależność od przetoczeń KKCz  $\geq 8$  tyg. w tyg. 1-48) wyniosła 30,6 [95%CI: 20,6-50,9] tygodnia w grupie luspaterceptu i 18,6 [95%CI: 10,9-NE] tygodnia w grupie placebo.

Mediana łącznego czasu trwania niezależności od przetoczeń KKCz  $\geq 8$  tyg. w jakimkolwiek okresie badania MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) u chorych z odpowiedzią na leczenie (w postaci niezależności od przetoczeń KKCz  $\geq 8$  tyg. w całym okresie badania) wyniosła 79,9 [95%CI: 53,7; 112,3] tyg. w grupie LUS i 21,0 [95%CI: 10,9; NE] tyg. w grupie PLA, HR=0,485 [95%CI: 0,205; 1,149],  $p=ns$ .

Zgodnie z wynikami badania MEDALIST z daty odcięcia 1 lipiec 2019 mediana czasu trwania najdłuższej odpowiedzi w postaci redukcji przetoczeń KKCz o  $\geq 50\%$  wyniosła 131,6 tyg. w grupie luspaterceptu, a w grupie placebo była niemożliwa do oszacowania z powodu zbyt wielu pacjentów przerywających leczenie.

- Przeżycie całkowite

Mediana przeżycia całkowitego nie była możliwa do oszacowania ze względu na małą liczbę zdarzeń, które wystąpiły do daty odcięcia danych 1 lipca 2019 r. (mediana czasu

obserwacji wyniosła 26,3 miesiąca dla luspaterceptu i 26,1 miesiąca dla placebo w tym okresie, HR=0,754 [95%CI: 0,413; 1,375], p=ns.

- Czas do progresji do AML

Mediana czasu do progresji do AML nie była możliwa do oszacowania ze względu na małą liczbę zdarzeń, które wystąpiły do daty odcięcia danych (w momencie daty odcięcia 8 maja 2018 r. chorych bez progresji było jeszcze 150 [98%] chorych w ramieniu LUS i 75 [99%] w ramieniu PLA, tj. progresję do AML miało odpowiednio 3 i 1 chorych, mediana czasu obserwacji wyniosła 13,9 miesiąca dla luspaterceptu i 14,3 miesiąca dla placebo w tym okresie, HR=1,573 [95%CI: 0,163; 15,192], p=ns).

- Jakość życia

Średnie wyniki we wszystkich domenach EORTC QLQ-C30 (data odcięcia 8 maj 2018) były porównywalne na początku między grupami LUS i PLA. Nie zaobserwowano klinicznie znaczących zmian w stosunku do wartości początkowych dla obu grup we wszystkich głównych domenach będących przedmiotem oceny w 24-tygodniowej fazie leczenia. Rozkłady obserwowanych zmian w 5 głównych domenach (zmęczenie, duszność, ogólny stan zdrowia, funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie emocjonalne) oraz zaplanowane wizyty w 24-tygodniowej fazie leczenia wykazały, że HRQoL utrzymywał się w czasie i był porównywalny między analizowanymi grupami (tj. bez klinicznie istotnych zmian).

Większy odsetek pacjentów w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo zgłaszał poprawę codziennego życia w wyniku wpływu obciążenia transfuzjami (patrz wykres poniżej część B): 39% vs 22%, OR=2,29 [95%CI: 1,06; 4,97], p=0,04, RD=0,17 [95%CI: 0,03; 0,32], p=0,02, NNT=6 [95%CI: 4; 40] (wynik istotny statystycznie), a mniejszy odsetek pogorszenie: 12% vs 22%, OR=0,51 [95%CI: 0,21; 1,23], p=ns, RD=0,09 [95%CI: -0,22; 0,04], p=ns, NNT=na (wynik nieistotny statystycznie; data odcięcia 8 maj 2018).

W badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) u pacjentów w grupie luspaterceptu średnia ocena globalna jakości życia wg EORTC QLQ-C30 w tyg. 25 i na koniec leczenia w odniesieniu do wartości początkowych była mniejsza w grupie luspaterceptu niż w grupie placebo, ale wynik nie był istotny statystycznie, odpowiednio: -1,8 vs +0,5 pkt, MD=-2,30 [95%CI: -8,73, 4,13], p=ns oraz -12,0 vs -3,4 pkt, MD=-8,60 [95%CI: -18,87, 1,67], p=0,10).

- Odpowiedź erytroidalna (HI-E)

W badaniu MEDALIST w tyg. 1-24 i w tyg. 1-48 obserwowano **istotnie statystycznie większe** w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo odsetki chorych:

- o z odpowiedzią erytroidalną (HI-E) (odpowiednio 53% vs 12%, OR=8,38, RD=0,41, NNT=3 oraz 59% vs 17%, OR=6,92, RD=0,42, NNT=3) (data odcięcia 1 lipiec 2019);
- o ze zmniejszeniem zapotrzebowania na przetoczenia KKCz o  $\geq 4$  j. na 8 tyg. (dotyczy chorych z początkowym obciążeniem przetoczeniami koncentratu krwinek czerwonych wynoszącym  $\geq 4$  j./8 tyg.; odpowiednio 49% vs 14%, OR=5,67, RD=0,34, NNT=3 oraz 54% vs 21%, OR=4,34, RD=0,33, NNT=3) (data odcięcia 8 maj 2018);



- o ze średnim wzrostem stężenia hemoglobiny o  $\geq 1,5$  g/dl (dotyczy chorych z początkowym obciążeniem przetoczeniami koncentratu krwinek czerwonych wynoszącym  $< 4$  j./8 tyg.; odpowiednio 63% vs 5%, OR=32,41, RD=0,58, NNT=2 oraz 70% vs 5%, OR=43,43, RD=0,65, NNT=2) (data odcięcia 8 maj 2018);

W badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) w tyg. 1-24 obserwowano **istotnie statystycznie większy** odsetek chorych z większą odpowiedzią erytroidalną wg kryteriów IWG 2018 w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (30% vs 8%, OR=5,12, RD=0,22, NNT=5).

- Odpowiedź granulocytowa (HI-N) i odpowiedź płytkowa (HI-P)

W badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) obserwowano większe (brak istotności statystycznej) odsetki chorych z odpowiedzią granulocytową (HI-N) w tyg. 1-24 i w tyg. 1-48 w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (odpowiednio 13% vs 0% i 20% vs 10%), jak również większe (brak istotności statystycznej) odsetki chorych z odpowiedzią płytkową (HI-P) w tyg. 1-24 i w tyg. 1-48 w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (odpowiednio 50% vs 33% i 62% vs 33%).

- Korzyść kliniczna

W badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) obserwowano **istotnie statystycznie większy** odsetek chorych z korzyścią kliniczną (tj. osiągnięcie niezależności od przetoczeń KKCz  $\geq 8$  tygodni i/lub mHI-E według kryteriów IWG 2006 w całym okresie leczenia) w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (64% vs 26%, OR=4,99 [95%CI: 2,72; 9,16],  $p < 0,00001$ , RD=0,38 [95%CI: 0,25; 0,50],  $p < 0,00001$ , NNT=3 [95%CI: 2; 4]).

W badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) również mediana czasu trwania korzyści klinicznej (tj. czas od początku odpowiedzi [niezależność od przetoczeń KKCz  $\geq 8$  tygodni i/lub mHI-E] do końca leczenia) była dłuższa w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo – odpowiednio 92,3 (zakres 8-172) tyg. vs 26,8 (zakres 8-103) tyg.

- Zmiana stężenia hemoglobiny (Hb)

W badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) obserwowano **istotnie statystycznie większe** odsetki chorych ze średnim wzrostem stężenia hemoglobiny o  $\geq 1,0$  g/dl w tyg. 1-24 oraz w tyg. 1-48 w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (odpowiednio 35% vs 8%, OR=6,36 [95%CI: 2,59; 15,61],  $p < 0,0001$ , RD=0,27 [95%CI: 0,18; 0,37],  $p < 0,00001$ , NNT=4 [95%CI: 3; 6] oraz 41% vs 11%, OR=5,95 [95%CI: 2,67; 13,24],  $p < 0,0001$ , RD=0,31 [95%CI: 0,20; 0,41],  $p < 0,00001$ , NNT=4 [95%CI: 3; 5]).

W trakcie badania MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018) pacjenci w grupie luspaterceptu mieli wyższe średnie stężenie hemoglobiny niż w grupie placebo. W grupie luspaterceptu wzrost stężenia hemoglobiny był z czasem większy wśród pacjentów, którzy mieli odpowiedź dotyczącą niezależności od przetoczeń KKCz, niż wśród tych, którzy nie mieli odpowiedzi, niezależnie od wyjściowego obciążenia przetoczeniami. Wśród pacjentów w grupie luspaterceptu, u których wystąpiła odpowiedź, mediana maksymalnego wzrostu stężenia hemoglobiny wyniosła 2,55 (zakres od 1,0 do 4,1) g/dl.

- Zmiana stężenia ferrytyny

W badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) u pacjentów w grupie luspaterceptu średnie obniżenie stężenia ferrytyny w surowicy było istotnie statystycznie większe niż w grupie placebo, zarówno w przypadku wyniku uśrednionego z tyg. 9-24, jak i z tyg. 33-48, odpowiednio: -2,7 vs +226. µg/l, MD=-228,70 [95%CI: -398,97; -58,43], p=0,008 oraz -72 vs +247 µg/l, MD=-319,40 [95%CI: -632,11; -6,69], p=0,045).

- Wzrost liczby granulocytów obojętnochłonnych

W badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018) obserwowano **istotnie statystycznie większy** odsetek chorych ze średnim bezwzględnym wzrostem liczby granulocytów obojętnochłonnych  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (81% vs 51%, OR=4,06, RD=0,30, NNT=4).

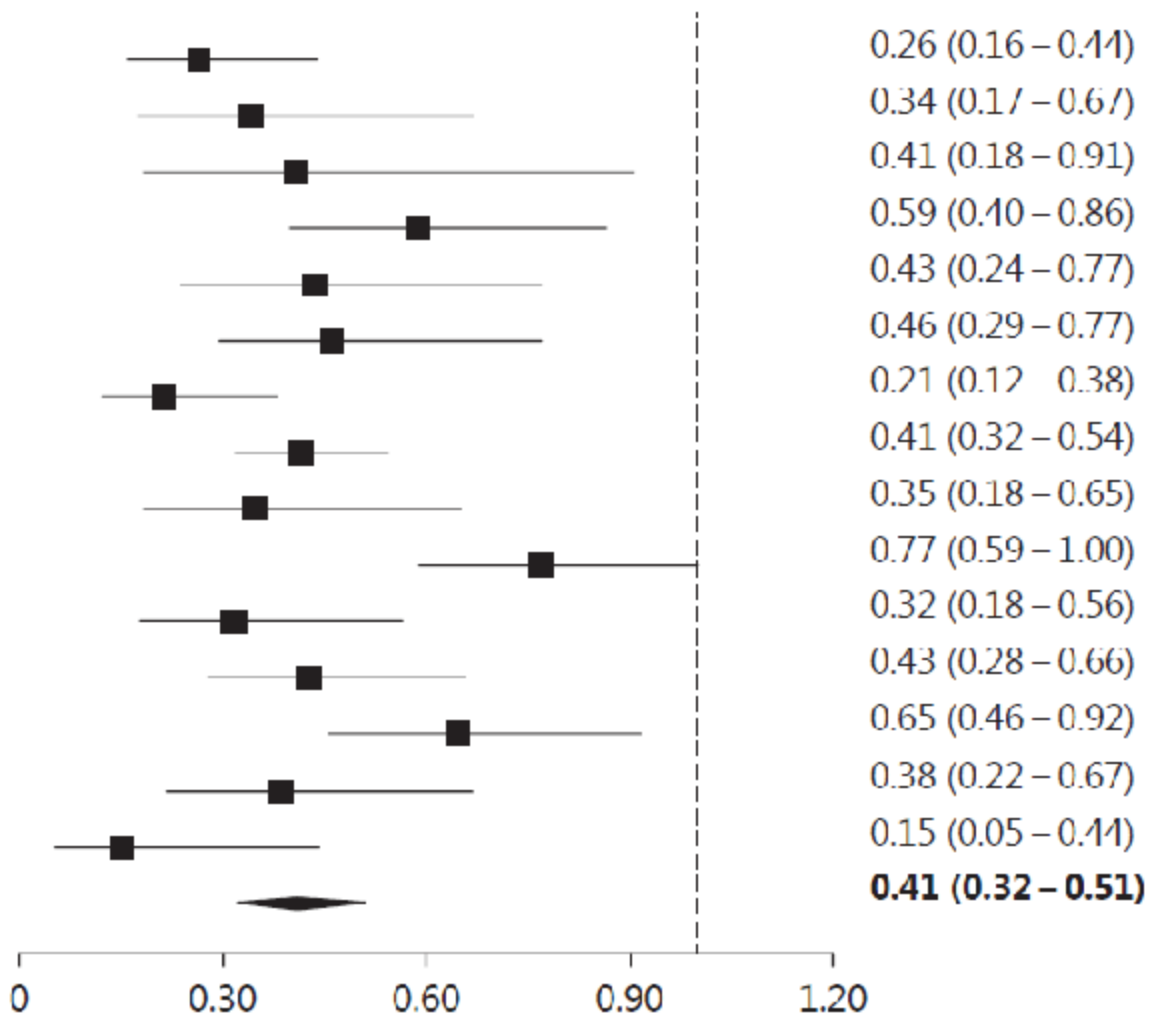
- Wzrost liczby płytek krwi

W badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018) obserwowano **istotnie statystycznie większy** odsetek chorych ze średnim bezwzględnym wzrostem liczby płytek krwi  $\geq 30 \times 10^9/l$  w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (71% vs 42%, OR=3,30, RD=0,28, NNT=4).

Podsumowując, wszystkie przedstawione wyniki oceny skuteczności wskazują na korzyść luspaterceptu w porównaniu z placebo, w tym prawie wszystkie są istotne statystycznie. Pacjenci otrzymujący luspatercept mieli dłuższy czas leczenia, czas trwania korzyści klinicznej, czas trwania najdłuższego pojedynczego okresu niezależności od przetoczeń KKCz  $\geq 8$  tygodni oraz łączny czas trwania niezależności od przetoczeń KKCz  $\geq 8$  tygodni, zmniejszone obciążenie przetoczeniami koncentratu krwinek czerwonych, wyższe średnie stężenie hemoglobiny. W grupie chorych leczonych luspaterceptem raportowano również większe odsetki chorych z odpowiedziami: erytroidalną (HI-E), granulocytową (HI-N) i płytkową (HI-P), a także z wykazaną korzyścią kliniczną (tj. osiągnięcie niezależności od przetoczeń KKCz  $\geq 8$  tygodni i/lub mHI-E według kryteriów IWG 2006 w całym okresie leczenia). Ponadto u chorych leczonych luspaterceptem zaobserwowano większy odsetek chorych ze średnim wzrostem stężenia hemoglobiny o  $\geq 1,0$  g/dl oraz średnie obniżenie stężenia ferrytyny w surowicy, a także większy odsetek chorych ze średnim bezwzględnym wzrostem liczby granulocytów obojętnochłonnych  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  i większy odsetek chorych ze średnim bezwzględnym wzrostem liczby płytek krwi  $\geq 30 \times 10^9/l$ . Mediana przeżycia całkowitego i czasu do progresji do AML nie była możliwa do oszacowania ze względu na małą liczbę zdarzeń, które wystąpiły do daty odcięcia danych. Należy jednakże zauważyć, że przeżycie całkowite miało zostać ocenione w okresie od momentu włączenia do badania do  $\geq 3$  lat od ostatniej dawki leku albo aż do zgonu pacjenta, utraty z obserwacji lub wycofania zgody na udział w badaniu. Jakość życia zależna od zdrowia utrzymywała się w czasie i była porównywalna między analizowanymi grupami (tj. bez klinicznie istotnych zmian).

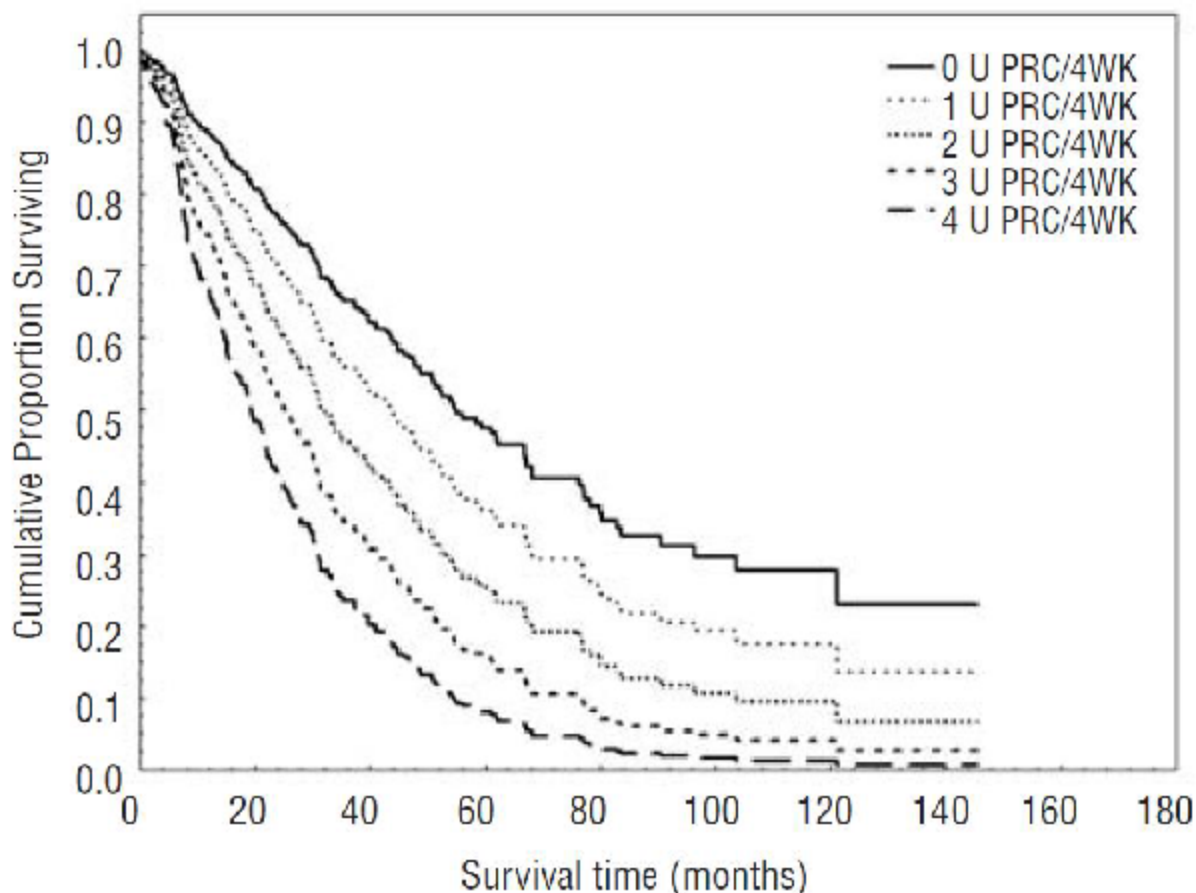
Należy w tym miejscu zaznaczyć, że zależność od przetoczeń KKCz związana jest ze zmniejszeniem przeżycia całkowitego chorych (wykres poniżej, Harman 2016).

Ryc 19. Przeżycie całkowite (OS) u pacjentów z T1 w porównaniu z pacjentami TD - metaanaliza, HR (95%CI) (Harnan 2016).



Wykazano, że zależność od przetoczeń KKCz jest niezależnym czynnikiem prognostycznym u chorych na MDS (Malcovati 2005, Malcovati 2007, Cazzola 2002) i może zostać uznana za wiarygodny wskaźnik nasilenia choroby, częściowo odzwierciedlający obecność chorób współistniejących. Im większa zależność od przetoczeń, tym gorsze rokowanie (Deschler 2006, Malcovati 2006).

Ryc 20. Przeżycie pacjentów chorych na MDS według nasilenia obciążenia przetoczeniami KKCz (Malcovati 2006).



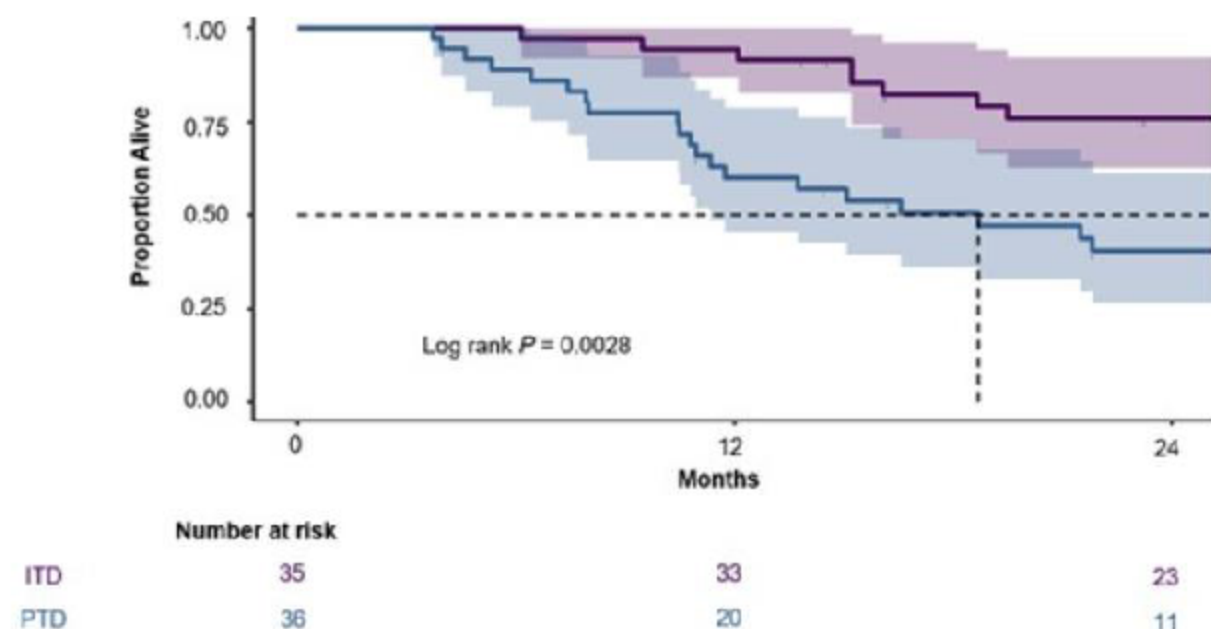
U PRC - jednostki koncentratu krwinek czerwonych; WK - tydzień.

Ponadto wykazano, że uzależnienie od przetoczeń KKCz wiąże się ze znacznie wyższym ryzykiem zgonu i hospitalizacji konkretnie w grupie chorych na MDS-RS (EHA 2020 EP827, ASH 2019).

W latach 2008-2019 168 pacjentów z LR-MDS (tj. MDS niższego ryzyka, ang. *lower-risk MDS*) i RS  $\geq 5\%$  zostało włączonych do kanadyjskiego rejestru MDS (MDS-CAN) i obserwowano ich przez  $\geq 6$  miesięcy, a mediana czasu obserwacji wynosiła 27,3 miesiąca (rozstęp międzykwartylowy 16,2-44,4 mies.). Po skorygowaniu o zmienne towarzyszące, wzrost przetoczeń KKCz o 1 j. na 8 tygodni był związany z większym ryzykiem zgonu (HR=1,04 [95%CI: 1,02; 1,07]), ze zwiększonym prawdopodobieństwem hospitalizacji z jakiegokolwiek powodu (OR=1,30 [95%CrI: 1,15; 1,46]), z powodów innych niż przetoczenie KKCz lub planowa operacja (OR=1,35 [95%CrI: 1,20; 1,53]) oraz z powodu gorączki lub infekcji (OR=1,35 [95%CrI: 1,12; 1,62]). Obciążenie przetoczeniami KKCz było również związane z tendencją do niższej HRQoL i większego prawdopodobieństwa hospitalizacji z powodu zdarzeń sercowych (EHA 2020 EP827). W ramach rejestru kanadyjskiego porównano również chorych z uporczywą (ang. *persistent transfusion dependent*, PTD) i sporadyczną (ang. *intermittent transfusion dependent*, ITD) zależnością od przetoczeń KKCz, tj. chorych zależnych od przetoczeń przez cały okres obserwacji z chorymi niezależnymi od przetoczeń przez okres  $\geq 8$  tygodni po początkowym wystąpieniu TD. Spośród 191 pacjentów, u których w latach 2008-2019

zdiagnozowano MDS-RS z 107 pacjentów wymagających  $\geq 1$  przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych w ciągu co najmniej jednego 8-tygodniowego cyklu w trakcie obserwacji 71 miało  $\geq 2$  oceny zależności od przetoczeń KKCz i pełne dane dotyczące wszystkich wyników i zmiennych towarzyszących. 36 (50,7%) z nich sklasyfikowano jako PTD a 35 (49,3%) jako ITD. W porównaniu z chorymi na ITD, pacjenci z PTD byli starsi (średni wiek  $\pm$  odchylenie standardowe [SD]:  $75,11 \pm 8,34$  vs  $69,59 \pm 13,33$  lat) i mieli wyższe ryzyko wg IPSS-R (17% pacjentów z PTD miało średnie lub wyższe ryzyko w porównaniu z 3% pacjentów z ITD). Mediana OS od pierwszego wystąpienia TD wyniosła 18,7 miesięcy [95%CI: 11,3; 46,9] dla pacjentów z PTD, w porównaniu z 48,7 miesiąca [95%CI: 39,0; nie do oszacowania] dla pacjentów z ITD. Po skorygowaniu o wyjściowe zmienne towarzyszące, PTD wiązało się ze znacznie większym ryzykiem zgonu niż ITD (HR=2,24 [95%CI: 1,18;4,25]). W porównaniu z ITD, pacjenci z PTD rzadziej otrzymywali chelatację żelaza (42% vs 54%), leki stymulujące erytropoezę (25% vs 40%) i lenalidomid (14% vs 20%) podczas obserwacji (ASH 2019).

Ryc 21. Przeżycie całkowite (OS) wśród pacjentów ze sporadyczną zależnością od przetoczeń KKCz (ITD) i pacjentów z uporczywą zależnością od przetoczeń KKCz (PTD) (ASH 2019).

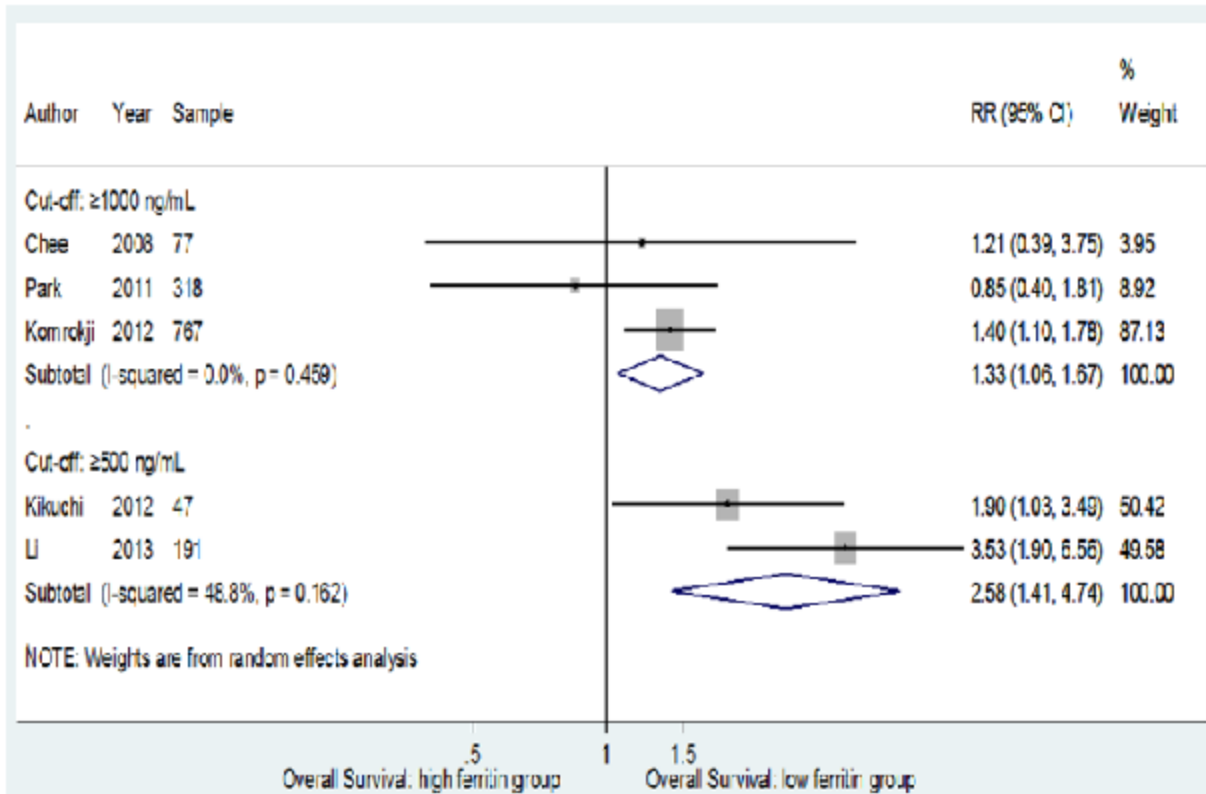


Ponadto, w badaniu ankietowym wykazano, że wśród pacjentów, którzy mieli przetoczenie krwi, przeważająca część odpowiedziała, że wybrałoby leczenie farmakologiczne, które tymczasowo pogarszałoby ich samopoczucie, jeśli pozwoliłoby im to zatrzymać lub zmniejszyć przetoczenia krwi (Sekeris 2011).

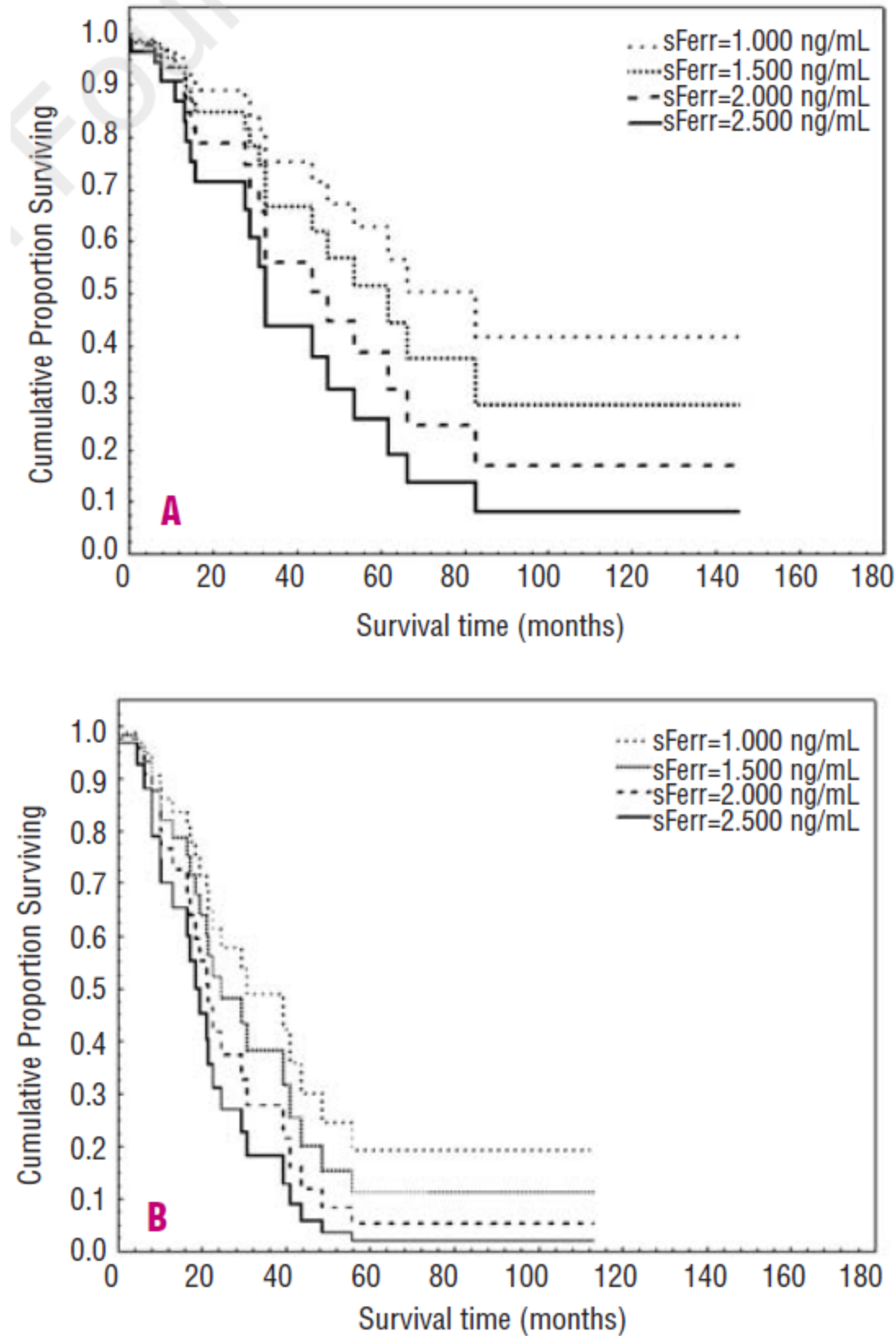
Niższe stężenie hemoglobiny związane jest z niższym przeżyciem całkowitym chorych (Kao 2008). Mediana przeżycia wśród pacjentów chorych na MDS wzrasta ponad dwukrotnie (5,5 vs 2 lata), gdy ich stężenie hemoglobiny wzrasta od poniżej 8 g/dL do ponad 10 g/dL (Greenberg 2012). Ponadto stężenie hemoglobiny jest dodatnio skorelowane z HRQoL, chociaż ta zależność nie jest liniowa (Sasha 2004). Zgodnie z wynikami porównania jakości życia zależnej od zdrowia (HRQoL) w zależności od stężenia hemoglobiny (chorzy z Hb  $\geq 10$  g/dl i chorzy z Hb  $< 10$  g/dl) wśród pacjentów chorych na MDS o stopniu ryzyka niskim lub pośrednim-1 wg IPSS, niskie stężenie Hb jest istotnie związane ze zmniejszoną HRQoL we wszystkich domenach EQ-5D (Stauder 2018).

Wysokie stężenie ferrytyny w surowicy ma negatywny wpływ na przeżycie - nawet przy względnie niskich progach ferrytyna w surowicy ma znaczący negatywny wpływ na przeżycie (Pileggi 2017). Wzrost stężenia ferrytyny w surowicy wpływa na wzrost ryzyka zgonu, tj. zmniejszenie przeżycia (Malcovati 2011, Malcovati 2006).

**Ryc 22. Wykres typu forest plot dla analizy podgrup dotyczących powiązania OS i stężenia ferrytyny w surowicy (SF) w zależności od wartości granicznych SF (Pileggi 2017).**



Ryc 23. Przeżycie chorych na MDS zależnych od przetoczeń KKCz według przeciążenia żelazem (stężenie ferrytyny w surowicy, sFerr) (Malcovati 2006).



A: pacjenci z oporną niedokrwistością (RA), z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (RS) lub z izolowaną delecją 5q (5q); B: pacjenci z cytopenią oporną na leczenie z dysplazją wieloliniową (RCMD) lub RCMD-RS.

Ponadto luspatercept związany był również ze zmniejszaniem zużycia leków chelatujących żelazo (ICT) w czasie (Fenaux 2020 abstrakt).

Mediana przeżycia jest również większa u chorych z większą liczbą płytek krwi (5,1 roku w przypadku liczby płytek krwi  $\geq 100 \cdot 10^9/l$  i 2,8 roku w przypadku liczby płytek krwi  $50 \cdot 10^9/l < 100 \cdot 10^9/l$ ) (Greenberg 2012).

**W przypadku oceny bezpieczeństwa wykazano w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) wykazano:**

- Odsetek chorych, u których raportowano zgon w badaniu MEDALIST był numerycznie mniejszy w grupie LUS vs PLA (OR=0,69, RD=-0,06, p=ns).
- Odsetek chorych, u których raportowano progresję do MDS wyższego ryzyka oraz odsetek chorych, u których raportowano progresję do AML w badaniu MEDALIST były zbliżone grupach luspaterceptu i placebo.
- Zgodnie z wynikami badania MEDALIST zdarzenia niepożądane (ZN) łącznie niezależnie od stopnia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie luspaterceptu niż placebo, ale ZN łącznie stopnia 3-4, ZN prawdopodobnie związane z leczeniem stopnia 3-4, ciężkie zdarzenia niepożądane, ZN powodujące zgon, ZN powodujące przerwanie leczenia oraz ZN prowadzące do redukcji dawki występowały ze zbliżoną częstością w obu analizowanych grupach.
- W badaniu MEDALIST istotnie statystycznie częściej w grupie luspaterceptu niż w grupie placebo raportowano występowanie (łącznie we wszystkich stopniach ciężkości) zmęczenia, astenii, biegunki, nudności, zawrotów głowy, bólu głowy, bólu pleców, duszności, zapalenia oskrzeli i zakażenia dróg moczowych (wynik istotny statystycznie jedynie w odniesieniu do parametru RD, ale nie OR). Częstość występowania pozostałych poszczególnych zdarzeń niepożądanych była porównywalna w obu grupach.

Podsumowując, luspatercept był związany głównie z występowaniem zdarzeń niepożądanych o niskiej częstości nasilenia, które rzadko prowadziły do przerwania leczenia. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogólnie zmniejszała się w czasie u pacjentów leczonych luspaterceptem (występowały one częściej w cyklach 1-4) i nie była związana z dostosowaniem dawki. Poszczególne ZN 3. stopnia ciężkości i poszczególne TEAE 3-4 stopnia ciężkości występowały u bardzo niewielkiego odsetka chorych w obu porównywanych grupach. Choć badanie nie miało wystarczającej mocy do systematycznej analizy progresji do ostrej białaczki szpikowej, częstość występowania była niska w obu grupach i była zgodna z naturalną historią zespołów mielodysplastycznych niskiego ryzyka z obecnością pierścieniowatych syderoblastów; trwają długofalowe obserwacje, a dane z badania fazy 2 (PACE-MDS) nie wykazały zwiększonego ryzyka progresji do ostrej białaczki szpikowej (Fenaux 2020). Również liczba zgonów była niewielka w obu grupach (data odcięcia 8 maj 2018). Luspatercept charakteryzuje się zatem akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

---



Powyższe wyniki porównania stosowania luspaterceptu świadczą o przewadze skuteczności tego leku nad placebo we wnioskowanym wskazaniu przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, luspatercept (Reblozyl®) w leczeniu dorosłych chorych na MDS-RS o ryzyku od bardzo niskiego do pośredniego, otrzymujący regularne przetoczenia czerwonych krwinek, oporni na leczenie ESA lub z niskim prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na ESA lub którzy przerwali leczenie ESA z powodu zdarzeń niepożądanych może być uznany za terapię o udowodnionej większej skuteczności w stosunku do placebo, przy korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko jego stosowania.

Zgodnie z analizą działalności jednostek organizacyjnych służby krwi w Polsce w 2018 roku, „pomimo stosowania w ostatnim okresie szeregu działań zmierzających do upowszechniania metod leczenia alternatywnych wobec transfuzji krwi, w tym programów zarządzania krwią pacjenta (PBM, Patient Blood Management), nadal podstawowym czynnikiem decydującym o zabezpieczeniu potrzeb związanych z krwiolecznictwem pozostaje dobra wola, a w konsekwencji – wystarczająca liczba honorowych krwiodawców” (Rosiek 2019). Liczba krwiodawców wynosi ok. 600 tys. (spadek o ok. 6% w roku 2019 vs 2015; Krwiodawcy.org, Narodowe Centrum Krwi). Zatem około 1,5% populacji Polski regularnie oddaje krew. Jest to mniej niż podstawowy poziom samowystarczalności w zakresie zaopatrzenia w krew, który przyjmuje się na poziomie 2,5% (Pogód 2015). Wskaźnik (liczba) donacji na 1000 mieszkańców w Polsce wyniósł 33,2 w 2018 r. oraz 33,9 w 2019 r. (Krwiodawcy.org, GUS Rocznik demograficzny 2020). Pomimo systematycznego wzrostu w latach 2006-2011 wskaźnik donacji na 1000 mieszkańców w Polsce nadal był niższy od średniej w krajach wysokorozwiniętych. Wskaźnik ten w krajach wysokorozwiniętych wahał się od 7,1 do 62,4 (średnia 39,2, stan na 2011 r.; WHO Blood, Najwyższa Izba Kontroli). W latach 2013-2019 obserwowana była stabilizacja tego wskaźnika w Polsce (Krwiodawcy.org, GUS Rocznik demograficzny 2020). W 2020 r. należy spodziewać się spadku wskaźnika donacji na 1000 mieszkańców w związku z panującą pandemią COVID-19. Ponadto w następstwie prognozowanego spadku liczby ludności – starzenia się społeczeństwa – pula dawców może ulec zmniejszeniu przy jednoczesnym zwiększeniu grupy ludzi wymagających leczenia krwią (Mikołkowska 2020). Liczba przetoczeń KKCz i krwi pełnej wzrasta z roku na rok. [REDACTED]

**Wyniki badania fazy III MEDALIST są obiecujące dla grupy chorych, dla których do tej pory możliwości leczenia były ograniczone.** Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne leczenia MDS (patrz rozdz. 2.7 w APD) oraz dostępne i refundowane opcje terapeutyczne w Polsce (patrz rozdz. 3.1.2.4 w APD) **brak jest skutecznego leczenia przyczynowego refundowanego w Polsce** we wnioskowanej populacji.

Zakładając, że koszt pojedynczej hospitalizacji związanej z przetoczeniem krwi wynosi 270 PLN (Zarządzenie Nr 55/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia), potencjalne koszt hospitalizacji związanych z przetoczeniami krwi można oszacować na [REDACTED]. Przy uwzględnieniu kosztów przetaczanych jednostek składników krwi koszt całkowity związany z przetoczeniami będzie jeszcze wyższy.

---

**W przypadku wprowadzenia finansowania luspaterceptu w analizowanym wskazaniu, byłby on jedynym refundowanym skutecznym leczeniem przyczynowym możliwym do zastosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia. Ponadto, w związku z wysoką skutecznością leku, luspatercept ma szansę stać się nowym standardem leczenia tych chorych.**

Należy podkreślić, że wnioskowane wskazanie dotyczy MDS, a zatem **choroby rzadkiej** (OrphanNet), dotyczącej bardzo małej grupy pacjentów. MDS to choroba przewlekła wyniszczająca organizm i zagrażająca życiu chorego w wyniku związanych z nią cytopenii (m.in. niedokrwistości), przeładowania żelazem i możliwości przekształcenia w ostrą białaczkę szpikową.

**Luspatercept otrzymał status leku sierocego** we wnioskowanym wskazaniu (Reblozyl Orphan). Jego stosowanie w porównaniu z placebo w nowotworach hematologicznych, jakimi są zespoły mielodysplastyczne, związane jest z istotnym zmniejszeniem zużycia zasobów medycznych, w tym KKCz.

W latach 2000-2019 w Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*) złożono łącznie niemal 3,5 tys. wniosków o nadanie produktom leczniczym desygnacji sieroczej, z czego ponad 2,2 tys. produktów taki status otrzymało (Orphan EMA). Desygnacja umożliwia wejście produktu leczniczego na odrębną ścieżkę postępowania w EMA i nie jest jednoznaczna z dopuszczeniem do obrotu. Decyzję o dopuszczeniu do obrotu otrzymało w latach 2001-2019 tylko 170 produktów leczniczych, co stanowi około 7,6% wszystkich produktów z desygnacją sierocą (Orphan EU) (DZP&PEX sieroce).

W Polsce w najważniejszych dokumentach rządowych, takich jak Polityka Lekowa Państwa na lata 2018-2022, projekty Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich, projekty nowelizacji Ustawy Refundacyjnej, zwrócona została uwaga na konieczność zapewnienia zwiększonej dostępności do niezbędnej farmakoterapii w zakresie chorób rzadkich i ultrarzadkich. Zaproponowane zostały również rozwiązania, których implementacja ma zapobiec wykluczaniu pacjentów z chorobami rzadkimi z dostępu do efektywnych terapii. **Odstępstwo od ogólnej procedury oceny leków (terapii) z zachowaniem ich efektywności kosztowej i wpływu na budżet jest postrzegane jako jedno z głównych rozwiązań** (Polityka Lekowa, NPCR projekt, Nowelizacja UR projekt, DZP&PEX sieroce). Do proponowanych zmian w podejściu do refundacji terapii w chorobach rzadkich należą:

- odejście od utilitarnego podejścia w ocenie technologii medycznych na rzecz podejścia egalitarnego;
- **docelowo odejście od stosowanego obecnie kryterium kosztowego (3x PKB per capita / QALY);**
- skrócenie czasu pomiędzy dopuszczeniem terapii do obrotu, a jej objęciem refundacją;
- wprowadzenie instrumentów dzielenia ryzyka opartych o uzyskane efekty zdrowotne (NPCR projekt, DZP&PEX sieroce).

W celu zapewnienia dostępności w chorobach rzadkich w Polsce jednym z możliwych rozwiązań jest stosowanie tzw. analizy wielokryterialnej (ang. *multi - criteria decision analysis*, MCDA; DZP&PEX sieroce). Wśród kryteriów, które mogą być brane w analizie mogą znajdować się takie jak (IZWOZ 2016):

- chorobowość,
- jakość przeprowadzonych badań naukowych,
- poziom niepewności w zakresie skuteczności,
- złożoność procesu produkcyjnego ocenianej technologii medycznej,
- możliwość monitorowania technologii stosowanej w chorobach rzadkich po jej zarejestrowaniu i objęciu refundacją (weryfikacji stosunku korzyści klinicznych do kosztów),
- wpływ na koszty pośrednie i społeczne związane z chorobą,
- dotkliwość choroby dla pacjenta,
- dostępność do alternatywnych opcji terapeutycznych,
- stopień wpływu ocenianego leku na przebieg choroby,
- możliwość zastosowania leku sierocego w innych wskazaniach.

W poszczególnych kryteriach terapia uzyskuje wycenę punktową, a po ich zsumowaniu wycenę końcową z przeprowadzonej oceny. W ten sposób uzyskuje się możliwość obiektywizacji oceny terapii z wykorzystaniem szerokiego spectrum kryteriów o dużej istotności zarówno dla pacjenta, jak i decydentów (IZWOZ 2016, DZP&PEX sieroce).

Finalna decyzja, jakie kryteria powinny być uwzględnione w analizie wielokryterialnej terapii stosowanych w chorobach rzadkich, czy też jaka powinna być waga poszczególnych kryteriów w końcowej ocenie, powinna być przedmiotem debaty (IZWOZ 2016, DZP&PEX sieroce).

Mając na uwadze powyższe, do rekomendacji podstawowych w podejściu do zapewnienia dostępności w chorobach rzadkich w Polsce należą (DZP&PEX sieroce):

1. Odmienne procesy oceny terapii w chorobach rzadkich;
2. Wyłączenie zastosowania art. 13 ust. 3 i 4 ustawy o refundacji dla produktów stosowanych w terapii chorób rzadkich;
3. Podwyższenie progu efektywności kosztowej z poziomu trzykrotności PKB per capita za 1 QALY do poziomu, który uwzględnia charakter chorób rzadkich;

Zastąpienie dowodu dostępności oświadczeniem dot. wprowadzenia do obrotu produktu nie później niż w dniu wejścia w życie decyzji o objęciu refundacją.

## 11 Wyniki końcowe z przeglądu badań

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych z grupą kontrolną placebo, w których oceniono skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo luspaterceptu, badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniono efektywność praktyczną i bezpieczeństwo luspaterceptu (niezależnie od obecności i rodzaju grupy kontrolnej) w populacji dorosłych chorych z niedokrwistością w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku od bardzo niskiego do pośredniego, z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, którzy wymagają przetoczeń czerwonych krwinek, z niewystarczającą odpowiedzią lub nie kwalifikujących się do leczenia (w tym z nietolerancją) środkami stymulującymi erytropoezę, oraz odpowiednich opracowań wtórnych (spełniających kryteria przeglądów systematycznych) obejmujących takie badania.

Do dnia 21.04.2021 r. w bazach: Pubmed, Embase, *Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo **luspaterceptu z placebo** w populacji dorosłych chorych na MDS-RS o ryzyku od bardzo niskiego do pośredniego, otrzymujący regulame przetoczenia czerwonych krwinek, opomi na leczenie ESA lub z niskim prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na ESA lub którzy przerwali leczenie ESA z powodu ZN (badanie MEDALIST - 1 publikacja + 22 doniesienia konferencyjne + wyniki badania MEDALIST dostępne na stronie ClinicalTrials.gov oraz w raporcie na stronie EMA), a zatem w populacji odpowiadającej wnioskowanej. Nie odnaleziono odpowiednich opracowań wtórnych ani badań oceniających efektywność praktyczną luspaterceptu, spełniających kryteria włączenia do analizy.

Badanie MEDALIST to randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe badanie kliniczne. Włączono do niego ponad 229 chorych (w okresie od marca 2016 do czerwca 2017) - 153 chorych przydzielono losowo do grupy LUS a 76 do grupy PLA (randomizacja 2:1). W obu ramionach można było zastosować najlepsze leczenie wspomagające (BSC) w połączeniu z badanym lekiem, jeśli jest to klinicznie wskazane zgodnie z oceną badacza. BSC obejmuje między innymi leczenie przetoczeniami, antybiotykoterapię, leczenie przeciwwirusowe i/lub przeciwgrzybicze oraz wsparcie żywieniowe w razie potrzeby. Najlepsze badanie wspomagające w badaniu MEDALIST wyklucza stosowanie ESA.

Luspatercept podawano w dawce początkowej 1,0 mg/kg mc z możliwością zwiększenia dawki w dwóch krokach - jeśli nowe przetoczenie zostanie uznane za konieczne po uznaniu pacjenta za niezależnego od przetoczeń, pacjenci mogą nadal otrzymywać luspatercept, dostosowując dawkę do 1,33 mg/kg, a następnie do 1,75 mg/kg.

Zgodnie z protokołem przewidywany czas trwania badania wynosi ok. 5 lat: 2 lata rekrutacji, 1 dodatkowy rok fazy podwójnie zaślepionej, tj. leczenia LUS lub PLA i min 3 dodatkowe lata obserwacji po leczeniu. W ramach fazy podwójnie zaślepionej leki podawane są podskóme co 3 tyg. przez 24 tyg. z możliwą kontynuacją - po ocenie w 25 tyg. chorzy z korzyścią kliniczną (w ocenie badacza; m.in. zmniejszenie zapotrzebowania na KKCz w porównaniu do wartości początkowej lub zwiększenie stężenia Hb w porównaniu do wartości początkowej) bez progresji choroby (wg IWG 2006) mogli kontynuować przyjmowanie LUS lub PLA (w

ramach podwójnie ślepej próby), dopóki nie wystąpiło u nich niedopuszczalne działanie toksyczne lub progresja choroby, wycofali zgodę na udział w badaniu lub spełnili kryteria przerwania badania. Schemat badania przedstawiono na poniższej rycinie. Dostępne daty odcięcia wyników to: 8 maj 2018 (publikacja i abstrakty; mediana [zakres] czasu leczenia 49 [6-114] tyg. w LUS i 24 [7-89] tyg. w PLA), 7 styczeń 2019 (abstrakty konferencyjne; mediana [zakres] czasu leczenia 50,9 [5,9-147,0] tyg. w LUS i 24,0 [7,4-103,0] tyg. w PLA) i 1 lipiec 2019 (abstrakty i dane Wnioskodawcy; mediana [zakres] czasu leczenia 50,9 [ ] tyg. w LUS i 24,0 [ ] tyg. w PLA).

Niezależność od przetoczeń KKCz przez 8 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy badania a główne drugorzędowe punkty końcowe stanowiła TI przez 12 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 oraz w tygodniach od 1 do 48.

Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa luspaterceptu w porównaniu z placebo na badania MEDALIST przedstawiono w Tab. 55 i Tab. 56.

**Tab. 55. Wyniki analizy skuteczności w badaniu MEDALIST: LUS vs PLA.**

Punkt końcowy	Wyniki dla różnych dat odcięcia
<p><b>Niezależność od przetoczeń KKCz (RBC-TI)</b></p>	<p><b>8 maj 2018</b></p> <p><b>Odsetki TI i inne</b></p> <p>W badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018) obserwowano <b>istotnie statystycznie większe w grupie luspaterceptu</b> w porównaniu z placebo odsetki chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z odpowiedzią na leczenie w postaci niezależności od przetoczeń zdefiniowanej jako brak przetoczeń czerwonych krwinek przez 8 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 (<b>pierwszorzędowy punkt końcowy</b>) (38% vs 13%, OR=4,03 [95%CI: 1,92; 8,45], p=0,0002, RD=0,25 [95%CI: 0,14; 0,36], p&lt;0,00001, NNT=5 [95%CI: 3; 8]);</li> <li>z niezależnością od przetoczeń przez 12 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 oraz w tygodniach od 1 do 48 (<b>główne drugorzędowe punkty końcowe</b>; odpowiednio 28% vs 8%, OR=4,56 [95%CI: 1,84; 11,28], p=0,001, RD=0,20 [95%CI: 0,11; 0,30], p&lt;0,0001, NNT=5 [95%CI: 4; 10] oraz 33% vs 12%, OR=3,72 [95%CI: 1,72; 8,06], p=0,0009, RD=0,21 [95%CI: 0,11; 0,32], p&lt;0,0001, NNT=5 [95%CI: 4; 10]);</li> <li>z niezależnością od przetoczeń przez 16 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 oraz w tygodniach od 1 do 48 (odpowiednio 19% vs 4%, OR=5,69 [95%CI: 1,67; 19,34], p=0,005, RD=0,15 [95%CI: 0,07; 0,23], p&lt;0,0001, NNT=7 [95%CI: 5; 14] oraz 28% vs 7%, OR=5,55 [95%CI: 2,10; 14,69], p=0,0006, RD=0,22 [95%CI: 0,12; 0,31], p&lt;0,00001, NNT=5 [95%CI: 4; 9]);</li> <li>z utrzymaną odpowiedzią oraz chorych, którzy utracili odpowiedź (odpowiednio 34% vs 20%, OR=5,56 [95%CI: 1,27; 24,47], p=0,02, RD=0,10 [95%CI: 0,04; 0,17], p=0,001, NNT=10 [95%CI: 6; 26] oraz 66% vs 80%, OR=2,81 [95%CI: 1,24; 6,37], p=0,01, RD=0,14 [95%CI: 0,05; 0,24], p=0,004, NNT=7 [95%CI: 5; 22]).</li> </ul> <p>Wyniki dla pierwszorzędowego PK w podgrupach wskazują na korzyść kliniczną (w przeważającej części przypadków istotną statystycznie) luspaterceptu niezależnie od subpopulacji. Ponadto, w badaniu MEDALIST wykazano, że odsetki pacjentów z odpowiedzią (dotyczy pierwszorzędowego punktu końcowego) były podobne</p>

Punkt końcowy	Wyniki dla różnych dat odcięcia
	<p>niezależnie od obciążenia allelicznego SF3B1 i liczby catkowej podstawowych mutacji somatycznych.</p> <p><b>Długość trwania odpowiedzi (DoR)</b></p> <p>Zgodnie z wynikami badania MEDALIST z daty odcięcia 8 maj 2018 mediana czasu trwania najdłuższego pojedynczego okresu niezależności od przetoczeń KKCz (u pacjentów, którzy osiągnęli pierwszorzędowy punkt końcowy) w tyg. 1-24 wyniosła 30,6 [95%CI: 20,6; 40,6] tygodnia w grupie luspatercept i 13,6 [95%CI: 9,1; 54,9] tygodnia w grupie placebo. Ponadto odpowiedź u 22 pacjentów (14%) w grupie luspaterceptu (niezależność od przetoczeń KKCz przez <math>\geq</math> 8 tygodni, przy kryterium spełnianym w tygodniach od 1 do 24) utrzymała się przez 1 rok.</p> <p><b><u>7 styczeń 2019</u></b></p> <p><b>Odsetki TI</b></p> <p>W badaniu MEDALIST (data odcięcia 7 styczeń 2019) obserwowano <b>istotnie statystycznie większe</b> odsetki chorych z odpowiedzią na leczenie w postaci niezależności od przetoczeń zdefiniowanej jako brak przetoczeń czerwonych krwinek przez 8 tygodni lub dłużej w jakimkolwiek okresie badania w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (47% vs 16%). Uzyskano następujące wyniki: OR=4,74 [95%CI: 2,37; 9,48], <math>p &lt; 0,0001</math>, RD=0,31 [95%CI: 0,20; 0,43], <math>p &lt; 0,00001</math>, NNT=4 [95%CI: 3; 6].</p> <p><b>Długość trwania odpowiedzi (DoR)</b></p> <p>Zgodnie z wynikami badania MEDALIST z daty odcięcia 7 styczeń 2019 mediana czasu trwania najdłuższego pojedynczego okresu niezależności od przetoczeń KKCz <math>\geq</math> 8 tyg. (w tygodniach 1-48) wyniosła 30,6 [95%CI: 20,6-50,9] tygodnia w grupie luspaterceptu i 18,6 [95%CI: 10,9-NE] tygodnia w grupie placebo.</p> <p><b><u>1 lipiec 2019</u></b></p> <p><b>Odsetki TI i inne</b></p> <p>W badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) obserwowano <b>istotnie statystycznie większe w grupie luspaterceptu</b> w porównaniu z placebo odsetki chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z odpowiedzią na leczenie w postaci niezależności od przetoczeń zdefiniowanej jako brak przetoczeń czerwonych krwinek przez 8 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 (<b>pierwszorzędowy punkt końcowy</b>) (38% vs 13%, OR=4,03 [95%CI: 1,92; 8,45], <math>p = 0,0002</math>, RD=0,25 [95%CI: 0,14; 0,36], <math>p &lt; 0,00001</math>, NNT=5 [95%CI: 3; 8]);</li> <li>• z niezależnością od przetoczeń przez 12 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 oraz w tygodniach od 1 do 48 (<b>główne drugorzędowe punkty końcowe</b>; odpowiednio 28% vs 8%, OR=4,56 [95%CI: 1,84; 11,28], <math>p = 0,001</math>, RD=0,20 [95%CI: 0,11; 0,30], <math>p &lt; 0,0001</math>, NNT=5 [95%CI: 4; 10] oraz 33% vs 12%, OR=3,72 [95%CI: 1,72; 8,06], <math>p = 0,0009</math>, RD=0,21 [95%CI: 0,11; 0,32], <math>p &lt; 0,0001</math>, NNT=5 [95%CI: 4; 10]);</li> <li>• z niezależnością od przetoczeń czerwonych krwinek przez 8 tygodni lub dłużej w tyg. 1-48 oraz w jakimkolwiek okresie badania w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (odpowiednio 45% vs 16% i 48% vs 16%, OR=4,38 [95%CI: 2,19; 8,77], <math>p &lt; 0,0001</math>, RD=0,29 [95%CI: 0,18; 0,41], <math>p &lt; 0,00001</math>, NNT=4 [95%CI: 3; 6] oraz OR=4,87 [95%CI: 2,43; 9,74], <math>p &lt; 0,00001</math>, RD=0,32 [95%CI: 0,21; 0,43], <math>p &lt; 0,00001</math>, NNT=4 [95%CI: 3; 5]);</li> </ul>

Punkt końcowy	Wyniki dla różnych dat odcięcia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ze zmniejszeniem obciążenia przetoczeniami KKCz o <math>\geq 50\%</math> przez <math>\geq 24</math> tyg. (50% vs 14%): OR=5,99 [95%CI: 2,93; 12,22], <math>p &lt; 0,00001</math>, RD=0,36 [95%CI: 0,25; 0,47], <math>p &lt; 0,00001</math>, NNT=3 [95%CI: 3; 5].</li> </ul> <p><b>Obciążenie przetoczeniami KKCz</b></p> <p>W badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) obserwowano <b>istotnie statystycznie zmniejszenie średniej liczby przetaczanych jednostek koncentratu krwinek czerwonych</b> w odniesieniu do wartości początkowych w tyg. 9-24 w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (-3,0 j. vs 0,4 j., MD=-3,40 [-95%CI: 4,77; -2,03], <math>p &lt; 0,00001</math>). Średnia zmiana liczby przetaczanych jednostek czerwonych krwinek w odniesieniu do wartości początkowych w tyg. 33-48 wyniosła -4,9 w grupie LUS (brak danych w grupie PLA).</p> <p>Zgodnie z wynikami badania MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) w tygodniach 1-24 średnia liczba wizyt związanych z przetoczeniami wyniosła 5,9 vs 9,5 dla LUS vs PLA, a ryzyko nawrotu wizyt związanych z przetoczeniami w tygodniach 1-24 dla luspaterceptu w porównaniu z placebo wyniosło 0,699 [95%CI 0,597; 0,819], <math>p &lt; 0,0001</math>. Średnia liczba (średnia LS) przetoczonych jednostek KKCz/48 tygodni podczas tygodni 1-48 wyniosła 22,89 (23,28) w grupie LUS vs 35,98 (35,20) w grupie PLA (LSMD=-11,92 [95%CI: -15,55; -8,28], <math>p &lt; 0,0001</math>). Średnia liczba (średnia LS) przetoczeń KKCz w ciągu 48 tygodni wyniosła 12,95 (13,14) w grupie LUS vs 19,54 (19,15) w grupie PLA (LSMD=-6,00 [95%CI: -8,16; -3,85], <math>p &lt; 0,0001</math>).</p> <p><b>Długość trwania odpowiedzi (DoR)</b></p> <p>Zgodnie z wynikami badania MEDALIST z daty odcięcia 1 lipca 2019 mediana czasu trwania najdłuższego pojedynczego okresu niezależności od przetoczeń KKCz w tyg. 1-24 (u pacjentów, którzy osiągnęli niezależność od przetoczeń KKCz <math>\geq 8</math> tyg. w tyg. 1-24) wyniosła 30,6 [95%CI: 20,6; 40,6] tygodnia w grupie luspaterceptu i 13,6 [95%CI: 9,1; 54,9] tygodnia w grupie placebo, a mediana czasu trwania najdłuższego pojedynczego okresu niezależności od przetoczeń KKCz w tyg. 1-48 (u pacjentów, którzy osiągnęli niezależność od przetoczeń KKCz <math>\geq 8</math> tyg. w tyg. 1-48) wyniosła 30,6 [95%CI: 20,6-50,9] tygodnia w grupie luspaterceptu i 18,6 [95%CI: 10,9-NE] tygodnia w grupie placebo.</p> <p>Mediana łącznego czasu trwania niezależności od przetoczeń KKCz <math>\geq 8</math> tyg. w jakimkolwiek okresie badania MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) u chorych z odpowiedzią na leczenie (w postaci niezależności od przetoczeń KKCz <math>\geq 8</math> tyg. w całym okresie badania) wyniosła 79,9 [95%CI: 53,7; 112,3] tyg. w grupie LUS i 21,0 [95%CI: 10,9; NE] tyg. w grupie PLA, HR=0,485 [95%CI: 0,205; 1,149], <math>p = ns</math>.</p> <p>Zgodnie z wynikami badania MEDALIST z daty odcięcia 1 lipiec 2019 mediana czasu trwania najdłuższej odpowiedzi w postaci redukcji przetoczeń KKCz o <math>\geq 50\%</math> wyniosła 131,6 tyg. w grupie luspaterceptu, a w grupie placebo była niemożliwa do oszacowania z powodu zbyt wielu pacjentów przerywających leczenie.</p>
<b>Przeżycie całkowite</b>	<p><b>8 maj 2018</b></p> <p>Mediana przeżycia całkowitego nie była możliwa do oszacowania ze względu na małą liczbę zdarzeń, które wystąpiły do daty odcięcia danych (w momencie daty odcięcia 8 maja 2018 r. żyło jeszcze 141 [92%] chorych w ramieniu LUS i 67 [88%] w ramieniu PLA, tj. wystąpiło odpowiednio 12 i 9 zgonów, mediana czasu obserwacji wyniosła 13,9 miesiąca dla luspaterceptu i 14,3 miesiąca dla placebo w tym okresie, HR=0,763 [95%CI: 0,318; 1,829], <math>p = ns</math>).</p> <p><b>1 lipiec 2019</b></p>

Punkt końcowy	Wyniki dla różnych dat odcięcia
	<p>Mediana przeżycia całkowitego nie była możliwa do oszacowania ze względu na małą liczbę zdarzeń, które wystąpiły do daty odcięcia danych 1 lipca 2019 r. (mediana czasu obserwacji wyniosła 26,3 miesiąca dla luspaterceptu i 26,1 miesiąca dla placebo w tym okresie, HR=0,754 [95%CI: 0,413; 1,375], p=ns).</p>
<b>Czas do progresji</b>	<p><b>8 maj 2018</b></p> <p>Mediana czasu do progresji do AML nie była możliwa do oszacowania ze względu na małą liczbę zdarzeń, które wystąpiły do daty odcięcia danych (w momencie daty odcięcia 8 maja 2018 r. chorych bez progresji było jeszcze 150 [98%] chorych w ramieniu LUS i 75 [99%] w ramieniu PLA, tj. progresję do AML miało odpowiednio 3 i 1 chorych, mediana czasu obserwacji wyniosła 13,9 miesiąca dla luspaterceptu i 14,3 miesiąca dla placebo w tym okresie, HR=1,573 [95%CI: 0,163; 15,192], p=ns).</p>
<b>Jakość życia</b>	<p><b>8 maj 2018</b></p> <p>Średnie wyniki we wszystkich domenach EORTC QLQ-C30 były porównywalne na początku między grupami LUS i PLA. Nie zaobserwowano klinicznie znaczących zmian w stosunku do wartości początkowych dla obu grup we wszystkich głównych domenach będących przedmiotem oceny w 24-tygodniowej fazie leczenia. Rozkłady obserwowanych zmian w 5 głównych domenach (zmęczenie, duszność, ogólny stan zdrowia, funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie emocjonalne) oraz zaplanowane wizyty w 24-tygodniowej fazie leczenia wykazały, że HRQoL utrzymywał się w czasie i był porównywalny między analizowanymi grupami (tj. bez klinicznie istotnych zmian). Do tygodnia 25. nie było klinicznie znaczącej różnicy w stosunku do wartości wyjściowej pomiędzy i w obrębie ramiion luspaterceptu i placebo nie tylko we wszystkich domenach EORTC QLQ-C30, ale i QoL-E.</p> <p>Większy odsetek pacjentów w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo zgłaszał poprawę codziennego życia w wyniku wpływu obciążenia transfuzjami (patrz wykres poniżej część B): 39% vs 22%, OR=2,29 [95%CI: 1,06; 4,97], p=0,04, RD=0,17 [95%CI: 0,03; 0,32], p=0,02, NNT=6 [95%CI: 4; 40] (wynik istotny statystycznie), a mniejszy odsetek pogorszenie: 12% vs 22%, OR=0,51 [95%CI: 0,21; 1,23], p=ns, RD=0,09 [95%CI: -0,22; 0,04], p=ns, NNT=na (wynik nieistotny statystycznie).</p> <p>Wpływ skutków ubocznych leczenia na pacjentów był porównywalny między luspaterceptem a placebo (Oliva 2020).</p> <p>Podsumowując, luspatercept zmniejszył obciążenie przetoczeniami KKCz i wpływ przetoczeń na codzienne życie pacjentów, przy jednoczesnym zachowaniu innych aspektów HRQoL od punktu wyjściowego do tygodnia 25. w badaniu MEDALIST (Oliva 2020).</p> <p><b>1 lipiec 2019</b></p> <p>W badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) u pacjentów w grupie luspaterceptu średnia ocena globalna jakości życia wg EORTC QLQ-C30 w tyg. 25 i na koniec leczenia w odniesieniu do wartości początkowych była mniejsza w grupie luspaterceptu niż w grupie placebo, ale wynik nie był istotny statystycznie, odpowiednio: -1,8 vs +0,5 pkt, MD=-2,30 [95%CI: -8,73; 4,13], p=ns oraz -12,0 vs -3,4 pkt, MD=-8,60 [95%CI: -18,87; 1,67], p=0,10).</p>
<b>Odpowiedź erytroidalna (HI-E)</b>	<p><b>8 maj 2018</b></p>



Punkt końcowy	Wyniki dla różnych dat odcięcia
	<p>W badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018) w tyg. 1-24 obserwowano istotnie statystycznie większe w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo odsetki chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z odpowiedzią erytroidalną (HI-E): 53% vs 12%, OR=8,38 [95%CI: 3,90; 17,99], p&lt;0,00001, RD=0,41 [95%CI: 0,30; 0,52], p&lt;0,00001, NNT=3 [95%CI: 2; 4];</li> <li>ze zmniejszeniem zapotrzebowania na przetoczenia KKCz o <math>\geq 4</math> j. na 8 tyg. (dotyczy chorych z początkowym obciążeniem przetoczeniami krwinek czerwonych wynoszącym <math>\geq 4</math> j./8 tyg.): 49% vs 14%, OR=5,67 [95%CI: 2,45; 13,13], p&lt;0,0001, RD=0,34 [95%CI: 0,21; 0,47], p&lt;0,00001, NNT=3 [95%CI: 3; 5];</li> <li>ze średnim wzrostem stężenia hemoglobiny o <math>\geq 1,5</math> g/dl (dotyczy chorych z początkowym obciążeniem przetoczeniami krwinek czerwonych wynoszącym &lt;4 j./8 tyg.): 63% vs 5%, OR=32,41 [95%CI: 3,98; 264,18], p=0,001, RD=0,58 [95%CI: 0,41; 0,75], p&lt;0,00001, NNT=2 [95%CI: 2; 3].</li> </ul> <p>W badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018) w tyg. 1-48 obserwowano istotnie statystycznie większe w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo odsetki chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z odpowiedzią erytroidalną (HI-E): 59% vs 17%, OR=6,92 [95%CI: 3,51; 13,64], p&lt;0,00001, RD=0,42 [95%CI: 0,30; 0,53], p=0,0001, NNT=3 [95%CI: 2; 4];</li> <li>ze zmniejszeniem zapotrzebowania na przetoczenia KKCz o <math>\geq 4</math> j. na 8 tyg. (dotyczy chorych z początkowym obciążeniem przetoczeniami koncentratu krwinek czerwonych wynoszącym <math>\geq 4</math> j./8 tyg.): 54% vs 21%, OR=4,34 [95%CI: 2,06; 9,12], p&lt;0,0001, RD=0,33 [95%CI: 0,18; 0,47], p&lt;0,00001, NNT=3 [95%CI: 3; 5];</li> <li>ze średnim wzrostem stężenia hemoglobiny o <math>\geq 1,5</math> g/dl (dotyczy chorych z początkowym obciążeniem przetoczeniami koncentratu krwinek czerwonych wynoszącym &lt;4 j./8 tyg.): 70% vs 5%, OR=43,43 [95%CI: 5,28; 357,02], p=0,0005, RD=0,65 [95%CI: 0,48; 0,81], p&lt;0,00001, NNT=2 [95%CI: 2; 3].</li> </ul> <p><b><u>1 lipiec 2019</u></b></p> <p>W badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) w tyg. 1-24 obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z większą odpowiedzią erytroidalną wg kryteriów IWG 2018 w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo: 30% vs 8%, OR=5,12 [95%CI: 1,91; 13,76], p=0,001, RD=0,22 [95%CI: 0,12; 0,32], p&lt;0,0001, NNT=5 [95%CI: 4; 9];</li> <li>z odpowiedzią erytroidalną (HI-E): 53% vs 12%, OR=8,38 [95%CI: 3,90; 17,99], p&lt;0,00001, RD=0,41 [95%CI: 0,30; 0,52], p&lt;0,00001, NNT=3 [95%CI: 2; 4].</li> </ul> <p>W badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) w tyg. 1-48 obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z odpowiedzią erytroidalną (HI-E): 59% vs 17%, OR=6,92 [95%CI: 3,51; 13,64], p&lt;0,00001, RD=0,42 [95%CI: 0,30; 0,53], p=0,0001, NNT=3 [95%CI: 2; 4].</li> </ul>
<p><b>Odpowiedź granulocytowa (HI-N)</b></p>	<p><b><u>8 maj 2018/1 lipiec 2019</u></b></p> <p>W badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018 i 1 lipiec 2019) obserwowano większe (brak istotności statystycznej) odsetki chorych z odpowiedzią granulocytową (HI-N) w tyg. 1-24 oraz chorych z odpowiedzią granulocytową (HI-N) w tyg. 1-48 w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (odpowiednio 13% vs 0%, OR=3,89 [95%CI: 0,17; 90,00], p=ns, RD=0,13 [95%CI: -0,08; 0,35], p=ns, NNT=na oraz 20% vs 10%, OR=2,25 [95%CI: 0,20; 25,37], p=ns, RD=0,10 [95%CI: -0,17; 0,37], p=ns, NNT=na).</p>

Punkt końcowy	Wyniki dla różnych dat odcięcia
<p><b>Odpowiedź płytkowa (HI-P)</b></p>	<p><b><u>8 maj 2018/1 lipiec 2019</u></b></p> <p>W badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018 i 1 lipiec 2019) obserwowano większe (brak istotności statystycznej) odsetki chorych z odpowiedzią płytkową (HI-P) w tyg. 1-24 oraz chorych z odpowiedzią granulocytową (HI-N) w tyg. 1-48 w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (odpowiednio 50% vs 33%, OR=2,00 [95%CI: 0,22; 17,89], p=ns, RD=0,17 [95%CI: -0,35; 0,68], p=ns, NNT=na oraz 62% vs 33%, OR=3,33 [95%CI: 0,36; 30,70], p=ns, RD=0,29 [95%CI: -0,21; 0,80], p=ns, NNT=na).</p>
<p><b>Korzyść kliniczna</b></p>	<p><b><u>8 maj 2018</u></b></p> <p>W badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018) obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych z korzyścią kliniczną (tj. osiągnięcie niezależności od przetoczeń KKCz <math>\geq</math> 8 tygodni i/ lub mHI E według kryteriów IWG 2006 w całym okresie leczenia) w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (58% vs 21%, OR=5,21 [95%CI: 2,75; 9,87], p&lt;0,00001, RD=0,37 [95%CI: 0,25; 0,49], p&lt;0,00001, NNT=3 [95%CI: 3; 4]).</p> <p><b><u>7 styczeń 2019</u></b></p> <p>W badaniu MEDALIST (data odcięcia 7 styczeń 2019) mediana czasu trwania korzyści klinicznej u chorych z odpowiedzią była dłuższa w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo – odpowiednio 83,6 tyg. vs 26,8 tyg. .</p> <p><b><u>1 lipiec 2019</u></b></p> <p>W badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych z korzyścią kliniczną (tj. osiągnięcie niezależności od przetoczeń KKCz <math>\geq</math> 8 tygodni i/ lub mHI E według kryteriów IWG 2006 w całym okresie leczenia) w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (64% vs 26%, OR=4,99 [95%CI: 2,72; 9,16], p&lt;0,00001, RD=0,38 [95%CI: 0,25; 0,50], p&lt;0,00001, NNT=3 [95%CI: 2; 4]).</p> <p>W badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) mediana czasu trwania korzyści klinicznej (tj. czas od początku odpowiedzi [niezależność od przetoczeń KKCz <math>\geq</math> 8 tygodni i/ lub mHI-E do końca leczenia) była dłuższa w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo – odpowiednio 92,3 (zakres 8-172) tyg. vs 26,8 (zakres 8-103) tyg.</p>
<p><b>Zmiana stężenia hemoglobiny (Hb)</b></p>	<p><b><u>8 maj 2018</u></b></p> <p>W trakcie badania MEDALIST pacjenci w grupie luspatercept mieli wyższe średnie stężenie hemoglobiny niż w grupie placebo (data odcięcia 8 maj 2018).</p> <p>W grupie luspaterceptu wzrost stężenia hemoglobiny był z czasem większy wśród pacjentów, którzy mieli odpowiedź dotyczącą niezależności od przetoczeń KKCz, niż wśród tych, którzy nie mieli odpowiedzi, niezależnie od wyjściowego obciążenia przetoczeniami. Wśród pacjentów w grupie luspaterceptu, u których wystąpiła odpowiedź, mediana maksymalnego wzrostu stężenia hemoglobiny wyniosła 2,55 (zakres od 1,0 do 4,1) g/dl.</p> <p><b><u>8 maj 2018/1 lipiec 2019</u></b></p> <p>W badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018 i 1 lipiec 2019) obserwowano istotnie statystycznie większe odsetki chorych ze średnim wzrostem stężenia hemoglobiny <math>\geq</math> 1,0 g/dl w tyg. 1-24 oraz w tyg. 1-48 w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (odpowiednio 35% vs 8%, OR=6,36 [95%CI: 2,59; 15,61], p&lt;0,0001, RD=0,27 [95%CI:</p>

Punkt końcowy	Wyniki dla różnych dat odcięcia
	0,18; 0,37], $p < 0,00001$ , NNT=4 [95%CI: 3; 6] oraz 41% vs 11%, OR=5,95 [95%CI: 2,67; 13,24], $p < 0,0001$ , RD=0,31 [95%CI: 0,20; 0,41], $p < 0,00001$ , NNT=4 [95%CI: 3; 5]).
<b>Zmiana stężenia ferrytyny</b>	<b>8 maj 2018/1 lipiec 2019</b> W badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018 i 1 lipiec 2019) u pacjentów w grupie luspaterceptu średnie obniżenie stężenia ferrytyny w surowicy było istotnie statystycznie większe niż w grupie placebo, zarówno w przypadku wyniku uśrednionego z tyg. 9-24, jak i z tyg. 33-48, odpowiednio: -2,7 vs +226. µg/l, MD=-228,70 [95%CI: -398,97; -58,43], $p=0,008$ oraz -72 vs +247 µg/l, MD=-319,40 [95%CI: -632,11; -6,69], $p=0,045$ ).
<b>Wzrost liczby granulocytów obojętnochłonnych</b>	<b>8 maj 2018</b> W badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018) obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych ze średnim bezwzględnym wzrostem liczby granulocytów obojętnochłonnych $\geq 0,5 \times 10^9/l$ w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (odpowiednio 81% vs 51%, OR=4,06 [95%CI: 2,22; 7,43], $p < 0,00001$ , RD=0,30 [95%CI: 0,17; 0,43], $p < 0,00001$ , NNT=4 [95%CI: 3; 6]).
<b>Wzrost liczby płytek krwi</b>	<b>8 maj 2018</b> W badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018) obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych ze średnim bezwzględnym wzrostem liczby płytek krwi $\geq 30 \times 10^9/l$ w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (odpowiednio 71% vs 42%, OR=3,30 [95%CI: 1,86; 5,85], $p < 0,0001$ , RD=0,28 [95%CI: 0,15; 0,42], $p < 0,0001$ , NNT=4 [95%CI: 3; 7]).

Tab. 56. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu MEDALIST: LUS vs PLA.

Punkt końcowy	Wyniki
<b>Zgon lub progresja</b>	<b>8 maj 2018</b> Odsetek chorych, u których raportowano zgon w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018) był zbliżony grupach luspaterceptu i placebo (OR=0,63 [95%CI: 0,25; 1,58], $p=ns$ , RD=-0,04 [95%CI: -0,12; 0,04], $p=ns$ , NNH=na). Odsetek chorych, u których raportowano progresję do MDS wyższego ryzyka oraz odsetek chorych, u których raportowano progresję do AML w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018) były zbliżone grupach luspaterceptu i placebo (odpowiednio: OR=0,49 [95%CI: 0,03; 8,00], $p=ns$ , RD=-0,01 [95%CI: -0,04; 0,02], $p=ns$ , NNH=na oraz OR=1,50 [95%CI: 0,15; 14,67], $p=ns$ , RD=0,01 [95%CI: -0,03; 0,04], $p=ns$ , NNH=na). <b>7 styczeń 2019</b> Odsetek chorych, u których raportowano progresję do AML w badaniu MEDALIST (data odcięcia 7 styczeń 2019) był zbliżony grupach luspaterceptu i placebo (OR=1,50 [95%CI: 0,15; 14,67], $p=ns$ , RD=0,01 [95%CI: -0,03; 0,04], $p=ns$ , NNH=na). <b>1 lipiec 2019</b>

Punkt końcowy	Wyniki
	<p>Odsetek chorych, u których raportowano zgon w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) był zbliżony grupach luspaterceptu i placebo (OR=0,69 [95%CI: 0,35, 1,35], p=ns, RD=-0,06 [95%CI: -0,17, 0,05], p=ns, NNH=na).</p> <p>Odsetek chorych, u których raportowano progresję do MDS wyższego ryzyka oraz odsetek chorych, u których raportowano progresję do AML w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) były zbliżone grupach luspaterceptu i placebo (odpowiednio: OR=1,25 [95%CI: 0,24; 6,60], p=ns, RD=0,01 [95%CI: -0,04; 0,05], p=ns, NNH=na oraz OR=0,74 [95%CI: 0,12; 4,53], p=ns, RD=-0,01 [95%CI: -0,05; 0,04], p=ns, NNH=na).</p>
<p><b>Zdarzenia niepożądane łącznie</b></p>	<p><b>8 maj 2018</b></p> <p>Zgodnie z wynikami badania MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018) ZN łącznie niezależnie od stopnia, ZN łącznie stopnia 3-4, ZN prawdopodobnie związane z leczeniem stopnia 3-4, ciężkie zdarzenia niepożądane, ZN powodujące zgon, ZN powodujące przerwanie leczenia oraz ZN prowadzące do redukcji dawki występowały ze zbliżoną częstością w obu analizowanych grupach, odpowiednio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ZN łącznie niezależnie od stopnia: OR=4,29 [95%CI: 1,04; 17,64], p=0,04, RD=0,06 [95%CI: -0,01; 0,12], p=0,07, NNH=na - wynik istotny statystycznie w odniesieniu do parametru OR, ale nie RD;</li> <li>• ZN łącznie stopnia 3-4: OR=0,91 [95%CI: 0,52; 1,59], p=ns, RD=-0,02 [95%CI: -0,16; 0,11], p=ns, NNH=na;</li> <li>• ZN prawdopodobnie związane z leczeniem stopnia 3-4: OR=1,70 [95%CI: 0,45; 6,37], p=ns, RD=0,03 [95%CI: -0,03; 0,08], p=ns, NNH=na;</li> <li>• ciężkie zdarzenia niepożądane: OR=1,05 [95%CI: 0,58; 1,91], p=ns, RD=0,01 [95%CI: -0,12; 0,14], p=ns, NNH=na;</li> <li>• ZN powodujące zgon: OR=0,61 [95%CI: 0,16; 2,33], p=ns, RD=-0,02 [95%CI: -0,08; 0,04], p=ns, NNH=na;</li> <li>• ZN powodujące przerwanie leczenia: OR=1,08 [95%CI: 0,39; 2,97], p=ns, RD=0,01 [95%CI: -0,07; 0,08], p=ns, NNH=na;</li> <li>• ZN prowadzące do redukcji dawki: OR=7,83 [95%CI: 0,44; 138,98], p=ns, RD=0,05 [95%CI: 0,01; 0,08], p=0,02, NNH=21 [95%CI: 11; 136] - wynik istotny statystycznie w odniesieniu do parametru RD, ale nie OR.</li> </ul> <p><b>1 lipiec 2019</b></p> <p>Zgodnie z wynikami badania MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) ZN łącznie niezależnie od stopnia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie luspaterceptu niż placebo a ZN łącznie stopnia 3-4, ZN prawdopodobnie związane z leczeniem stopnia 3-4, ciężkie zdarzenia niepożądane, ZN powodujące zgon, ZN powodujące przerwanie leczenia oraz ZN prowadzące do redukcji dawki występowały ze zbliżoną częstością w obu analizowanych grupach, odpowiednio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ZN łącznie niezależnie od stopnia: OR=6,47 [95%CI: 1,27; 32,87], p=0,02, RD=0,07 [95%CI: 0,003; 0,13], p=0,04, NNH=15 [95%CI: 7; 379];</li> <li>• ZN łącznie stopnia 3-4: OR=1,50 [95%CI: 0,87; 2,61], p=ns, RD=0,10 [95%CI: -0,04; 0,24], p=ns, NNH=na;</li> <li>• ZN prawdopodobnie związane z leczeniem stopnia 3-4: OR=2,26 [95%CI: 0,62; 8,18], p=ns, RD=0,05 [95%CI: -0,02; 0,11], p=ns, NNH=na;</li> </ul>

Punkt końcowy	Wyniki
	<ul style="list-style-type: none"> <li>ciężkie zdarzenia niepożądane: OR=1,66 [95%CI: 0,92; 2,98], p=0,09, RD=0,12 [95%CI: -0,01; 0,25], p=0,08, NNH=na;</li> <li>ZN powodujące zgon: OR=0,99 [95%CI: 0,29; 3,41], p=ns, RD=-0,0003 [95%CI: -0,06; 0,06], p=ns, NNH=na;</li> <li>ZN powodujące przerwanie leczenia: OR=1,86 [95%CI: 0,72; 4,81], p=ns, RD=0,06 [95%CI: -0,02; 0,14], p=ns, NNH=na;</li> <li>ZN prowadzące do redukcji dawki: OR=10,06 [95%CI: 0,58; 175,17], p=ns, RD=0,06 [95%CI: 0,02; 0,10], p=0,006, NNH=17 [95%CI: 9; 59] - wynik istotny statystycznie w odniesieniu do parametru RD, ale nie OR.</li> </ul>
<p><b>Poszczególne zdarzenia niepożądane</b></p>	<p>Przedstawiono wyniki w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych niezależnie od stopnia ciężkości występujących u co najmniej 10% pacjentów. Nie przedstawiono poszczególnych ZN 3. stopnia ciężkości ani poszczególnych TEAE 3-4 stopnia ciężkości, ponieważ występowały u bardzo niewielkiego odsetka chorych w obu porównywanych grupach.</p> <p><b>8 maj 2018</b></p> <p>W badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018) istotnie statystycznie częściej w grupie luspaterceptu niż w grupie placebo raportowano występowanie następujących zdarzeń niepożądanych (łącznie we wszystkich stopniach ciężkości):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmęczenie: OR=2,42 [95%CI: 1,14; 5,14], p=0,02, RD=0,14 [95%CI: 0,03; 0,24], p=0,01, NNH=7 [95%CI: 4; 30];</li> <li>biegunka: OR=2,82 [95%CI: 1,18; 6,69], p=0,02, RD=0,13 [95%CI: 0,04; 0,22], p=0,006, NNH=7 [95%CI: 4; 26];</li> <li>nudności: OR=2,96 [95%CI: 1,18; 7,46], p=0,02, RD=0,12 [95%CI: 0,04; 0,21], p=0,006, NNH=8 [95%CI: 4; 27];</li> <li>zawroty głowy: OR=4,39 [95%CI: 1,49; 12,97], p=0,007, RD=0,14 [95%CI: 0,06; 0,22], p=0,0005, NNH=6 [95%CI: 4; 15];</li> <li>ból głowy: OR=2,64 [95%CI: 0,97; 7,23], p=0,06, RD=0,09 [95%CI: 0,01; 0,17], p=0,03, NNH=10 [95%CI: 5; 91];</li> <li>ból pleców: OR=3,32 [95%CI: 1,23; 8,96], p=0,02, RD=0,12 [95%CI: 0,04; 0,21], p=0,004, NNH=8 [95%CI: 4; 24];</li> <li>duszność: OR=2,51 [95%CI: 0,92; 6,89], p=0,07, RD=0,08 [95%CI: 0,01; 0,16], p=0,04, NNH=11 [95%CI: 6; 196];</li> <li>zapalenie oskrzeli: OR=9,38 [95%CI: 1,22; 71,84], p=0,03, RD=0,10 [95%CI: 0,04; 0,15], p=0,0006, NNH=10 [95%CI: 6; 23].</li> </ul> <p>Częstość występowania pozostałych poszczególnych zdarzeń niepożądanych (łącznie we wszystkich stopniach ciężkości) w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018) była porównywalna w grupach luspaterceptu i placebo.</p> <p><b>1 lipiec 2019</b></p> <p>W badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) istotnie statystycznie częściej w grupie luspaterceptu niż w grupie placebo raportowano występowanie następujących zdarzeń niepożądanych (łącznie we wszystkich stopniach ciężkości):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmęczenie: OR=2,54 [95%CI: 1,23; 5,25], p=0,01, RD=0,16 [95%CI: 0,05; 0,26], p=0,004, NNH=6 [95%CI: 3; 20];</li> </ul>

Punkt końcowy	Wyniki
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• astenia: OR=2,46 [95%CI: 1,12; 5,40], p=0,02, RD=0,13 [95%CI: 0,03; 0,23], p=0,01, NNH=7 [95%CI: 4; 33];</li> <li>• biegunka: OR=3,32 [95%CI: 1,47; 7,49], p=0,004, RD=0,18 [95%CI: 0,08; 0,27], p=0,0005, NNH=5 [95%CI: 3; 13];</li> <li>• nudności: OR=3,33 [95%CI: 1,33; 8,34], p=0,01, RD=0,14 [95%CI: 0,05; 0,23], p=0,002, NNH=6 [95%CI: 4; 18];</li> <li>• zawroty głowy: OR=5,14 [95%CI: 1,75; 15,09], p=0,003, RD=0,17 [95%CI: 0,09; 0,25], p&lt;0,0005, NNH=5 [95%CI: 3; 11];</li> <li>• ból głowy: OR=3,04 [95%CI: 1,12; 8,25], p=0,03, RD=0,11 [95%CI: 0,03; 0,19], p=0,008, NNH=9 [95%CI: 5; 35];</li> <li>• ból pleców: OR=3,46 [95%CI: 1,29; 9,33], p=0,01, RD=0,13 [95%CI: 0,05; 0,21], p=0,002, NNH=7 [95%CI: 4; 21];</li> <li>• duszność: OR=3,32 [95%CI: 1,23; 8,96], p=0,02, RD=0,12 [95%CI: 0,04; 0,21], p=0,004, NNH=8 [95%CI: 4; 24];</li> <li>• zapalenie oskrzeli: OR=10,00 [95%CI: 1,31; 76,40], p=0,03, RD=0,10 [95%CI: 0,05; 0,16], p=0,0003, NNH=9 [95%CI: 6; 21];</li> <li>• zakażenie dróg moczowych: OR=2,71 [95%CI: 0,89; 8,22], p=0,08, RD=0,08 [95%CI: 0,005; 0,15], p=0,04, NNH=12 [95%CI: 6; 209] - wynik istotny statystycznie jedynie w odniesieniu do parametru RD, ale nie OR.</li> </ul> <p>Częstość występowania pozostałych poszczególnych zdarzeń niepożądanych (łącznie we wszystkich stopniach ciężkości) w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) była porównywalna w grupach luspaterceptu i placebo.</p>

## 12 Wnioski

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej, efektywności praktycznej i bezpieczeństwa stosowania luspaterceptu (Reblozyl®; LUS) w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem. Z uwagi na brak refundowanych substancji w analizowanym wskazaniu, uznano, że odpowiednim komparatorem dla luspaterceptu jest placebo (PLA). Zarówno luspatercept jak i placebo mogą być stosowane jednocześnie z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC). Brak innego aktywnego leczenia w docelowej populacji potwierdza również raport Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczący oceny luspaterceptu w leczeniu MDS, w którym przedstawiono potencjalne komparatory dla luspaterceptu i powody ich wyeliminowania i stwierdzono, że we wnioskowanym wskazaniu stosowane jest jedynie BSC, czyli transfuzje koncentratu krwinek czerwonych (AOTMiT Reblozyl).

Do dnia 21.04.2021 r. w bazach: Pubmed, Embase, *Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo **luspaterceptu z placebo** w populacji dorosłych chorych na MDS-RS o ryzyku od bardzo niskiego do pośredniego, otrzymujący regulame przetoczenia czerwonych krwinek, opomi na leczenie ESA lub z niskim prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na ESA lub którzy przerwali leczenie ESA z powodu ZN (badanie MEDALIST - 1 publikacja + 22 doniesienia konferencyjne + wyniki badania MEDALIST dostępne na stronie ClinicalTrials.gov oraz w raporcie na stronie EMA). Nie odnaleziono odpowiednich opracowań wtórych ani badań oceniających efektywność praktyczną luspaterceptu, spełniających kryteria włączenia do analizy.

**W przypadku porównania luspaterceptu vs placebo wykazano istotną statystycznie korzyść luspaterceptu w odniesieniu do niezależności od przetoczeń KKCz i obciążenia przetoczeniami KKCz** - ok. 3-krotnie wyższe odsetki chorych z odpowiedzią na leczenie w postaci niezależności od przetoczeń zdefiniowanej jako brak przetoczeń czerwonych krwinek przez 8 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 (**pierwszorzędowy punkt końcowy**), z niezależnością od przetoczeń przez 12 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 oraz w tygodniach od 1 do 48 (**główne drugorzędowe punkty końcowe**) - oraz w odniesieniu do wielu innych pozostałych punktów końcowych. Pacjenci otrzymujący luspatercept mieli dłuższy czas leczenia, czas trwania korzyści klinicznej, czas trwania najdłuższego pojedynczego okresu niezależności od przetoczeń KKCz  $\geq 8$  tygodni oraz łączny czas trwania niezależności od przetoczeń KKCz  $\geq 8$  tygodni, zmniejszone obciążenie przetoczeniami czerwonych krwinek, wyższe średnie stężenie hemoglobiny. W grupie chorych leczonych luspaterceptem raportowano również większe odsetki chorych z odpowiedziami: erytroidalną (HI-E), granulocytową (HI-N) i płytkową (HI-P), a także z wykazaną korzyścią kliniczną (tj. osiągnięcie niezależności od przetoczeń KKCz  $\geq 8$  tygodni i/lub mHI-E według kryteriów IWG 2006 w całym okresie leczenia). Ponadto u chorych leczonych luspaterceptem zaobserwowano większy odsetek chorych ze średnim wzrostem stężenia hemoglobiny o  $\geq 1,0$  g/dl oraz średnie obniżeniem stężenia ferrytyny w surowicy, a także większy odsetek chorych

ze średnim bezwzględnym wzrostem liczby granulocytów obojętnochłonnych  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  i większy odsetek chorych ze średnim bezwzględnym wzrostem liczby płytek krwi  $\geq 30 \times 10^9/l$ . Mediana przeżycia całkowitego i czasu do progresji do AML nie była możliwa do oszacowania ze względu na małą liczbę zdarzeń, które wystąpiły do daty odcięcia danych. Należy jednakże zauważyć, że przeżycie całkowite miało zostać ocenione w okresie od momentu włączenia do badania do  $\geq 3$  lat od ostatniej dawki leku albo aż do zgonu pacjenta, utraty z obserwacji lub wycofania zgody na udział w badaniu. Jakość życia zależna od zdrowia utrzymywała się w czasie i była porównywalna między analizowanymi grupami (tj. bez klinicznie istotnych zmian). Ponadto większy odsetek pacjentów w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo zgłaszał poprawę codziennego życia w wyniku wpływu obciążenia transfuzjami.

Należy w tym miejscu zaznaczyć, że zależność od przetoczeń KKCz jest niezależnym czynnikiem prognostycznym u chorych na MDS (Malcovati 2005, Malcovati 2007, Cazzola 2002, Cermak 2009, Haman 2016) i może zostać uznana za wiarygodny wskaźnik nasilenia choroby, częściowo odzwierciedlający obecność chorób współistniejących. Im większa zależność od przetoczeń, tym gorsze rokowanie (Deschler 2006, Malcovati 2006). Co więcej, objawy choroby w MDS i konieczność przetoczeń koncentratu czerwonych krwinek mają negatywny wpływ na jakość życia związaną ze zdrowiem, która może zostać pogorszona w wyniku komplikacji związanych z przetoczeniami, w tym nadmiernej akumulacji żelaza (Oliva 2005, Szende 2009, Payne 2008). Również stężenia hemoglobiny i ferrytyny, które oceniane są w badaniu, mają wpływ na przeżycie chorych na MDS (Kao 2008, Greenberg 2012, Pileggi 2017, Malcovati 2011, Malcovati 2006).

Zgodnie z wynikami badania MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019) zdarzenia niepożądane (ZN) łącznie niezależnie od stopnia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie luspaterceptu niż placebo, ale ZN łącznie stopnia 3-4, ZN prawdopodobnie związane z leczeniem stopnia 3-4, ciężkie zdarzenia niepożądane, ZN powodujące zgon, ZN powodujące przerwanie leczenia oraz ZN prowadzące do redukcji dawki, a także zgony oraz progresja do MDS wyższego ryzyka i progresja do AML występowały ze zbliżoną częstością w obu analizowanych grupach.

**Powyższe wyniki porównania stosowania luspaterceptu świadczą o przewadze skuteczności tego leku nad placebo we wnioskowanym wskazaniu przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.**

**Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, luspatercept (Reblozyl®) w leczeniu dorosłych chorych na MDS-RS o ryzyku od bardzo niskiego do pośredniego, otrzymujących regularne przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, oporni na leczenie ESA lub z niskim prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na ESA lub którzy przerwali leczenie ESA z powodu zdarzeń niepożądanych może być uznany za terapię o udowodnionej większej skuteczności w stosunku do placebo, przy korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko jego stosowania.**

Zgodnie z analizą działalności jednostek organizacyjnych służby krwi w Polsce w 2018 roku, „pomimo stosowania w ostatnim okresie szeregu działań zmierzających do upowszechniania metod leczenia alternatywnych wobec transfuzji krwi, w tym programów zarządzania krwią pacjenta (PBM, Patient Blood Management), nadal podstawowym czynnikiem decydującym o zabezpieczeniu potrzeb związanych z krwiolecznictwem pozostaje dobra wola, a w



konsekwencji – wystarczająca liczba honorowych krwiodawców” (Rosiek 2019). Liczba krwiodawców wynosi ok. 600 tys. (spadek o ok. 6% w roku 2019 vs 2015; Krwiodawcy.org, Narodowe Centrum Krwi). Zatem około 1,5% populacji Polski regularnie oddaje krew. Jest to mniej niż podstawowy poziom samowystarczalności w zakresie zaopatrzenia w krew, który przyjmuje się na poziomie 2,5% (Pogód 2015). Wskaźnik (liczba) donacji na 1000 mieszkańców w Polsce wyniósł 33,2 w 2018 r. oraz 33,9 w 2019 r. (Krwiodawcy.org, GUS Rocznik demograficzny 2020). Pomimo systematycznego wzrostu w latach 2006-2011 wskaźnik donacji na 1000 mieszkańców w Polsce nadal był niższy od średniej w krajach wysokorozwiniętych. Wskaźnik ten w krajach wysokorozwiniętych wahał się od 7,1 do 62,4 (średnia 39,2, stan na 2011 r.; WHO Blood, Najwyższa Izba Kontroli). W latach 2013-2019 obserwowana była stabilizacja tego wskaźnika w Polsce (Krwiodawcy.org, GUS Rocznik demograficzny 2020). W 2020 r. należy spodziewać się spadku wskaźnika donacji na 1000 mieszkańców w związku z panującą pandemią COVID-19. Ponadto w następstwie prognozowanego spadku liczby ludności – starzenia się społeczeństwa – pula dawców może ulec zmniejszeniu przy jednoczesnym zwiększeniu grupy ludzi wymagających leczenia krwią (Mikołowska 2020). Liczba przetoczeń KKCz i krwi pełnej wzrasta z roku na rok. [REDACTED]

Zakładając, że koszt pojedynczej hospitalizacji związanej z przetoczeniem krwi wynosi 270 PLN (Zarządzenie Nr 55/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia), potencjalne koszt hospitalizacji związanych z przetoczeniami krwi można oszacować na [REDACTED]. Przy uwzględnieniu kosztów przetaczanych jednostek składników krwi koszt całkowity związany z przetoczeniami będzie jeszcze wyższy.

**Wyniki badania fazy III MEDALIST są obiecujące dla grupy chorych, dla których do tej pory możliwości leczenia były ograniczone.** Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne leczenia MDS (patrz rozdz. 2.7 w APD) oraz dostępne i refundowane opcje terapeutyczne w Polsce (patrz rozdz. 3.1.2.4 w APD) **brak jest skutecznego leczenia przyczynowego refundowanego w Polsce** we wnioskowanej populacji.

Luspatercept jest pierwszą w swojej klasie terapią celowaną nakierowaną na podstawowy mechanizm choroby. **W przypadku wprowadzenia finansowania luspaterceptu w analizowanym wskazaniu, byłby on jedynym refundowanym skutecznym leczeniem przyczynowym możliwym do zastosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od przetoczeń KKCz z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia. Ponadto, w związku z wysoką skutecznością leku, luspatercept ma szansę stać się nowym standardem leczenia tych chorych.**

Należy podkreślić, że wnioskowane wskazanie dotyczy MDS, a zatem **choroby rzadkiej** (OrphanNet), dotyczącej bardzo małej grupy pacjentów. MDS to choroba przewlekła wyniszczająca organizm i zagrażająca życiu chorego w wyniku związanych z nią cytopenii (m.in. niedokrwistości), przeładowania żelazem i możliwości przekształcenia w ostrą białaczkę szpikową.

**Luspatercept otrzymał status leku sierocznego** we wnioskowanym wskazaniu (Reblozyl Orphan). Jego stosowanie w porównaniu z placebo w nowotworach hematologicznych, jakimi

---

są zespoły mielodysplastyczne, związane jest z istotnym zmniejszeniem zużycia zasobów medycznych, w tym KKCz.

W Polsce w najważniejszych dokumentach rządowych, takich jak Polityka Lekowa Państwa na lata 2018-2022, projekty Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich, projekty nowelizacji Ustawy Refundacyjnej, zwrócona została uwaga na konieczność zapewnienia zwiększonej dostępności do niezbędnej farmakoterapii w zakresie chorób rzadkich i ultrarzadkich (Polityka Lekowa, NPCR projekt, Nowelizacja UR projekt, DZP&PEX sieroce). Zaproponowane zostały również rozwiązania, których implementacja ma zapobiec wykluczaniu pacjentów z chorobami rzadkimi z dostępu do efektywnych terapii. Odstępstwo od ogólnej procedury oceny leków (terapii) z zachowaniem ich efektywności kosztowej i wpływu na budżet jest postrzegane jako jedno z głównych rozwiązań (Polityka Lekowa, NPCR projekt, Nowelizacja UR projekt, DZP&PEX sieroce).

## 13 Aneks

### 13.1 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tab. 57. Arkusz oceny badania wg Jadad.

Kryterium	Odpowiedź	Punktacja	Ocena
Randomizacja	Tak/Nie	1 lub 0	
Opisana, poprawna metodologia randomizacji	Tak/Nie	1 lub -1	
Metoda podwójnie ślepej próby	Tak/Nie	1 lub 0	
Poprawna metodologia zaślepienia	Tak/Nie	1 lub -1	
Opis utraty chorych w badaniu	Tak/Nie	1 lub 0	
Suma (max 5)			

Opracowano na podstawie:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials, 1996,17:1-12.

## 13.2 Arkusz oceny badania wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8:

- Randomizacja
  - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak danych - nieznanie ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
  - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak danych - nieznanie ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
  - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - badanie opisane jako niezaślepienie, brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak danych na temat zaślepienia - nieznanie ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
  - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak danych - nieznanie ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $\leq 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $> 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznanie ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
  - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego,

- niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ogólna jakość
  - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznane ryzyko błędu,
  - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu.

## 13.3 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR

Tab. 58. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych
<p>Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• populacje,</li><li>• interwencje,</li><li>• komparator,</li><li>• efekty zdrowotne,</li><li>• ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).</li></ul>
<p>Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• zapytania,</li><li>• strategie wyszukiwania,</li><li>• kryteria włączenia/wyłączenia,</li><li>• ocena ryzyka błędu.</li></ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• plan meta-analzy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz</li><li>• plan badania przyczyn heterogeniczności,</li><li>• uzasadnienia wszelkich odchyień od protokołu.</li></ul>
<p>Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych,</li><li>• wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań,</li><li>• wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.</li></ul>
<p>Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:</p>

Ocena jakości badań wtórnych
<ul style="list-style-type: none"><li>• przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego),</li><li>• przedstawić słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania,</li><li>• uzasadnić ograniczenia (np. język).</li></ul> Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również: <ul style="list-style-type: none"><li>• przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań,</li><li>• przeszukać rejestry badań,</li><li>• skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie,</li><li>• w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”,</li><li>• przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania</li></ul>
<p>Czy selekcja badań została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub</li><li>• dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.</li></ul>
<p>Czy ekstrakcja danych została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań, lub</li><li>• dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.</li></ul>
<p>Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.</p>
<p>Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• populacje,</li><li>• interwencje,</li><li>• komparatory,</li><li>• efekty zdrowotne,</li><li>• projekty badań.</li></ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:</p>

Ocena jakości badań wtórnych
<ul style="list-style-type: none"><li>• szczegółowo opisać populację,</li><li>• szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy),</li><li>• opisać warunki badania,</li><li>• zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).</li></ul>
Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?  Badania kliniczne z randomizacją.  Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.  Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: <ul style="list-style-type: none"><li>• nieukrytej alokacji, oraz</li><li>• braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć).</li></ul> Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: <ul style="list-style-type: none"><li>• sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz</li><li>• selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.</li></ul> Nierandomizowane badania.  Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.  Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: <ul style="list-style-type: none"><li>• czynników zakłócających, oraz</li><li>• błędu selekcji.</li></ul> Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: <ul style="list-style-type: none"><li>• metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz</li><li>• selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.</li></ul>
Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?  Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.  Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie. Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.
Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?  Badania kliniczne z randomizacją.  Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.  Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:



<b>Ocena jakości badań wtórnych</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz</li><li>• badali przyczyny heterogeniczności.</li></ul> <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz</li><li>• statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne,</li><li>• osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.</li></ul>
<p>Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędów, lub</li><li>• jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędów, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędów na sumaryczne oszacowanie wyniku.</li></ul>
<p>Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędów w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędów, lub</li><li>• jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędów lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędów na wyniki.</li></ul>
<p>Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak”:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub</li><li>• jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.</li></ul>
<p>Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędów publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p>

#### Ocena jakości badań wtórnych

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.

Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub
- autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.

Interpretacja wyniku:

Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.

Krytyczne domeny AMSTAR 2:

- Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2)
- Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4)
- Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7)
- Ryzyko błędów poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9)
- Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11)
- Uwzględnienie ryzyka błędów podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13)
- Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędów publikacji (pozycja 15)

Ocena ogólna przeglądu:

- **Wysoka** - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.
- **Umiarkowana** - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie\*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.
- **Niska** - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.
- **Krytycznie niska** - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

\* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

Opracowanie na podstawie: AMSTAR Checklist, [http://amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php) [dostęp 06.03.2018 r.]

## 13.4 Spis badań włączonych

Tab. 59. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
<b>Badania pierwotne (1 publikacja pełnotekstowa + 22 abstraktów + 2 inne)</b>		
1	<b>MEDALIST</b>	<p>1. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. <i>N Engl J Med.</i> 2020 Jan 9;382(2):140-151. doi: 10.1056/NEJMoa1908892.</p> <p><b>Abstrakty i doniesienia konferencyjne:</b></p> <p>1. Platzbecker U, Komrokji RS, Fenaux P, et al. A phase 3, randomized, double-blind study of luspatercept (ACE-536) in patients (pts) with Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) very low- to intermediate-risk myelodysplastic syndromes (MDS) with ring sideroblasts (RS) who require red blood cell (RBC) transfusions: The MEDALIST trial. <i>J Clin Oncol</i> 34, 2016 (suppl; abstr TPS7076)</p> <p>2. Garcia-Manero G, Mufti GJ, Fenaux P, et al. Hematologic Improvement-Neutrophil and -Platelet in the MEDALIST Trial: Multilineage Data from a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Luspatercept to Treat Anemia in Patients with Very Low-, Low-, or Intermediate-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) with Ring Sideroblasts (RS) Who Require Red Blood Cell (RBC) Transfusions. <i>Blood</i> (2019) 134 (Supplement_1): 4243.</p> <p>3. Fenaux P, Mufti GJ, Buckstein R, et al. Assessment of longer-term efficacy and safety in the phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled MEDALIST trial of luspatercept to treat anemia in patients (Pts) with revised international prognostic scoring system (IPSS-R) very low-, low-, or intermediate-risk myelodysplastic syndromes (MDS) with ring sideroblasts (RS) who require red blood cell (RBC) transfusions. <i>Blood</i> (2019) 134 (Supplement_1): 841.</p> <p>4. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, et al. The MEDALIST trial: results of a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of luspatercept to treat anemia in patients with very low-, low-, or intermediate-risk myelodysplastic syndromes (MDS) with ring sideroblasts (RS) who require red blood cell (RBC) transfusions. <i>Blood</i> (2018) 132 (Supplement 1): 1.</p> <p>5. Platzbecker U, Dunshee D, Komrokji RS, et al. Luspatercept Significantly Reduces Red Blood Cell (RBC) Transfusion Burden, Regardless of Gene Mutation Frequency, Spectrum, and Prognostic Significance, Among Patients (Pts) with LR-MDS Enrolled in the MEDALIST Trial. <i>Blood</i> (2019) 134 (Supplement_1): 2999.</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>6. Fenaux, P., V. Santini, et al. (2020). "MDS-171: Effects of Luspatercept on Serum Ferritin in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes (LR-MDS) with Ring Sideroblasts (RS) in the Phase 3 MEDALIST Trial." <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> 20((Fenaux P.; Adès L.) Service d'Hématologie Séniors, Hôpital Saint-Louis, Université Paris 7, Paris, France): S317.</p> <p>7. Komrokji, R. S., U. Platzbecker, et al. (2020). "Efficacy and safety of luspatercept treatment in patients with myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm with ringsideroblasts and thrombocytosis (MDS/MPN-RS-T): Aretrospective analysis from the MEDALIST study." <i>Blood</i> 136(SUPPL 1): 13-15.</p> <p>8. Komrokji, R. S., M. A. Sekeres, et al. (2020). "MDS-280: Longer-Term RBC Transfusion Reduction in the Phase 3 MEDALIST Study of Luspatercept in Patients with Lower-Risk MDS (LR-MDS) with Ring Sideroblasts (RS)." <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> 20((Komrokji R.S.) Moffitt Cancer Center, Tampa, FL, United States): S322.</p> <p>9. Mufti, G. J., P. Vyas, et al. (2020). "Assessment of longer-term efficacy, safety, and haematological improvement in the phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled MEDALIST trial of luspatercept to treat anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts who require red blood cell transfusions." <i>British Journal of Haematology</i> 189((Mufti G.J.) Department of Haemato-Oncology, King's College London, London, United Kingdom): 140.</p> <p>10. Mufti, G. J., P. Vyas, et al. (2020). "Luspatercept significantly reduces red blood cell transfusion burden, regardless of gene mutation frequency, spectrum, and prognostic significance, among patients with lower-risk myelodysplastic syndromes enrolled in the MEDALIST trial." <i>British Journal of Haematology</i> 189((Mufti G.J.) Department of Haemato-Oncology, King's College London, London, United Kingdom): 149-150.</p> <p>11. Oliva, E. N., U. Platzbecker, et al. (2020). "Health-related quality of life outcomes in patients withmyelodysplastic syndromes with ring sideroblasts treated withluspatercept in the MEDALIST study." <i>Blood</i> 136(SUPPL 1): 10-12.</p> <p>12. Platzbecker, U., P. Fenaux, et al. (2020). "MDS-175: Assessment of Dose-Dependent Response to Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes (LR-MDS) with Ring Sideroblasts (RS) in the Phase 3 MEDALIST Trial." <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> 20((Platzbecker U.) Medical Clinic and Policlinic 1, Hematology and Cellular Therapy, University Hospital Leipzig, Leipzig, Germany): S318.</p> <p>13. Platzbecker, U., Y. Zhu, et al. (2020). "E ffect of luspatercept on biomarkers of erythropoiesis in patients(pts) with lower-risk</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>myelodysplastic syndromes (LR-MDS) in the MEDALIST trial." Blood 136(SUPPL 1): 38-39.</p> <p>14. Zeidan, A. M., G. Garcia-Manero, et al. (2020). "MDS-179: Clinical Benefit of Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes (LR-MDS) and High Transfusion Burden (HTB) in the Phase 3 MEDALIST Study." Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 20((Zeidan A.M.) Department of Internal Medicine, Yale School of Medicine and Yale Cancer Center, Yale University, New Haven, United States): S318-S319.</p> <p>15. Komrokji RS, Sekeres MA, Zeidan AM, et al. Longer-Term Red Blood Cell (Rbc) Transfusion Reduction in the Phase 3 Medalist Study of Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes (LR-MDS) with Ring Sideroblasts (RS). HemaSphere 2020;4(Suppl1):363(EP813).</p> <p>16. Platzbecker U, Fenaux P, Mufti GJ, et al. Assessment of Dose-Dependent Response to Luspatercept in Patients (Pts) with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes (LR-MDS) with Ring Sideroblasts in the Phase 3 MEDALIST Trial. HemaSphere 2020;4(Suppl1):362-3(EP812).</p> <p>17. Fenaux P, Santini V, Mufti GJ, et al. Effects of Luspatercept on Serum Ferritin in Patients (Pts) with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) with Ring Sideroblasts (RS) in the Phase 3 MEDALIST Trial. HemaSphere 2020;4(Suppl1):359-60(EP807).</p> <p>18. Zeidan AM, Garcia-Manero G, DeZern AE, et al. Clinical Benefit of Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes (LR-MDS) and High Transfusion Burden (HTB) in the Phase 3 MEDALIST Study. HemaSphere 2020;4(Suppl1):355-6(EP798).</p> <p>19. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, et al. The MEDALIST Trial: Results of a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Luspatercept to Treat Patients With Very Low-, Low-, or Intermediate-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) Associated Anemia With Ring Sideroblasts (RS) Who Require Red Blood Cell (RBC) Transfusions. 60th ASH Annual Meeting &amp; Exposition Plenary Session: <a href="http://acceleronpharma.com/wp-content/uploads/2018/12/MEDALIST-ASH-Oral-Presentation-2-Dec-2018-FINAL-FOR-UPLOAD.pdf">http://acceleronpharma.com/wp-content/uploads/2018/12/MEDALIST-ASH-Oral-Presentation-2-Dec-2018-FINAL-FOR-UPLOAD.pdf</a> (prezentacja).</p> <p>20. Garcia-Manero G, Mufti GJ, Fenaux P, et al. Hematologic Improvement-Neutrophil and -Platelet in the MEDALIST Trial: Multilineage Data From a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Luspatercept to Treat Anemia in Patients With Very Low-, Low-, or Intermediate-Risk Myelodysplastic Syndromes With Ring Sideroblasts Who Require Red Blood Cell Transfusions. 61st ASH Annual Meeting &amp; Exposition: <a href="http://acceleronpharma.com/wp-content/uploads/2019/12/ASH-2019-Garcia-Manero-MEDALIST-multilineage-data-1.pdf">http://acceleronpharma.com/wp-content/uploads/2019/12/ASH-2019-Garcia-Manero-MEDALIST-multilineage-data-1.pdf</a> (plakat).</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>21. Fenaux P, Mufti GJ, Buckstein R, et al. Assessment of Longer-Term Efficacy and Safety in the Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled MEDALIST Trial of Luspatercept to Treat Anemia in IPSS-R Very Low-, Low-, or Int-Risk RBC Transfusion-Dependent MDS with Ring Sideroblasts. 61st ASH Annual Meeting &amp; Exposition: <a href="http://acceleronpharma.com/wp-content/uploads/2019/12/ASH-2019-MEDALIST-long-term-analysis-Fenaux-oral-7-Dec-2019v2.pdf">http://acceleronpharma.com/wp-content/uploads/2019/12/ASH-2019-MEDALIST-long-term-analysis-Fenaux-oral-7-Dec-2019v2.pdf</a> (prezentacja).</p> <p>22. Platzbecker U, Dunshee D, Komrokji RS, et al. Luspatercept Significantly Reduces Red Blood Cell Transfusion Burden, Regardless of Gene Mutation Frequency, Spectrum, and Prognostic Significance, Among Patients With Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes Enrolled in the MEDALIST Trial. 61st ASH Annual Meeting &amp; Exposition: <a href="http://acceleronpharma.com/wp-content/uploads/2019/12/ASH-2019-Platzbecker-MEDALIST-Mutational-analysis.pdf">http://acceleronpharma.com/wp-content/uploads/2019/12/ASH-2019-Platzbecker-MEDALIST-Mutational-analysis.pdf</a> (plakat).</p> <p><b>Inne:</b></p> <p>23. ClinicalTrials.gov. A Study of Luspatercept (ACE-536) to Treat Anemia Due to Very Low, Low, or Intermediate Risk Myelodysplastic Syndromes (MEDALIST). <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02631070?term=MEDALIST&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02631070?term=MEDALIST&amp;rank=1</a> (stan na 16.07.2020).</p> <p>24. European Medicines Agency. Reblozyl. Assessment report. EMA/270924/2020. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/reblozyl-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/reblozyl-epar-public-assessment-report_en.pdf</a> (stan na 16.07.2020).</p>
<b>Opracowania wtórne, raporty HTA: 0</b>		

## 13.5 Spis badań wykluczonych

Tab. 60. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
<b>Badania pierwotne (2 publikacje pełnotekstowe*)</b>		
1	Platzbecker U, Germing U, Götze KS, et al. Luspatercept for the Treatment of Anaemia in Patients With Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes (PACE-MDS): A Multicentre, Open-Label Phase 2 Dose-Finding Study With Long-Term Extension Study. <i>Lancet Oncol.</i> 2017 Oct;18(10):1338-1347. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30615-0. Epub 2017 Sep 1.	Brak porównania z placebo (badanie PACE-MDS)
2	Chen N, Kassir N, Laadem A, et al. Population Pharmacokinetics and Exposure-Response of Luspatercept, an Erythroid Maturation Agent, in Anemic Patients With Myelodysplastic Syndromes. <i>CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.</i> 2020 Jul;9(7):395-404. doi: 10.1002/psp4.12521. Epub 2020 Jun 30.	Analiza łączna 3 badań, w tym 2 to badania jednoramienne
<b>Efektywność praktyczna: 0</b>		
1	Jouzier, C., A. Cherait, et al. Red blood cell transfusion burden in myelodysplastic syndromes(MDS) with ring sideroblasts (RS): A retrospective multicenterstudy by the groupe francophone des myélodysplasies (GFM). <i>Blood</i> 2020;136(SUPPL 1): 42-43.	Brak publikacji pełnotekstowej (dostępny jedynie abstrakt konferencyjny), brak informacji czy część chorych otrzymywała leczenie LUS
<b>Opracowania wtórne: 0</b>		
1	Akbar, A., W. Khan, et al. A systematic review and meta-analysis of luspatercept for anemiatreatment in low risk myelodysplastic syndrome with ringsideroblast subtype in phase II and phase III clinical trials. <i>Blood</i> 2020;136(SUPPL 1): 40-41.	Brak publikacji pełnotekstowej (dostępny jedynie abstrakt konferencyjny), brak porównania z placebo

\* abstrakty konferencyjne do wykluczonych badań pełnotekstowych wykluczono na etapie przeglądu abstraktów konferencyjnych (patrz rozdz. 4.2 i 3.1.2).

## 13.6 Kwestionariusz stosowany w badaniu pierwotnym

**Kwestionariusz EORTC QLQ C30** został utworzony przez Europejską Organizację Badań i Leczenia Raka (EORTC). Skala ta została zaadoptowana przez EORTC w ponad 80 wersjach językowych, w tym również w polskiej.

Standaryzowany kwestionariusz EORTC QLQ-C30 służy do badania sumarycznego poczucia zdrowia, oceny funkcjonowania w różnych wymiarach (fizycznym, emocjonalnym i społecznym). Składa się z 30 pytań (5 skal dotyczących funkcjonowania, 3 skale objawów, 1 skala ogólnej oceny stanu zdrowia oraz pojedyncze pytania służące do oceny natężenia objawów). Pytania dotyczące ogólnej oceny jakości życia i zdrowia punktowane są w zakresie 1-7, gdzie 1 oznaczała bardzo zły stan zdrowia i bardzo złą jakość życia. Pozostałe pytania mają zakres 1-4 (1 – „nigdy”, 2 – „czasami”, 3 – „często”, 4 – „bardzo często”).

**Kwestionariusz QOL-E** służy do określania punktów końcowych ocenianych przez pacjenta (ang. *patient reported outcomes*, PROs) u chorych z MDS. Ocenia wpływ choroby i leczenia w czterech wymiarach ogólnych (fizycznym, funkcjonowania, społecznym i seksualnym) i jednym specyficznym dla MDS oraz zmęczenie (QOL-E).

Zgodnie z badaniem MEDALIST klinicznie znacząca zmiana została zdefiniowana jako  $\geq 10$ -punktowa zmiana wyniku zgłaszanego przez pacjentów w stosunku do wartości wyjściowej dla wszystkich domen EORTC QLQ-C30 i  $\geq 0,5$  odchylenia standardowego wyjściowego wyniku w domenie dla wszystkich domen QOL-E (Oliva 2020).



## 13.7 Krytyczna ocena badań pierwotnych i opracowań wtórnych

Tab. 61. Krytyczna ocena badania MEDALIST.

MEDALIST					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe (PK)	Ocena jakości badania
Randomizowane badanie podwójnie zaślepienie	65 ośrodków klinicznych w 11 krajach	dorośli chorzy na MDS-RS o ryzyku od bardzo niskiego do pośredniego, otrzymujący regularne przetoczenia czerwonych krwinek, oporni na leczenie ESA lub z niskim prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na ESA lub którzy przerwali leczenie ESA z powodu ZN (zgodnie z protokołem przewidywany czas trwania badania wynosi ok. 5 lat: 2 lata rekrutacji, 1 dodatkowy rok fazy	luspatercept, placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite,</li> <li>• progresja do AML,</li> <li>• poprawa HRQoL (zgodnie z oceną wg EORTC QLQ-C30),</li> <li>• niezależność od przetoczeń               <ul style="list-style-type: none"> <li>o przez 12 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 (główny drugorzędowy punkt końcowy),</li> <li>o przez 12 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 48 (główny drugorzędowy punkt końcowy),</li> <li>o przez 8 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 48 lub w jakimkolwiek okresie badania,</li> <li>o przez 16 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24,</li> <li>o przez 16 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 48,</li> <li>o odsetek chorych z utrzymaną odpowiedzią,</li> <li>o odsetek chorych, którzy utracili odpowiedź,</li> </ul> </li> <li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie:               <ul style="list-style-type: none"> <li>o czas trwania najdłuższej odpowiedzi,</li> <li>o łączny czas trwania RBC-TI <math>\geq 8</math> tyg.,</li> </ul> </li> <li>• odpowiedź erytroidalna (w tyg. 1-24 i 1-48):               <ul style="list-style-type: none"> <li>o odsetek chorych z odpowiedzią erytroidalną,</li> <li>o zmniejszenie zapotrzebowania RBC o <math>\geq 4</math> j. RBC na 8 tyg.,</li> <li>o średni wzrost stężenia hemoglobiny o <math>\geq 1,5</math> g/dl,</li> </ul> </li> <li>• odpowiedź granulocytowa (HI-N, w tyg. 1-24 i 1-48):</li> </ul>	AOTMIT: IIA JADAD: 5 Cochrane: niskie ryzyko błędów systematycznych

MEDALIST			
		<p>podwójnie zaślepionej, tj. leczenia LUS lub PLA i min 3 dodatkowe lata obserwacji po leczeniu; od 1 dnia podania badanego leku do daty odcięcia danych 1 lipca 2019 r. maksymalny czas obserwacji wyniósł 26,2 miesiąca w grupie przyjmującej luspatercept i 21,8 miesiąca w grupie otrzymującej placebo***)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź płytkowa (HI-P, w tyg. 1-24 i 1-48):</li> <li>• zmniejszenie liczby przetaczanych jednostek czerwonych krwinek w ciągu 16 tyg.,</li> <li>• zmiana stężenia hemoglobiny:             <ul style="list-style-type: none"> <li>o średni wzrost stężenia hemoglobiny o <math>\geq 1,0</math> g/dl (w tyg. 1-24 i 1-48),</li> <li>o zmiany średniego stężenia Hb w czasie,</li> <li>o zmiana stężenia Hb w odniesieniu do wartości początkowych,</li> </ul> </li> <li>• korzyść kliniczna:             <ul style="list-style-type: none"> <li>o odsetek chorych z korzyścią kliniczną,</li> <li>o czas trwania korzyści klinicznej,</li> </ul> </li> <li>• wzrost liczby granulocytów obojętnochłonnych,</li> <li>• wzrost liczby płytek krwi,</li> <li>• zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy,</li> <li>• zmniejszenie stosowania chelatacji żelaza,</li> <li>• czas do wystąpienia niezależności od przetoczeń czerwonych krwinek (RBC-TI),</li> <li>• ocena bezpieczeństwa (zgony, progresja do AML, progresja do MDS wyższego ryzyka, częstości dężkość zdarzeń niepożądanych, ZN**)</li> <li>• pozostałe:             <ul style="list-style-type: none"> <li>o przeciwciała przeciwlukowe,</li> <li>o farmakokinetyka i zależność ekspozycji od odpowiedzi na LUS,</li> <li>o biomarkery (np. nadrodziny TGF-<math>\beta</math>) związanych z parametrami skuteczności w obu ramionach leczenia,</li> <li>o mutacji stwierdzonych w MDS w obu ramionach leczenia,</li> <li>o wpływ terapii luspaterceptem na wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej w obu ramionach leczenia,</li> <li>o wpływ luspaterceptu na HRQoL (tj. QoL-E) w porównaniu z placebo</li> </ul> </li> </ul>
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci w wieku 18 lat lub więcej, chorzy na MDS-RS (wg kryteriów WHO - WHO 2008, WHO 2016) o ryzyku od bardzo niskiego do pośredniego (wg R-IPSS), otrzymujący</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• MDS 5q lub wtórne MDS;</li> <li>• wcześniejsze leczenie lenalidomidem, środkami hipometylującymi, terapią immunosupresyjną, luspaterceptem lub sotaterceptem;</li> </ul>	

MEDALIST	
<p>regularne przetoczenia czerwonych krwinek (<math>\geq 2</math> jednostki na 8 tyg. w ciągu 16 tyg. przed randomizacją), oporni na leczenie ESA lub z niskim prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na ESA (ze względu na stężenie endogennej erytropoetyny <math>&gt; 200</math> U/l u tych, którzy wcześniej nie byli leczeni ESA) lub którzy przerwali leczenie ESA z powodu ZN;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba WBC <math>&lt; 13\ 000/\mu\text{l}</math>;</li> <li>• pacjenci ze stanem sprawności wg ECOG od 0 do 2;</li> <li>• przerwali leczenie środkami stymulującymi erytropoezę (ESA), czynnikami stymulującymi tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) lub czynnikami stymulującymi tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF) <math>\geq 4</math> tygodnie przed randomizacją</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• klinicznie istotna niedokrwistość z powodu niedoborów żelaza, witaminy B12 lub kwasu foliowego (z przyczyn autoimmunologicznych lub dziedzicznych) lub z powodu krwawienia z przewodu pokarmowego;</li> <li>• przebyte allogeniczne lub autologiczne przeszczepienia komórek macierzystych lub diagnoza ostrej białaczki szpikowej;</li> <li>• stosowanie chemioterapii, kortykosteroidów, środków chelatujących żelazo, innych hematopoetycznych czynników wzrostu krwinek czerwonych lub leków badanych w ciągu 5 tygodni od randomizacji;</li> <li>• niekontrolowane nadciśnienie; bezwzględna liczba neutrofilii <math>&lt; 500/\mu\text{l}</math>; liczba płytek krwi <math>&lt; 50\ 000/\mu\text{l}</math>; szacowany klirens kreatyniny <math>&lt; 40</math> ml / min; poziomy aminotransferazy asparaginianowej / glutaminowej transaminazy szczawiooctowej w surowicy lub aminotransferazy alaninowej / glutaminowej transaminazy pirogronowej <math>\geq 3,0 \times</math> górna granica normy (GGN); całkowity poziom bilirubiny <math>\geq 2,0 \times</math> GGN; wcześniejsza historia nowotworów złośliwych (innych niż MDS) przez <math>&lt; 5</math> lat (z wyjątkiem raka skóry [komórki warstwy podstawnej lub płaskonabłonkowej], raka szyjki macicy lub piersi in situ, przypadkowego stwierdzenia histologicznego raka prostaty); oraz poważna operacja w ciągu 8 tygodni przed randomizacją;</li> <li>• udar mózgu, zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna lub tętnicza, zawał mięśnia sercowego, niekontrolowana dusznica bolesna, niekontrolowana niewydolność serca lub niekontrolowana arytmia serca w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją;</li> <li>• ciąża lub karmienie piersią; niekontrolowane zakażenie (grzybicze, bakteryjne lub wirusowe); historia ciężkich reakcji alergicznych lub anafilaktycznych; istotne schorzenia, które mogą zakłócać udział w badaniu; każdy stan, który może stanowić zagrożenie dla pacjenta; oraz każdy stan lub leki towarzyszące, które mogą zakłócać interpretację danych</li> </ul>
<p>Komentarz:</p> <p>ECOG - <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>; WBC - białe krwinki (ang. <i>white blood cell</i>); * <math>\geq 15\%</math> RS lub <math>\geq 5\%</math> RS w przypadku obecności mutacji SF3B1, i z <math>&lt; 5\%</math> blastów w szpiku kostnym; ** dotyczy zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania badanego leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse events, TEAEs</i>); m.i.n: ZN łącznie niezależnie od stopnia, ZN łącznie stopnia 3-4, ZN prawdopodobnie związane z leczeniem stopnia 3-4, ciężkie ZN, ZN powodujące zgon, ZN powodujące przerwanie leczenia, ZN prowadzące do redukcji dawki, progresja do MDS wyższego ryzyka, progresja do AML, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe i zakrzepowe zapalenie żył, poszczególne ZN niezależnie od stopnia, poszczególne ZN stopnia 3-4; *** medianę obserwacji podano ponadto w ramach wewnętrznych danych Wnioskodawcy dla daty odcięcia 1 lipiec 2019 - [REDACTED] (patrz Analiza ekonomiczna); obserwacja po leczeniu przez 42 dni dla wszystkich zdarzeń niepożądanych i 3 lata od ostatniej dawki dla OS, progresji do AML, innych nowotworów złośliwych / stanów przednowotworowych (w tym progresja do MDS wyższego ryzyka według kryteriów IPSS-R [tj. wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyko]) i</p>	

**MEDALIST**

kolejnych terapii w MDS, chyba że pacjent wycofał zgodę na udział w badaniu, zmarł lub został utracony z obserwacji (Reblozyl EMA); dostępne daty odcięcia wyników - mediana [zakres] czasu leczenia: 8 maj 2018 (publikacja, Reblozyl EMA, ClinicalTrials i abstrakty - 49 [6-114] tyg. w LUS i 24 [7-89] tyg. w PLA), 7 styczeń 2019 (abstrakty konferencyjne) - 50,9 [5,9-147,0] tyg. w LUS i 24,0 [7,4-103,0] tyg. w PLA, 1 lipiec 2019 (abstrakty konferencyjne, ClinicalTrials i dane Wnioskodawcy) - 50,9 [ ] tyg. w LUS i 24,0 [ ] tyg. w PLA, maksymalny czas leczenia do daty odcięcia danych 1 lipca 2019 r. w ramieniu LUS i PLA wyniósł odpowiednio 172 tyg. i 103 tyg..

## 13.8 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 62. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.1	
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.2	
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3, 4	
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	
	metodyki badań?	3.1	
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1, 13.4	
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	4.2	
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi,	2, 4.1, 4.2, 4.3,	
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	13.4	
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.2	
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.2	
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	4.2.1	

	<b>Analiza kliniczna</b>	<b>Rozdział</b>	<b>Komentarz</b>
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.1	
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4	
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.5	
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6	
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	4.2.5, 5.1, 6.1	
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	8	
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	-	Nie dotyczy
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	Tak

## Spis rysunków

Ryc 1. Liczby chorych na MDS w poszczególnych grupach wiekowych na podstawie danych SEER (SEER 2013-2017) .....	19
Ryc 2. Dostosowane do wieku współczynniki zachorowalności na MDS w poszczególnych grupach wiekowych na podstawie danych SEER (SEER 2013-2017). .....	20
Ryc 3. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla luspaterceptu (diagram QUOROM/PRISMA) .....	38
Ryc 4. Schemat prowadzenia badania MEDALIST. ....	41
Ryc 5. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu MEDALIST (OR) .....	52
Ryc 6. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu MEDALIST (RD) .....	52
Ryc 7. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu MEDALIST (OR) .....	53
Ryc 8. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu MEDALIST (RD) .....	53
Ryc 9. Chorzy, którzy przerwali badanie MEDALIST (OR) .....	54
Ryc 10. Chorzy, którzy przerwali badanie MEDALIST (RD) .....	54
Ryc 11. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Niezależność od przetoczeń KKCz (odsetki) (Fenaux 2020) .....	62
Ryc 12. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Niezależność od przetoczeń KKCz (OR) .....	64
Ryc 13. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Niezależność od przetoczeń KKCz (RD) .....	65
Ryc 14. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Niezależność od przetoczeń KKCz $\geq 8$ tyg. (tyg. 1-24) w podgrupach chorych z różną charakterystyką początkową (Fenaux 2020) .....	67
Ryc 15. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Wyjściowa liczba mutacji u pacjentów otrzymujących luspatercept, którzy osiągnęli pierwszorzędowy punkt końcowy (Fenaux 2020) .....	68
Ryc 16. Czas trwania odpowiedzi tj niezależności od przetoczeń KKCz (RBC-TI) u osób odpowiadających na pierwszorzędowy punkt końcowy (Fenaux 2018 prezentacja). ....	69
Ryc 17. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 7 styczeń 2019): LUS vs PLA. Niezależność od przetoczeń (OR) .....	70
Ryc 18. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 7 styczeń 2019): LUS vs PLA. Niezależność od przetoczeń (RD) .....	70
Ryc 19. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Niezależność od przetoczeń KKCz (RBC-TI) i zmniejszenie obciążenia przetoczeniami KKCz (OR) .....	73
Ryc 20. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Niezależność od przetoczeń KKCz (RBC-TI) i zmniejszenie obciążenia przetoczeniami KKCz (RD) .....	74
Ryc 21. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. zmniejszenie liczby przetaczanych jednostek koncentratu krwinek czerwonych w ciągu 16 tyg. - tyg. 9-24 (MD) .....	74

---

Ryc 22. Łączny czas trwania niezależności od przetoczeń KKCz $\geq 8$ tyg. <sup>a</sup> u osób, którzy odpowiedzieli na leczenie (Fenaux 2019 prezentacja). .....	76
Ryc 23. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Wpływ obciążenia transfuzjami na codzienne życie pacjentów (wg QOL-E) (OR).....	78
Ryc 24. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Wpływ obciążenia transfuzjami na codzienne życie pacjentów (wg QOL-E) (RD).....	79
Ryc 25. Ogólny stan zdrowia w czasie wg EORTC QLQ-C30 (część A) oraz wpływ obciążenia przetoczeniami na QOL-E* (Oliva 2020). .....	80
Ryc 26. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Jakość życia wg EORTC QLQ-C30 (MD).....	81
Ryc 27. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Odpowiedź erytroidalna w tyg. 1-24 (OR).....	83
Ryc 28. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Odpowiedź erytroidalna w tyg. 1-24 (RD).....	84
Ryc 29. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Odpowiedź erytroidalna w tyg. 1-48 (OR).....	84
Ryc 30. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Odpowiedź erytroidalna w tyg. 1-48 (RD).....	85
Ryc 31. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Większa odpowiedź erytroidalna w tyg. 1-24 (OR).....	86
Ryc 32. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Większa odpowiedź erytroidalna w tyg. 1-24 (RD).....	87
Ryc 33. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Odpowiedź erytroidalna w tyg. 1-48 (OR).....	87
Ryc 34. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Odpowiedź erytroidalna w tyg. 1-48 (RD).....	87
Ryc 35. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Odpowiedź granulocytowa (OR).....	88
Ryc 36. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Odpowiedź granulocytowa (RD).....	89
Ryc 37. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Odpowiedź granulocytowa (OR).....	90
Ryc 38. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Odpowiedź granulocytowa (RD).....	90
Ryc 39. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Odpowiedź płytkowa (OR).....	91
Ryc 40. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Odpowiedź płytkowa (RD).....	91
Ryc 41. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Odpowiedź płytkowa (OR).....	92
Ryc 42. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Odpowiedź płytkowa (RD).....	93

---



Ryc 43. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Korzyść kliniczna (OR).....	94
Ryc 44. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Korzyść kliniczna (RD).....	94
Ryc 45. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Korzyść kliniczna (OR).....	95
Ryc 46. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Korzyść kliniczna (RD).....	95
Ryc 47. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Zmiana stężenia hemoglobiny (OR).....	97
Ryc 48. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Zmiana stężenia hemoglobiny (RD).....	97
Ryc 49. Zmiany średniego stężenia Hb w czasie (Fenaux 2020).....	98
Ryc 50. Zmiana stężenia Hb w odniesieniu do wartości początkowych w zależności od odpowiedzi (Fenaux 2020).....	98
Ryc 51. Zmiana stężenia Hb (średnia ±SE) w czasie (przez 48 tyg.) w odniesieniu do wartości początkowych w populacji ITT (Reblozyl EMA).....	99
Ryc 52. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Zmiana stężenia hemoglobiny (OR).....	100
Ryc 53. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Zmiana stężenia hemoglobiny (RD).....	101
Ryc 54. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Zmiana średniego stężenia ferrytyny w surowicy w odniesieniu do wartości początkowych (MD).....	102
Ryc 55. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Zmiana średniego stężenia ferrytyny w surowicy w odniesieniu do wartości początkowych (MD).....	102
Ryc 56. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Wzrost liczby granulocytów obojętnochłonnych (OR).....	103
Ryc 57. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Wzrost liczby granulocytów obojętnochłonnych (RD).....	103
Ryc 58. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Wzrost liczby płytek krwi (OR).....	104
Ryc 59. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Wzrost liczby płytek krwi (RD).....	104

## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S) . . . . .	17
Tab. 2. Polskie dane epidemiologiczne na temat MDS-RS i 5q- (Mądry 2015, Waszczuk-Gajda 2016, Drozd-Sokołowska 2017). . . . .	22
Tab. 3. Potencjalne komparatory i przyczyny ich odrzucenia (AOTMiT Reblozyl). . . . .	26
Tab. 4. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa luspaterceptu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 21.04.2021 r. . . . .	31
Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa luspaterceptu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 21.04.2021 r. . . . .	32
Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa luspaterceptu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 21.04.2021 r. . . . .	32
Tab. 7. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa luspaterceptu w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination (CRD)</i> ; dane na dzień 21.04.2021 r. . . . .	33
Tab. 8. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.1. . . . .	42
Tab. 9. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.2. . . . .	43
Tab. 10. Ocena jakości badania pierwotnego włączonego do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT. . . . .	44
Tab. 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. . . . .	44
Tab. 12. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych. . . . .	45
Tab. 13. Charakterystyka kliniczna populacji w badaniu MEDALIST (Fenaux 2020).*. . . . .	47
Tab. 14. Zestawienie punktów końcowych w badaniu MEDALIST. . . . .	48
Tab. 15. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia.* . . . . .	50
Tab. 16. Przyczyny przerwania leczenia. . . . .	50
Tab. 17. Przyczyny przerwania badania. . . . .	50
Tab. 18. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu MEDALIST wg publikacji Fenaux 2020: LUS vs PLA. . . . .	51
Tab. 19. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu MEDALIST: LUS vs PLA. . . . .	56
Tab. 20. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Niezależność od przetoczeń KKCz (RBC-TI). . . . .	63
Tab. 21. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Długość trwania najdłuższej odpowiedzi. . . . .	68
Tab. 22. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 7 styczeń 2019): LUS vs PLA. Niezależność od przetoczeń KKCz (RBC-TI). . . . .	69
Tab. 23. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 7 styczeń 2019): LUS vs PLA. Długość trwania najdłuższej odpowiedzi. . . . .	70

---

Tab. 24. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Niezależność od przetoczeń KKCz (RBC-TI) i zmniejszenie obciążenia przetoczeniami KKCz. ....	72
Tab. 25. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Zmiana liczby przetaczanych jednostek KKCz w odniesieniu do wartości początkowych. ...	72
Tab. 26. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Długość trwania odpowiedzi.....	75
Tab. 27. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018*): LUS vs PLA. Wpływ obciążenia transfuzjami na codzienne życie pacjentów (wg QOL-E).....	78
Tab. 28. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Jakość życia wg EORTC QLQ-C30. ....	81
Tab. 29. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Odpowiedź erytroidalna (HI-E).....	82
Tab. 30. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Większa odpowiedź erytroidalna w tyg. 1-24 (HI-E). ....	86
Tab. 31. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Odpowiedź granulocytowa (HI-N). ....	88
Tab. 32. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Odpowiedź granulocytowa (HI-N). ....	89
Tab. 33. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Odpowiedź płytkowa (HI-P). ....	91
Tab. 34. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Odpowiedź płytkowa (HI-P). ....	92
Tab. 35. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Korzyść kliniczna*. ....	93
Tab. 36. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 7 styczeń 2019): LUS vs PLA. Czas trwania korzyści klinicznej*.....	94
Tab. 37. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Korzyść kliniczna*. ....	95
Tab. 38. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Czas trwania korzyści klinicznej*.....	96
Tab. 39. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Średni wzrost stężenia hemoglobiny o $\geq 1,0$ g/dl*. ....	96
Tab. 40. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Średni wzrost stężenia hemoglobiny o $\geq 1,0$ g/dl*. ....	100
Tab. 41. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Zmiana średniego stężenia ferrytyny w surowicy w odniesieniu do wartości początkowych. ....	101
Tab. 42. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Zmiana średniego stężenia ferrytyny w surowicy w odniesieniu do wartości początkowych. ....	102
Tab. 43. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Wzrost liczby granulocytów obojętnochłonnych. ....	103

---

Tab. 44. Analiza skuteczności w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Wzrost liczby płytek krwi.....	104
Tab. 45. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu MEDALIST – zdarzenia niepożądane i inne, n (%): LUS vs PLA.....	106
Tab. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Zgon lub progresja.....	109
Tab. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MEDALIST (data odcięcia 7 styczeń 2019): LUS vs PLA. Zgon lub progresja. ....	111
Tab. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Zgon lub progresja. ....	112
Tab. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie. ....	114
Tab. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie.....	117
Tab. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MEDALIST (data odcięcia 8 maj 2018): LUS vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia. ....	120
Tab. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MEDALIST (data odcięcia 1 lipiec 2019): LUS vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia.....	126
Tab. 53. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących luspatercept. ....	133
Tab. 54. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących luspatercept (WHO UMC). ....	135
Tab. 55. Wyniki analizy skuteczności w badaniu MEDALIST: LUS vs PLA. ....	156
Tab. 56. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu MEDALIST: LUS vs PLA. ....	162
Tab. 57. Arkusz oceny badania wg Jadad.....	170
Tab. 58. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2. ....	173
Tab. 59. Spis badań włączonych do przeglądu.....	178
Tab. 60. Spis badań wykluczonych z przeglądu.....	182
Tab. 61. Krytyczna ocena badania MEDALIST.....	184
Tab. 62. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ) ..	188

## Bibliografia

- Accofil ChPL** Accofil. Charakterystyka Produktu Leczniczego: [http://leki.urpl.gov.pl/files/31\\_Accofil.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/31_Accofil.pdf) (stan na 20.05.2020).
- Adebonojo 1999** Chest  
Adebonojo SA, Bowser AN, Moritz DM, Corcoran PC. Impact of Revised Stage Classification of Lung Cancer on Survival: A Military Experience. 1999 Jun;115(6):1507-13.
- AE** ██████████ Luspatercept (Reblozyl®) w leczeniu niedokrwistości w przebiegu zespołów mielodysplastycznych. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2020.
- AOTM-OT-0390** Azacytydyna (Vidaza®) w leczeniu pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, Raport Nr: AOTM-OT-0390, marzec 2011; [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2011/R-23-2011-azacytydyna/OT\\_0390\\_Vidaza\\_MDS.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-23-2011-azacytydyna/OT_0390_Vidaza_MDS.pdf) (stan na 14.04.2020).
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- AOTMiT Reblozyl** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Reblozyl (luspatercept) 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. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/tli/7310-wykaz-tli> (stan na 19.04.2021).
- APD** ██████████ Luspatercept (Reblozyl®) w leczeniu niedokrwistości w przebiegu zespołów mielodysplastycznych. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2020.
- Badanie rynkowe** ██████████  
██████████  
██████████
- Blood report** Rethinking blood use in Europe to improve outcomes for patients. Blood and Beyond, <https://bloodandbeyond.com/blood-and-beyond-report/> (stan na 18.09.2020).
- Budiszewska 2017** Budiszewska BK, Więckowska B, Lech-Marańda E, Mikołajczyk T, Dągiel J, Jędrzejczak WW. Zachorowalność i chorobowość na nowotwory układu krwiotwórczego w Polsce (2009-2015) określone na podstawie analizy danych Narodowego Funduszu Zdrowia wykorzystanych w projekcie „Mapy potrzeb zdrowotnych – baza analiz systemowych i wdrożeniowych”. Hematologia 2017; 8, 2: 89-104.
- Cazzola 2002** Cazzola M. Practice guidelines for the therapy of primary myelodysplastic syndromes: a word of caution about their translation into clinical practice. Haematologica. 2002 Dec;87(12):1240-1.
- Cermak 2009** Cermak J, Kacirkova P, Mikulenkova D, Michalova K. Impact of Transfusion Dependency on Survival in Patients With Early Myelodysplastic Syndrome Without Excess of Blasts. Leuk Res. 2009 Nov;33(11):1469-74. doi: 10.1016/j.leukres.2009.06.033. Epub 2009 Jul 30.

- ClinicalTrials.gov** ClinicalTrials.gov. A Study of Luspatercept (ACE-536) to Treat Anemia Due to Very Low, Low, or Intermediate Risk Myelodysplastic Syndromes (MEDALIST). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02631070?term=MEDALIST&rank=1> (stan na 16.07.2020).
- Deschler 2006** Deschler B, de Witte T, Mertelsmann R, Lübbert M. Treatment decision-making for older patients with high-risk myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia: problems and approaches. *Haematologica*. 2006 Nov;91(11):1513-22.
- Drozd-Sokołowska 2017** Drozd-Sokołowska JE, Mądry K, Waszczuk-Gajda A, Żóttak T, Sikorska A, Mital A, Wajs J, Semeńczuk G, Szmigielska-Kapłon A, Szczepańska M, Wasilewska E, Szweduk P, Hołojda J, Wątek M, Stella-Hołowiecka B, Soroka-Wojtaszko M, Homenda W, Polak M, Guzicka-Kazimierska R, Porowska A, Wiktor-Jędrzejczak W, Dwilewicz-Trojaczek J. Are myelodysplastic syndromes underdiagnosed in Poland? A report by the Polish Adult Leukaemia Group. *Eur J Haematol*. 2017 Feb;98(2):154-159. doi: 10.1111/ejh.12814. Epub 2016 Nov 1.
- Dwilewicz-Trojaczek 2013** Dwilewicz-Trojaczek J. Zespoły mielodysplastyczne [w:] Szczeklik A (red). *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*. 2013.
- Dwilewicz-Trojaczek 2018** Dwilewicz-Trojaczek J. Zespoły mielodysplastyczne (MDS). *Podręcznik Interna*, 2018: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.4>. (stan na 14.04.2020).
- DZP&PEX sieroce Edlin 2009** Domański Zakrzewski Palinka sp. k., PEX PharmaSequence Sp. z o.o. *Choroby rzadkie dostępność terapii: przegląd rozwiązań i rekomendacje dla Polski*. 2020.
- EHA 2020 EP825** Edlin R, Connock M, Round J, Tubeuf S, Fry-Smith A, Greenheld W, Hyde C. Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome, chronic myelomonocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia. A Single Technology Appraisal. *West Midlands Health Technology Assessment Collaboration*.2009.
- EHA 2020 EP827** Buckstein R, Chodirker L, Yee K, et al. Natural History of Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes with Ring Sideroblasts: a Retrospective Analysis of The Canadian Mds-Can Registry. *HemaSphere* 2020;4(Suppl1):370(EP825).
- EHA 2020 EP827** Buckstein R, Chodirker L, Yee K, et al. The Burden of Red Blood Cell Transfusions on Overall Survival, Healthcare Resource Utilization, and Quality of Life in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes and Ring Sideroblasts. *HemaSphere* 2020;4(Suppl1):370(EP827).
- EMA** European Medicines Agency (EMA): <http://www.ema.europa.eu/ema/> (stan na 21.04.2021).
- EudraVigilance 2019** EMA European Database of ADR; <http://www.adrreports.eu/> (stan na 21.04.2021).
- FDA** Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) <https://www.fda.gov/safety> (stan na 20.04.2021).
- Fedeli 2014** Fedeli U, Schievano E, Saugo M, Rodeghiero F. Mortality from myelodysplastic syndromes: A multiple causes of death approach. *American Journal of Hematology* 2014;89(4).
- Fenaux 2013** Fenaux P, Adès L. How we treat lower-risk myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2013 May 23;121(21):4280-6. doi: 10.1182/blood-2013-02-453068. Epub 2013 Apr 10.
-

- FenauX 2018 prezentacja (MEDALIST)** FenauX P, Platzbecker U, Mufti GJ, et al. The MEDALIST Trial: Results of a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Luspatercept to Treat Patients With Very Low-, Low-, or Intermediate-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) Associated Anemia With Ring Sideroblasts (RS) Who Require Red Blood Cell (RBC) Transfusions. 60th ASH Annual Meeting & Exposition Plenary Session: <http://acceleronpharma.com/wp-content/uploads/2018/12/MEDALIST-ASH-Oral-Presentation-2-Dec-2018-FINAL-FOR-UPLOAD.pdf> (prezentacja).
- FenauX 2019** FenauX P, Kiladjian JJ, Platzbecker U. Luspatercept for the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes and primary myelofibrosis. *Blood*. 2019 Feb 21;133(8):790-794. doi: 10.1182/blood-2018-11-876888. Epub 2019 Jan 2.
- FenauX 2019 prezentacja (MEDALIST)** FenauX P, Mufti GJ, Buckstein R, et al. Assessment of Longer-Term Efficacy and Safety in the Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled MEDALIST Trial of Luspatercept to Treat Anemia in IPSS-R Very Low-, Low-, or Int-Risk RBC Transfusion-Dependent MDS with Ring Sideroblasts. 61st ASH Annual Meeting & Exposition: <http://acceleronpharma.com/wp-content/uploads/2019/12/ASH-2019-MEDALIST-long-term-analysis-FenauX-oral-7-Dec-2019V2.pdf> (prezentacja).
- FenauX 2019 (MEDALIST abstrakt)** FenauX P, Mufti GJ, Buckstein R, et al. Assessment of longer-term efficacy and safety in the phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled MEDALIST trial of luspatercept to treat anemia in patients (Pts) with revised international prognostic scoring system (IPSS-R) very low-, low-, or intermediate-risk myelodysplastic syndromes (MDS) with ring sideroblasts (RS) who require red blood cell (RBC) transfusions. *Blood* (2019) 134 (Supplement\_1): 841.
- FenauX 2020 (MEDALIST)** FenauX P, Platzbecker U, Mufti GJ, et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med*. 2020 Jan 9;382(2):140-151. doi: 10.1056/NEJMoa1908892.
- FenauX 2020 abstrakt (MEDALIST abstrakt)** FenauX P, Santini V, Mufti GJ, et al. Effects of Luspatercept on Serum Ferritin in Patients (Pts) with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) with Ring Sideroblasts (RS) in the Phase 3 MEDALIST Trial. *HemaSphere* 2020;4(Suppl1):359-60(EP807).
- Garcia-Manero 2019 (MEDALIST abstrakt)** Garcia-Manero G, Mufti GJ, FenauX P, et al. Hematologic Improvement-Neutrophil and -Platelet in the MEDALIST Trial: Multilineage Data from a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Luspatercept to Treat Anemia in Patients with Very Low-, Low-, or Intermediate-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) with Ring Sideroblasts (RS) Who Require Red Blood Cell (RBC) Transfusions. *Blood* (2019) 134 (Supplement\_1): 4243.
- Garcia-Manero 2019 plakat (MEDALIST)** Garcia-Manero G, Mufti GJ, FenauX P, et al. Hematologic Improvement-Neutrophil and -Platelet in the MEDALIST Trial: Multilineage Data From a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Luspatercept to Treat Anemia in Patients With Very Low-, Low-, or Intermediate-Risk Myelodysplastic Syndromes With Ring Sideroblasts Who Require Red Blood Cell Transfusions. 61st ASH Annual Meeting & Exposition: <http://acceleronpharma.com/wp-content/uploads/2019/12/ASH-2019-Garcia-Manero-MEDALIST-multilineage-data-1.pdf> (plakat).
-

- Giagounidis 2017** Giagounidis A. Current Treatment Algorithm for the Management of Lower-Risk MDS. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017;2017(1):453-459. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.453.
- Greenberg 2012** Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, Bennett JM, Bowen D, Fenaux P, Dreyfus F, Kantarjian H, Kuendgen A, Levis A, Malcovati L, Cazzola M, Cermak J, Fonatsch C, Le Beau MM, Slovak ML, Krieger O, Luebbert M, Maciejewski J, Magalhaes SM, Miyazaki Y, Pfeilstöcker M, Sekeres M, Sperr WR, Stauder R, Tauro S, Valent P, Vallespi T, van de Loosdrecht AA, Germing U, Haase D. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012 Sep 20;120(12):2454-65. Epub 2012 Jun 27.
- GUS Rocznik demograficzny 2020** Główny Urząd Statystyczny. Rocznik Demograficzny 2020, <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2020,3,14.html> (stan na 18.09.2020).
- HAEMACARE** Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. HAEMACARE Working Group. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010; 116(19): 3724-3734, doi: 10.1182/blood-2010-05-282632, indexed in Pubmed: 20664057.
- Handa 2019** Handa S, Petrone G, Gupta K, Khan A, Sidhu JS, Rajeeve S. Myelodysplastic Syndromes: Trends in Mortality, Costs of Hospitalizations, Length of Stay and Rate of Complications. *Blood* 2019;134(Supplement\_1):1725.
- Harnan 2016** Harnan S, Ren S, Gomersall T, Everson-Hock ES, Sutton A, Dhanasiri S, Kulasekararaj A. Association Between Transfusion Status and Overall Survival in Patients With Myelodysplastic Syndromes: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Acta Haematol*. 2016;136(1):23-42. doi: 10.1159/000445163. Epub 2016 Apr 30.
- IWG 2006** Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood* 2006; 108: 419-25.
- IWG 2018** Platzbecker U, Fenaux P, Adès L. Proposals for revised IWG 2018 hematological response criteria in patients with MDS included in clinical trials. *Blood*. 2019 Mar 7; 133(10): 1020-1030.
- IZWOZ 2016** Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia. Nowe podejścia do oceny i finansowania terapii stosowanych w chorobach rzadkich w krajach UE i na świecie. Warszawa, 2016. [https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user\\_upload/Choroby\\_rzadkie.pdf](https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/Choroby_rzadkie.pdf) (stan na 27.08.2020).
- Kao 2008** Kao JM, McMillan A, Greenberg PL. International MDS risk analysis workshop (IMRAW)/IPSS reanalyzed: impact of cytopenias on clinical outcomes in myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol*. 2008 Oct;83(10):765-70. doi: 10.1002/ajh.21249.
- Komrokji 2020 (MEDALIST abstrakt)** Komrokji RS, Sekeres MA, Zeidan AM, et al. Longer-Term Red Blood Cell (Rbc) Transfusion Reduction in the Phase 3 Medalist Study of Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes (LR-MDS) with Ring Sideroblasts (RS). *HemaSphere* 2020;4(Suppl1):363(EP813).
- Krwiodawcy.org** Krwiodawcy.org. Krwiodawstwo w liczbach, <https://krwiodawcy.org/statystyki/> (stan na 18.09.2020).
- Li 2019** Li Z, Tang D, Tang J, et al. Estimating Life-Year Loss of Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes in Europe. *EHA* 2019:PS1503.
-



- Mądry 2015** Mądry K, Machowicz R, Waszczuk-Gajda A, Drozd-Sokołowska J, Hołowiecka BS, Wiater E, Mital A, Obara A, Szmigielska-Kapton A, Kołkowska-Leśniak A, Sikorska A, Subocz E, Mendrek W, Szczepańska M, Biedroń M, Jachalska A, Wasilewska E, Wojciechowska M, Guzicka-Kazimierczak R, Kopacz A, Katinas K, Kruger W, Dawidowska A, Salamańczuk Z, Zawirska D, Świdarska A, Jędrzejczak WW, Dwilewicz-Trojaczek J. Demographic, Hematologic, and Clinical Features of Myelodysplastic Syndrome Patients: Results from the First Polish Myelodysplastic Syndrome Registry. *Mądry 2015: Acta Haematol.* 2015;134(2):125-34. doi: 10.1159/000375149. Epub 2015 Apr 24.
- Malcovati 2005** Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglino E, Passamonti F, Arcaini L, Maffioli M, Bernasconi P, Lazzarino M, Cazzola M. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol.* 2005 Oct 20;23(30):7594-603.
- Malcovati 2006** Malcovati L, Della Porta MG, Cazzola M. Predicting Survival and Leukemic Evolution in Patients With Myelodysplastic Syndrome. *Haematologica.* 2006 Dec;91(12):1588-90.
- Malcovati 2007** Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Giagounidis A, Hildebrandt B, Bernasconi P, Knipp S, Strupp C, Lazzarino M, Aul C, Cazzola M. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol.* 2007 Aug 10;25(23):3503-10.
- Malcovati 2011** Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, et al. Impact of the Degree of Anemia on the Outcome of Patients With Myelodysplastic Syndrome and Its Integration Into the WHO Classification-Based Prognostic Scoring System (WPSS). *Haematologica* 2011 Oct;96(10):1433-40. doi: 10.3324/haematol.2011.044602. Epub 2011 Jun 9.
- Mikołkowska 2020** Mikołkowska A, Antoniewicz-Papis J. Retrospektywna analiza wybranych aspektów działalności publicznej służby krwi jako punkt wyjścia do oceny stanu polskiego krwiodawstwa. Część 1: Charakterystyka struktury demograficznej zbiorowości dawców, którzy w latach 2005-2017 zgłosili się do RCKiK w celu oddania krwi. *J Trans Med* 2020;13(1):29-66.
- Najwyższa Izba Kontroli** Najwyższa Izba Kontroli. Funkcjonowanie Systemu Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa. Informacja o wynikach kontroli. LOP-4101-15-00/2013, Nr ewid. 167/2014/P/13/166/LOP.
- Narodowe Centrum Krewi** Narodowe Centrum Krewi. Statystyka, <https://www.gov.pl/web/nck/statystyka> (stan na 18.09.2020).
- NCCN 2021** National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Myelodysplastic syndromes, (NCCN 2021): <http://www.nccn.org/> (stan na 19.04.2021).
- Neupogen ChPL** Neupogen. Charakterystyka Produktu Leczniczego: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=14729> (stan na 20.05.2020).
- NeoRecormon ChPL** NeoRecormon. Charakterystyka Produktu Leczniczego: [https://www.roche.pl/content/dam/rochexx/roche-pl/roche\\_poland\\_rwd/pl\\_PL/documents/SmPC/neorecormon\\_wielodawkowy.pdf](https://www.roche.pl/content/dam/rochexx/roche-pl/roche_poland_rwd/pl_PL/documents/SmPC/neorecormon_wielodawkowy.pdf) (stan na 20.05.2020).
-

<b>NFZ przebiegi a</b>	[REDACTED]
<b>NICE GUID- TA10508</b>	National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal, Luspatercept for treating anaemia caused by myelodysplastic Syndromes, Final scope: <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10508/documents">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10508/documents</a> (stan na 14.04.2020).
<b>NIK</b>	NIK o systemie krwiodawstwa i krwiolecznictwa, <a href="https://www.nik.gov.pl/aktualnosci/nik-o-systemie-krwiodawstwa-i-krwiolecznictwa.html">https://www.nik.gov.pl/aktualnosci/nik-o-systemie-krwiodawstwa-i-krwiolecznictwa.html</a> (stan na 18.09.2020).
<b>Nowelizacja UR projekt</b>	Por. Stanowisko Konfederacja Lewiatan z dnia 24 października 2016 r. (znak: KL/436/217/2117/DB/2016), <a href="http://konfederacjalewiatan.pl/legislacja/stanowiska/prawo-branzowe/przemysl-spozywczy/1/zmiana_ustawy_o_refundacji_lekow_srodkow_spozywczych_specjalnego_przeznaczenia_zywniowego_oraz_wyrobow_medycznych_oraz_niektorych_innych_ustaw">http://konfederacjalewiatan.pl/legislacja/stanowiska/prawo-branzowe/przemysl-spozywczy/1/zmiana_ustawy_o_refundacji_lekow_srodkow_spozywczych_specjalnego_przeznaczenia_zywniowego_oraz_wyrobow_medycznych_oraz_niektorych_innych_ustaw</a> (stan na 27.08.2020).
<b>NPCR projekt</b>	Projekt uchwały Rady Ministrów ws. przyjęcia Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich, dostęp: <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/projekt-uchwaly-rady-ministrow-ws-przyjecia-narodowego-planu-dla-chorob-rzadkich">https://www.gov.pl/web/zdrowie/projekt-uchwaly-rady-ministrow-ws-przyjecia-narodowego-planu-dla-chorob-rzadkich</a> (stan na 27.08.2020).
<b>Obwieszcze nie MZ</b>	Obwieszczenie z dnia 24 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2021 r. <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych</a> (stan na 23.04.2021).
<b>Orphan EMA</b>	EMA. Orphan Medicines Figures. [Online] 04 2020. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/orphan-medicines-figures-2000-2019_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/orphan-medicines-figures-2000-2019_en.pdf</a> (stan na 27.08.2020).
<b>OrphaNet</b>	OrphaNet. Alphabetical list of rare diseases. <a href="https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Search_List.php?lng=EN">https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Search_List.php?lng=EN</a> (stan na 27.08.2020).
<b>Orphan EU</b>	Orphan medicines in th EU. [Online] <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/leaflet-orphan-medicines-eu_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/leaflet-orphan-medicines-eu_en.pdf</a> (stan na 27.08.2020).
<b>Oliva 2005</b>	Oliva EN, Dimitrov BD, Benedetto F, D'Angelo A, Nobile F. Hemoglobin level threshold for cardiac remodeling and quality of life in myelodysplastic syndrome. <i>Leuk Res.</i> 2005 Oct;29(10):1217-9.
<b>PACE-MDS</b>	Platzbecker U, Germing U, Götze KS, et al. Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with long-term extension study. <i>Lancet Oncol</i> 2017; 18: 1338-47
<b>Payne 2008</b>	Payne KA, Rofail D, Baladi JF, Viala M, Abetz L, Desrosiers MP, Lordan N, Ishak K, Proskorovsky I. Iron chelation therapy: clinical effectiveness, economic burden and quality of life in patients with iron overload. <i>Adv Ther.</i> 2008 Aug;25(8):725-42.

---

- Pileggi 2017** Pileggi C, Di Sanzo M, Mascaro V, et al. Role of Serum Ferritin Level on Overall Survival in Patients With Myelodysplastic Syndromes: Results of a Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS One* 2017 Jun 16;12(6):e0179016.
- Pogłód 2015** Pogłód R, Rosiek A, Grabarczyk P, Łętowska M. Charakterystyka podstawowych wskaźników dotyczących krwiodawstwa i krwiolecznictwa w Europie – aktualne wyzwania i działania. *Journal of Transfusion Medicine* 2015;8(2):60-77.
- Polednak 2013** Polednak AP. Trend (1999-2009) in U.S. death rates from myelodysplastic syndromes: utility of multiple causes of death in surveillance. *Cancer Epidemiol.* 2013 Oct;37(5):569-74. doi: 10.1016/j.canep.2013.05.004. Epub 2013 Jun 15.
- Polityka Lekowa** Państwa 2018-2022, <https://www.gov.pl/web/zdrowie/rada-ministrow-przyjela-dokument-polityka-lekowa-panstwa-20182022#:~:text=Ministerstwo,-Zdrowia&text=Rada%20Ministr%C3%B3w%20przyj%C4%99%C5%82a%20dzi%C5%9B%20dokument,leka%C5%9B%20w%20latach%202018%2D2022.&text=racjonalne%20stosowanie%20%E2%80%93%20promowanie%20efektywnego%20kosztowo,pracownik%C3%B3w%20s%C5%82u%C5%BCby%20zdzrowia%20%20pacjent%C3%B3w> (stan na 27.08.2020).
- PTOK 2020** Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego w Nowotworach Złośliwych 2019 rok. Tom II. Dwilewicz-Trojaczek J. Zespoły mielodysplastyczne. Aktualizacja w dniu 26.05.2020. <http://onkologia.zalecenia.med.pl/> (stan na 07.09.2020)
- QOL-E** QOL-E. <https://qol-e.it/> (stan na 22.04.2021).
- Reblozyl EMA** European Medicines Agency. Reblozyl. Assessment report. EMA/270924/2020. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/reblozyl-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/reblozyl-epar-public-assessment-report_en.pdf) (stan na 16.07.2020).
- Reblozyl Orphan** European Medicines Agency. Reblozyl®. Orphan Maintenance Assessment Report. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/reblozyl-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/reblozyl-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf) (stan na 09.07.2020).
- Roman 2016** Roman E, Smith A, Appleton S, et al. Myeloid malignancies in the real-world: occurrence, progression and survival in the UK's population-based Haematological Malignancy Research Network 2004-15. *Cancer Epidemiol.* 2016; 42: 186-198, doi: 10.1016/j.canep.2016.03.011, indexed in Pubmed: 27090942
- Rosiek 2019** Rosiek A, Tomaszewska A, Lachert E, Antoniewicz-Papis J, Kubis J, Pogłód R, Łętowska M. Działalność jednostek organizacyjnych służby krwi w Polsce w 2018 roku. *Journal of Transfusion Medicine* 2019;12(4):127-143.
- Rozporządzenie MZ** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.2021.74.
- SEER 2013-2017** National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Myelodysplastic Syndromes, CSR 1975-2017: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2017/results\\_merged/sect\\_30\\_mds.pdf#search=mds](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/results_merged/sect_30_mds.pdf#search=mds) (stan na 07.09.2020).
-

- Sekeres 2011** Sekeres MA, Maciejewski JP, List AF, et al. Perceptions of Disease State, Treatment Outcomes, and Prognosis Among Patients with Myelodysplastic Syndromes: Results from an Internet-Based Survey. *Oncologist*. 2011 Jun; 16(6): 904-911.
- Szende 2009** Szende A, Schaefer C, Goss TF, et al. Valuation of transfusion-free living in MDS: results of health utility interviews with patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7:81.
- Thymoglobuline ChPL** Thymoglobuline. Charakterystyka Produktu Leczniczego: <http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=6669> (stan na 20.05.2020).
- URPL** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL): <http://www.urpl.gov.pl/> (stan na 21.04.2021).
- Ustawa refundacyjna** Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 1 marca 2021 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2021 poz. 523.
- Waszczuk-Gajda 2016** Waszczuk-Gajda A, Mądry K, Machowicz R, Drozd-Sokołowska J, Stella-Hotowiecka B, Mital A, Obara A, Szmigielska-Kapłon A, Sikorska A, Subocz E, Jędrzejczak WW, Dwilewicz-Trojaczek J. Red Blood Cell Transfusion Dependency and Hyperferritinemia Are Associated with Impaired Survival in Patients Diagnosed with Myelodysplastic Syndromes: Results from the First Polish MDS-PALG Registry. *Adv Clin Exp Med*. 2016 Jul-Aug;25(4):633-41. doi: 10.17219/acem/62397.
- WHO 2008** Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellström-Lindberg E, Tefferi A, Bloomfield CD. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009 Jul 30;114(5):937-51. doi: 10.1182/blood-2009-03-209262. Epub 2009 Apr 8.
- WHO 2016** Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391-405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544. Epub 2016 Apr 11.
- WHO-UMC** WHO Uppsala Monitoring Centre; <http://www.vigiaccess.org/> (stan na 21.04.2021).
- WHO Blood** Towards Self-Sufficiency in Safe Blood and Blood Products based on Voluntary Non-Remunerated Donation, Global Status 2013 r. s. 16. World Health Organization.
- Zalecenia ekspertów polskich 2010** Dwilewicz-Trojaczek J, Deptała A, Hellmann A, Mądry K, Podolak-Dawidziak M, Warzocha K. Diagnostyka, klasyfikacja i leczenie zespołów mielodysplastycznych - zalecenia ekspertów polskich. *Acta Haematologica Polonica* 2010;41(1):101-4.
-