

Luspatercept (Reblozyl®) w leczeniu niedokrwistości w przebiegu zespołów mielodysplastycznych

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2021

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

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
<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

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	8
1 Cel analizy	16
2 Problem zdrowotny	17
2.1 Etiologia i patogenezą	17
2.2 Klasyfikacja	18
2.2.1 Klasyfikacja francusko-amerykańsko-brytyjska (FAB)	19
2.2.2 Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO)	19
2.2.3 Międzynarodowy Punktowy System Rokowniczy (IPSS)	22
2.2.4 System prognostyczny <i>World Health Organization</i> (WPSS)	24
2.2.5 Zmodyfikowany Międzynarodowy Punktowy System Rokowniczy (R-IPSS)	24
2.3 Diagnostyka i rozpoznanie	25
2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	29
2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą	36
2.6 Leczenie	41
2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	46
2.8 Wybór populacji docelowej	75
2.8.1 Liczebność populacji docelowej	75
3 Interwencja	80
3.1 Charakterystyka interwencji	81
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	83
3.1.1.1 Przeciwwskazania	83
3.1.1.2 Przedawkowanie	83
3.1.1.3 Działania niepożądane	83
3.1.2 Status refundacyjny w Polsce	85
3.1.2.1 Warunki refundacji	85
3.1.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	87
3.1.2.3 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach	89
3.1.2.4 Refundowane technologie medyczne	91
4 Komparatory	95
4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów	95
4.2 Rekomendacje refundacyjne - wcześniejsze oceny przez AOTMiT	96
5 Efekty zdrowotne	116
5.1 Rodzaj i jakość dowodów	124
6 Podsumowanie	125

7	Aneks	130
7.1	Badanie ankietowe: LUSPATERCEPT (REBLOZYL®) w leczeniu niedokrwistości w przebiegu zespołów mielodysplastycznych	130
7.1.1	Populacja docelowa dla luspaterceptu	131
7.1.1.1	Populacja potencjalna	131
7.1.1.2	Populacja realna - struktura leczenia	134
7.1.2	Zużycie zasobów	134
7.1.2.1	Obciążenie przetoczeniami - przyjęte definicje	134
7.1.2.2	Odpowiedź na leczenie	135
7.1.2.3	Podanie luspaterceptu	135
7.1.2.4	Chelatacja żelaza (ICT, ang. <i>iron chelation treatment</i>)	135
7.1.2.5	Leczenie MDS o ryzyku od wysokiego do bardzo wysokiego	136
7.1.2.6	Leczenie AML (ostrej białaczki szpikowej)	137
7.1.2.7	Przetoczenia RBC (czerwonych krwinek)	137
7.1.2.8	Rutynowe monitorowanie	138
7.1.2.9	Monitorowanie ICT	139
	Spis rysunków	140
	Spis tabel	141
	Bibliografia	142

Wykaz skrótów i akronimów

5-AZA	5-azacytydyna
5q-	delecja chromosomu 5q
95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i>)
95%CrI	95% przedział wiarygodności (ang. <i>95% credible interval</i>)
allo-HSCT	allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>)
AML	ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myeloid leukemia</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ATG	globulina antytymocytowa
AZA	azacytydyna
BCSH	<i>British Committee for Standards in Haematology</i>
BHS	<i>Belgian Haematological Society</i>
BM	szpik kostny (ang. <i>bone marrow</i>)
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>the Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CSA	cyklosporyna
del(5q)	delecja chromosomu 5q
DFO	deferoksamina
DFP	deferypron
DFX	deferasiroks
DMTI	inhibitory metylotransferazy DNA (ang. <i>DNA methyl transferase inhibitor</i>)
DoR	czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>)
ELN	<i>European LeukemiaNet</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC	Europejska Organizacja Badań i Leczenia Raka (ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>)
EORTC QLQ-C30	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>)
ESA	leki stymulujące erytropoezę (ang. <i>erythropoiesis-stimulating agents</i>)
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FAB	francusko-amerykańsko-brytyjska klasyfikacja MDS
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>U.S. Food and Drug Administration</i>)

G-CSF	rekombinowany czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>granulocyte-colony stimulating factor</i>)
GFD11	czynnik różnicowania wzrostu-11 (ang. <i>growth differentiation factor 11</i>)
GITMO	<i>Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo</i>
GM-CSF	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (<i>granulocyte-monocyte-colony stimulating factor</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
h-ATG	antytymocytoowa surowica końska (ang. <i>anthithymocyte globulin</i>)
Hb	hemoglobina
HCT	przeszczepienie komórek krwiotwórczych (ang. <i>hematopoietic cell transplantation</i>)
HI-E	odpowiedź czerwonokrwinkowa (ang. <i>hematological improvement-erythroid</i>)
HI-N	odpowiedź granulocytowa (ang. <i>hematological improvement-neutrophils</i>)
HI-P	odpowiedź płytkowa (ang. <i>hematological improvement-plate lets</i>)
HMA	leki hipometylujące (ang. <i>hypomethylating agents</i>)
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health-related quality of life</i>)
HSCT	przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICT	leki chelatujące żelazo (ang. <i>iron chelation therapy</i>)
IhIT	Instytut Hematologii i Transfuzjologii
IPSS	Międzynarodowy Punktowy System Rokowniczy, ang. <i>International Prognostic Scoring System</i>)
IST	terapia immunosupresyjna (ang. <i>immunosuppressive therapy</i>)
IQR	rozstęp międzykwartyłowy (ang. <i>interquartile range</i>)
IWG	Międzynarodowa Grupa Robocza (ang. <i>International Working Group</i>)
KKCz	koncentraty krwinek czerwonych
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LR-MDS	MDS z grupy niższego ryzyka (ang. <i>lower-risk MDS</i>)
LEN	lenalidomid
LUS	Luspatercept/luspatercept-aamt
MDS	zespoły mielodysplastyczne (ang. <i>mye lodysplastic syndromes</i>)
MDS-CAN	rejestr kanadyjski MDS
MDS-RS / MDS RS+	MDS z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (ang. <i>MDS with ringed sideroblasts</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>

NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMDS	<i>Nordic MDS Group</i>
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PALG	Polska Grupa d/s Leczenia Białaczki u Dorosłych
PICO (S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, typ badań (ang. <i>population, intervention, comparator, outcome, study type</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
R-IPSS	zmodyfikowany Międzynarodowy Punktowy System Rokowniczy (ang. <i>revised International Prognostic Scoring System</i>)
RAEB	niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów (ang. <i>refractory anemia with excess of blasts</i>)
RARS	niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (ang. <i>refractory anemia with ring sideroblasts</i>)
RBC	krwinki czerwone (ang. <i>red blood cells</i>)
RCMD	cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją (ang. <i>refractory cytopenia with multilineage dysplasia</i>)
RCMD-RS	RCMD z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (ang. <i>RCMD with ringed sideroblasts</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
rHuEPO	rekombinowana erytropoetyna ludzka (ang. <i>recombinant human erythropoietin</i>)
RIC	zredukowane kondycjonowanie (ang. <i>reduced-intensity conditioning</i>)
RS	syderoblasty pierścieniowate (ang. <i>ring sideroblasts</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing schemes</i>)
SEER	<i>Surveillance Epidemiology and End Results</i>
SIĖ	<i>Italian Society of Haematology</i>
SIES	<i>Società Italiana di Ematologia Sperimentale</i>
sEPO	stężenie endogennej erytropoetyny w surowicy (ang. <i>ang. serum erythropoietin</i>)
TD	zależność od przetoczeń (ang. <i>transfusion dependent</i>)
TEAEs	zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania badanego leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>)
TGF-β	transformujący czynnik wzrostu beta (ang. <i>transforming growth factorβ</i>)
TI	niezależność od przetoczeń (ang. <i>transfusion independent</i>)
TNM	<i>Tumor</i> - wielkość guza pierwotnego; <i>Nodule</i> s - przerzuty w węzłach chłonnych; <i>Metastases</i> - przerzuty odległe (narządowe)
TPO	agonista receptorów trombopoetycznych (ang. <i>thrombopoietic receptor-agonist</i>)

WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WPSS	system prognostyczny <i>World Health Organization</i> , ang. <i>WHO prognostic scoring system</i>)
ZN	zdarzenia niepożądane

Streszczenie

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych luspaterceptu (Reblozyl®; LUS) w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych (MDS) o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (RS), u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia.

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi HTA w schemacie PICO(S).

Zespoły mielodysplastyczne to choroby nowotworowe układu krwiotwórczego, które charakteryzują cytopenie w krwi obwodowej, dysplazja w ≥ 1 linii krwiotworzenia, nieefektywna hematopoeza, powtarzalne zmiany genetyczne i częsta transformacja w ostre białaczki szpikowe (AML, Dwilewicz-Trojaczek 2018).

Zgodnie z wytycznymi WHO diagnoza MDS z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (MDS-RS) może zostać postawiona w przypadku obecności mutacji SF3B1, jeśli syderoblasty pierścieniowate stanowią zaledwie 5% jądrzastych komórek erytroidalnych, podczas gdy co najmniej 15% syderoblastów pierścieniowatych jest wymaganych w przypadkach, w których nie można wykazać mutacji SF3B1 (WHO 2016).

MDS-RS dzieli się na MDS-RS z jednoliniową dysplazją, wcześniej sklasyfikowaną jako niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (RARS), i MDS-RS z wieloliniową dysplazją, wcześniej sklasyfikowaną jako cytopenia oporna na leczenie z dysplazją wieloliniową (RCMD) (WHO 2016).

Do oceny rokowania wśród chorych z zespołami mielodysplastycznymi pod względem czasu przeżycia oraz częstości transformacji w AML stosowane są różne systemy rokownicze: WPSS, IPSS i R-IPSS. Przez chorych na MDS z grupy niższego ryzyka (LR-MDS) rozumiani są chorzy z ryzykiem: bardzo niskim, niskim lub pośrednim wg IPSS-R, niskim lub pośrednim-1 wg IPSS, bardzo niskim, niskim lub pośrednim wg WPSS (NCCN 2021).

Do czynników predykcyjnych wyników leczenia niedokrwistości u chorych na MDS niższego ryzyka należą: stężenie endogennej erytropoetyny i zapotrzebowanie na przetaczanie KKCz. Najlepszą odpowiedź uzyskują chorzy ze stężeniem erytropoetyny poniżej 500 j./l oraz wymagający mniej niż 2 j. KKCz/miesiąc (74% odpowiedzi) (PTOK 2020).

Zespoły mielodysplastyczne niższego ryzyka, w tym MDS-RS (z obecnością pierścieniowatych syderoblastów) 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). Stąd, celem leczenia zespołów mielodysplastycznych niższego ryzyka jest ograniczenie ryzyka wystąpienia niedokrwistości, 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, przetadowania żelazem co ma wpływ na obniżenie jakości życia (Kao 2008,

Fenaux 2013, Fenaux 2019, Fenaux 2020). Zależność od przetoczeń KKCz ma wpływ na przeżycie całkowitego chorych na zespoły mielodysplastyczne (Harnan 2016).

MDS charakteryzuje się gorszą oczekiwaną długością życia pacjentów niż w przypadku chorych na raka płuca (Greenberg 2012, NCCN 2021, Adebajo 1999).

U pacjentów cierpiących na zespoły mielodysplastyczne niższego ryzyka (LR-MDS) obserwuje się znaczące skrócenie przeżycia 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 obecnością pierścieniowatych syderoblastów (RS) $\geq 5\%$ prawie połowa zmarła w ciągu 5 lat od diagnozy, prawie 85% uzależniło się od przetoczeń KKCz, a 60% obserwowano przetadowanie żelazem. Większość zgonów w tej grupie była związana z MDS. Wyniki te wskazują na wysoki poziom zachorowalności i umieralności w tej grupie chorych (EHA 2020 EP825).

Współczynniki zapadalności i chorobowości na zespoły mielodysplastyczne wynoszą odpowiednio 3,8/100 tys. i 11,5/100 tys. (Budziszewska 2017). Wskaźnik umieralności wynosi od ok. 2 do 5,5 zgonów na 100 000 ludności chorych na MDS (Fedeli 2014).

W Polsce nie ma refundowanych metod leczenia LR-MDS z obecnością pierścieniowatych syderoblastów w przypadku nietolerancji lub niedostatecznej odpowiedzi na leki stymulujące erytropoezę (ESA). Konieczność przetaczania KKCz przyczynia się do kumulacji obciążeń klinicznych i ekonomicznych.

Nowe doniesienia kliniczne (badanie MEDALIST) wskazują, że luspatercept jest skuteczną opcją u chorych z niedokrwistością w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku od bardzo niskiego do pośredniego, z obecnością syderoblastów pierścieniowatych, z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją czynników stymulujących erytropoezę (NCCN 2021).

Zgodnie z **najnowszymi amerykańskimi** wytycznymi klinicznymi leczenia MDS luspatercept zalecany jest w leczeniu początkowym w MDS niskiego/pośredniego-1 ryzyka u chorych z objawową niedokrwistością i bez del(5q), z RS $\geq 15\%$ lub RS $\geq 5\%$ z mutacją SF3B1 (co odpowiada diagnozie MDS-RS wg WHO 2016; NCCN 2021), którzy nie kwalifikują się do leczenia ESA lub nie odpowiedzieli na leczenie ESA.

W wytycznych **europejskich** ESMO z 2020 r. luspatercept zalecany jest po niepowodzeniu leczenia ESA u chorych z MDS-RS zależnych od przetoczeń [I, A, tj. najwyższy poziom dowodów i największa siła rekomendacji, patrz załącznik do publikacji Fenaux 2021] – wskazanie dotyczy chorych bez delekcji 5q, niezależnie od poziomu EPO (ESMO 2020).

W polskich zaleceniach PTOK zastosowanie luspaterceptu (obok azacytydyny, decytabiny i lenalidomidu) należy rozważyć u chorych na MDS niższego ryzyka, u których nie ma odpowiedzi na leczenie ESA \pm G-CSF (PTOK 2020).

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

immunoglobuliny G1. Podstawowym mechanizmem działania leku jest hamowanie czynników z rodziny TGFB (ang. *transforming growth factor β*). Luspatercept hamuje m. in. aktywność B i GDF11 (ang. *growth differentiation factor 11*). W listopadzie 2019 r. luspatercept został zaaprobowany przez FDA do terapii dorosłych pacjentów z talasemią beta, zależnych od przetoczeń koncentratów krwinek czerwonych (KKCz) (Hematoonkologia).

Wyniki badania MEDALIST wskazujące na skuteczność luspaterceptu u chorych na MDS-RS (wg kryteriów WHO) ryzyka bardzo niskiego, niskiego lub pośredniego (wg R-IPSS), wymagających przetoczeń KKCz (koncentrat krwinek czerwonych), z chorobą oporną na ESA lub z małym prawdopodobieństwem odpowiedzi na ESA, opublikowano w *New England Journal of Medicine* **9-go stycznia 2020 roku**. W badaniu MEDALIST wykazano, że więcej pacjentów w grupie luspaterceptu niż w grupie placebo uniezależniło się od przetoczeń (brak przetoczenia przynajmniej przez 8 tygodni w okresie pierwszych 24 tygodni; 38% vs 13%; $p < 0,001$) - pierwszorzędowy punkt końcowy. Ponadto przewagę luspaterceptu wykazano również w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych - braku przetoczeń przynajmniej przez 12 tygodni w okresie pierwszych 24 tygodni oraz w okresie pierwszych 48 tygodni badania (Fenaux 2020).

Luspatercept jest zatem pierwszą w swojej klasie terapią celowaną nakierowaną na podstawowy mechanizm choroby i umożliwiającą uzyskanie co najmniej 8-tyg. niezależności od przetoczeń u min 38% chorych (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu MEDALIST, data odcięcia 8 maj 2018 z publikacji pełnotekstowej, w nowszych doniesieniach konferencyjnych odsetek ten jest większy) przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

3-go kwietnia 2020 roku FDA zatwierdziło LUS w leczeniu niedokrwistości, w której leczenie czynnikiem stymulującym erytropoezę jest nieskuteczne, wymagającej przetoczeń 2 lub więcej jednostek KKCz w ciągu 8 tygodni, u dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi o niskim lub średnim ryzyku z syderoblastami pierścieniowymi (MDS-RS) lub z nowotworami mielodysplastycznymi / mieloproliferacyjnymi z syderoblastami pierścieniowymi i trombocytozą (MDS / MPN-RS-T). LUS nie jest jednakże wskazany do stosowania jako substytut przetoczeń KKCz u pacjentów wymagających natychmiastowej korekty niedokrwistości (FDA Reblozyl).

30-go kwietnia 2020 roku Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) wydał pozytywną opinię zalecającą przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu LUS przeznaczonego do leczenia osób dorosłych z niedokrwistością zależną od transfuzji związaną z zespołami mielodysplastycznymi (MDS) lub beta -talasemią. Pełne wskazanie brzmi następująco: leczenie dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu bardzo niskiego, niskiego i średniego ryzyka zespołów mielodysplastycznych (MDS) z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których odpowiedź na leczenie była niezadowalająca lub nie kwalifikują się do leczenia opartego na erytropoetykach i leczenie dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od przetoczeń związaną z beta-talasemią (EMA CHMP). **25-go czerwca 2020 roku** Europejska Agencja Leków (EMA) przyznała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu LUS.

W wytycznych amerykańskich LUS zalecany jest w leczeniu początkowym w MDS niskiego/średniego-1 ryzyka u chorych z objawową niedokrwistością i bez del(5q), z RS $\geq 15\%$ lub RS $\geq 5\%$ z mutacją SF3B1 (co odpowiada diagnozie MDS-RS wg WHO 2016) - w przypadku chorych z EPO w surowicy ≤ 500 mU/mL zalecenie to ograniczono do chorych bez

odpowiedzi na leczenie darbopoetyną + G-CSF lub epoetyną + G-CSF. Po niepowodzeniu leczenia LUS u chorych z EPO w surowicy ≤ 500 mU/mL zaleca się zastosowanie h-ATG (antytymocytoowa surowica końska) \pm cyklosporyny, azacytydyny, decytabiny lub lenalidomidu, a u chorych z EPO w surowicy >500 mU/mL po niepowodzeniu leczenia LUS należy rozważyć leczenie lenalidomidem a dopiero następnie zaleca się zastosowanie h-ATG \pm cyklosporyny, azacytydyny, decytabiny lub lenalidomidu (NCCN 2021).

W polskich zaleceniach PTOK zastosowanie luspaterceptu (obok azacytydyny, decytabiny i lenalidomidu) należy rozważyć u chorych na MDS niższego ryzyka, u których nie ma odpowiedzi na leczenie ESA \pm G-CSF (PTOK 2020).

Populację docelową dla LUS określono na podstawie powyższych informacji jako dorosłych chorych z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych, o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim, z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (MDS-RS lub RS+ MDS), u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia.

Liczebność populacji docelowej oparto na danych literaturowych dotyczących populacji polskiej oraz opiniach ekspertów klinicznych. Ze względu na niepewność oszacowania populacji docelowej, poza wariantem podstawowym analizowano wariant maksymalny i minimalny.

W związku z tym, że charakterystyki te są różne w różnych podtypach MDS, w szacowaniu populacji uwzględniono 2 osobne podgrupy - chorych z RARS i z RCMD-RS, tj. grupy składające się na MDS-RS według obecnej klasyfikacji WHO. Zgodnie z wynikami badania Mądry 2015 wśród chorych z RARS i RCMD-RS odsetek chorych z ryzykiem od bardzo niskiego do pośredniego (wg R-IPSS) wynosi odpowiednio 94,4% i 83,3%. Z kolei odsetek chorych wymagających przetoczeń KKCz wśród chorych z RARS i RCMD-RS wynosi odpowiednio 39,7% i 55,6% zgodnie z publikacją Mądry 2015. Brak jest danych, ile wynoszą odsetki chorych wymagających przetoczeń w podgrupie chorych z ryzykiem od bardzo niskiego do pośredniego, jednakże w związku z tym, że większość chorych z RARS i RCMD-RS to chorzy z ryzykiem od bardzo niskiego do pośredniego, uznano, że można założyć, iż odsetki chorych wymagających przetoczeń KKCz w całej populacji niezależnie od ryzyka będą odpowiadać w przybliżeniu odsetkom chorych wymagających przetoczeń u chorych z ryzykiem od bardzo niskiego do pośredniego. Ponadto uznano, że odsetek chorych wymagających przetoczeń KKCz (tj. co najmniej 1 przetoczenie KKCz w ciągu 8 tyg.) odpowiada już chorym z objawami niedokrwistości i chorym z niewystarczającą odpowiedzią na erytropoetyny lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia i nie zawężano w związku z tym dodatkowo populacji.

Sposób szacowania populacji i powyższe wartości przyjęte w szacowaniu populacji docelowej zostały potwierdzone przez ekspertów klinicznych w przeprowadzonym badaniu ankietowym (patrz rozdz. 7.1), [REDACTED]

[REDACTED]. Z kolei odsetki z badania Mądry 2015 wykorzystano do oszacowania populacji w wariantcie minimalnym analizy, która wyniosła 154 chorych. [REDACTED]

Ponadto ankietowani wskazali, że w kolejnym roku pojawi się [REDACTED] chorych potencjalnie kwalifikujących się do leczenia LUS.

[REDAKOWANE]
[REDAKOWANE]
[REDAKOWANE]
[REDAKOWANE]
[REDAKOWANE]

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w leczeniu MDS mogą być stosowane: ESA±G-CSF, HMA (m.in. azacytydyna), ATG, leki cytostatyczne, lenalidomid i luspatercept, a także przetoczenia KKCz, leki chelatujące żelazo (deferoksamina) i przeszczepienie komórek krwiotwórczych.

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 wyższego ryzyka a ewentualny udział przeszczepień u chorych na MDS niższego ryzyka jest pomijalny. Pozostałe leki wymieniane w wytycznych nie są finansowane lub stosowane w MDS niższego ryzyka w Polsce.

Należy zauważyć, że luspatercept w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych znalazł się na pierwszym opublikowanym projekcie **wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności** (Wykaz TLI), który tworzony jest przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji biorąc pod uwagę między innymi siłę interwencji, jakość danych naukowych, niezaspokojoną potrzebę zdrowotną, wielkość populacji docelowej oraz priorytety zdrowotne (Ustawa refundacyjna). Jak widać w ocenie luspaterceptu przeprowadzonej przez AOTMiT brak jest aktywnego leczenia, które mogłoby stanowić komparator dla luspaterceptu (AOTMiT Reblozyl).

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 niedokrwistości u 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 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.**

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. **Wyniki badania MEDALIST, tj. badania rejestracyjnego fazy III dla luspaterceptu, są obiecujące dla grupy chorych, dla których do tej pory możliwości leczenia były ograniczone.**

Wg Pogląd 2015 Polska nie jest w pełni samowystarczalna w zakresie zaopatrzenia w krew (Pogląd 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).

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), przeładowania żelazem i możliwości przekształcenia w ostrą białaczkę szpikową. **Pacjenci chorzy na MDS mają wyższe ryzyko wystąpienia chorób współistniejących w porównaniu z populacją ogólną, takich jak zdarzenia sercowe, cukrzyca, duszność czy zakażenia** (Goldberg 2010). **Niedokrwistość zwiększa ryzyko zgonu u pacjentów chorych na MDS** (patrz ryc. poniżej; Malcovati 2011). **Zależność od przetoczeń KKCz** wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań ze strony układu krążenia oraz zakażeń (Della Porta 2007, Malcovati 2005), jest niezależnym czynnikiem prognostycznym u chorych na MDS (Malcovati 2005, Malcovati 2007, Cazzola 2002, Cernak 2009, Harnan 2016) oraz **wiąże się ze znacznie wyższym ryzykiem zgonu i hospitalizacji konkretnie w grupie chorych na MDS-RS** (EHA 2020 EP827, ASH 2019). Uzależnienie od przetoczeń KKCz prowadzi do wzrostu zawartości żelaza w organizmie (przeładowania żelazem; Porter 2007) a wzrost poziomu ferrytyny w surowicy wpływa na wzrost ryzyka zgonu, tj. zmniejszenie przeżycia (Malcovati 2011, Malcovati 2006). **Przeładowanie żelazem może prowadzić do powikłań, uszkodzenia wielu narządów i pogorszenia przeżycia chorych** (Ginzburg 2011, Cappellini 2014, Dwilewicz-Trojaczek 2020).

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).

Mając na uwadze wytyczne EMA i FDA dotyczące oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych oraz dostępność danych klinicznych, ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o szereg punktów końcowych zebranych w poniższej tabeli.

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne, opracowania wtórne (spełniające kryteria przeglądów systematycznych) oraz badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<p>dorośli pacjenci z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.
Interwencja (I)	luspatercept + BSC
Komparator (C)	placebo + BSC
Efekty zdrowotne (O)	<p>w ramach oceny skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS), • czas do progresji do AML, • 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]), • 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"> o przez 8 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 (pierwszorzędowy punkt końcowy), o przez 12 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24 (główny drugorzędowy punkt końcowy), o przez 12 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 48 (główny drugorzędowy punkt końcowy), o przez 8 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 48 lub w jakimkolwiek okresie badania, o przez 16 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24, o 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 (ang. <i>duration of response</i>, DoR): <ul style="list-style-type: none"> o czas trwania najdłuższej odpowiedzi, o łączny czas trwania niezależności od przetoczeń KKCz ≥ 8 tyg.,

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie liczby przetaczanych jednostek koncentratu czerwonych krwinek: <ul style="list-style-type: none"> o zmiana liczby przetaczanych jednostek koncentratu krwinek czerwonych w odniesieniu do wartości początkowych w tyg. 9-24, o zmiana liczby przetaczanych jednostek koncentratu krwinek czerwonych w odniesieniu do wartości początkowych w tyg. 33-48, o zmniejszenie obciążenia przetoczeniami KKCz o $\geq 50\%$ przez ≥ 24 tyg., • odpowiedź erytroidalna (HI-E, w tyg. 1-24 i 1-48): <ul style="list-style-type: none"> o odsetek chorych z odpowiedzią erytroidalną, o zmniejszenie zapotrzebowania na przetoczenia KKCz o ≥ 4 j. na 8 tyg., o 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): • zmiana stężenia hemoglobiny (Hb): <ul style="list-style-type: none"> o średni wzrost stężenia hemoglobiny o $\geq 1,0$ g/dl (w tyg. 1-24 i 1-48), o zmiany średniego stężenia Hb w czasie w odniesieniu do wartości początkowych, • korzyść kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> o odsetek chorych z korzyścią kliniczną, o czas trwania korzyści klinicznej, • wzrost liczby granulocytów obojętnochłonnych, • wzrost liczby płytek krwi, • zmniejszenie/zmiana stężenia ferrytyny w surowicy; <p>w ramach oceny bezpieczeństwa (częstość i ciężkość zdarzeń niepożądanych, ZN):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • badania randomizowane z grupą kontrolną • badania wtórne • badania oceniające efektywność praktyczną

1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych luspaterceptu (LUS; Reblozyl®) w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych (ang. *myelodysplastic syndromes*, MDS) o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (ang. *ring sideroblasts*, RS), u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania luspaterceptu w docelowej populacji chorych:

- populację, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencję (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O),
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
 - przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
 - przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment*, HTA);
 - prezentacje analizowanego produktu leczniczego;
 - wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
 - prezentacje efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
 - prezentacje aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
 - wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych (m.in. uzasadnienie grupy limitowej i ceny);
 - schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).
-

2 Problem zdrowotny

Zespoły mielo dysplastyczne, klasyfikowane wg ICD-10 jako D46, stanowią zróżnicowaną grupę zaburzeń hematologicznych, w których szpik kostny funkcjonuje w sposób nieprawidłowy i produkowana jest niewystarczająca liczba dojrzałych komórek krwi. Zarówno czerwone krwinki, białe krwinki, jak i płytki krwi mogą być objęte MDS, co może skutkować zagrażającą życiu chorobą, niedokrwistością i zwiększonym ryzykiem krwawienia oraz infekcji (Edlin 2009).

Zgodnie z wytycznymi Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) diagnoza zespołów mielodysplastycznych z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (ang. *MDS with ringed sideroblasts*, MDS-RS / MDS RS+) może zostać postawiona w przypadku obecności mutacji SF3B1, jeśli syderoblasty pierścieniowate stanowią zaledwie 5% jądrzastych komórek erytroidalnych, podczas gdy co najmniej 15% syderoblastów pierścieniowatych jest wymaganych w przypadkach, w których nie można wykazać mutacji SF3B1 (WHO 2016).

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) MDS są heterogenną grupą nowotworów o różnym przebiegu naturalnym, których wspólnymi cechami są nieefektywna hematopoeza z cechami dysplazji, cytopenia jedno-, dwu- lub trójliniowa (pancytopenia) we krwi obwodowej i tendencja do transformacji w ostrą białaczkę szpikową (ang. *acute myeloid leukemia*, AML) (PTOK 2020). AML jest postępującą formą MDS, charakteryzującą się szybko rosnącym rakiem krwi i szpiku kostnego. U około 30% pacjentów chorych na MDS rozwinię się AML (Edlin 2009).

2.1 Etiologia i patogeneza

Przyczyny powstawania zespołu mielodysplastycznego nie są do końca poznane. Postuluje się udział szeregu czynników ryzyka, które mogą zwiększać prawdopodobieństwo zachorowania na MDS. Zalicza się do nich narażenie na:

- związki chemiczne, takie jak benzen, toluen, ksylen, chloramfenikol, herbicydy, pestycydy, nawozy sztuczne, farby do włosów;
- metale ciężkie;
- dym tytoniowy;
- promieniowanie jonizujące;
- cytostatyki i/lub radioterapia (Dwilewicz-Trojaczek 2013, Dwilewicz-Trojaczek 2018).

MDS może się również rozwinąć w przebiegu niektórych chorób wrodzonych (m.in. zespół Fanconiego, zespół Downa) lub obecności predysponujących wrodzonych mutacji (Dwilewicz-Trojaczek 2018).

Istotą zespołów mielodysplastycznych jest dysproporcja pomiędzy normo- lub nawet bogatokomórkowym szpikiem a występującą we krwi obwodowej cytopenią (zmniejszeniem ilości składników morfotycznych krwi). Jest to związane z zaburzeniem proliferacji, dojrzewania i czasu przeżycia powstających komórek. W zależności od rodzaju zespołu, dominują różne zaburzenia hemopoezy. We wczesnych postaciach (RA [niedokrwistość

oporna na leczenie, ang. *refractory anemia*]; RARS [niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, ang. *refractory anemia with ring sideroblasts*]; RCMD [cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją, ang. *refractory cytopenia with multilineage dysplasia*]: patrz klasyfikacja, rozdz. 2.2) apoptoza jest zwykle bardziej nasiloną. W późnych stadiach (niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów, RAEB, *refractory anemia with excess blasts*; RAEB-1, RAEB-2) dominuje zwiększona proliferacja z wydłużonym czasem przeżycia. W tych postaciach częściej dochodzi do transformacji w ostre białaczki (Dwilewicz-Trojaczek 2013).

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) Rozwój MDS jest związany z nieprawidłowościami proliferacji, dojrzewania i przeżycia komórek krwiotwórczych. Jest chorobą klonalną, która powstaje ze zmutowanej komórki progenitorowej. Stwierdza się w niej nabyte mutacje powodujące dysplazję i nieefektywną hematopoezę. Szpik kostny jest zwykle normo- lub bogatokomórkowy, a mimo to we krwi stwierdza się cytopenię. Ta nieefektywna hematopoeza wynika z nasilonej apoptozy i występuje przede wszystkim we „wczesnych” postaciach MDS, to znaczy w przebiegu dysplazji jednej linii komórkowej w MDS, MDS z wieloliniową dysplazją, MDS z obecnością pierścieniowatych syderoblastów. W postaciach zaawansowanych, takich jak MDS z nadmiarem blastów (MDS-EB) z obecnością mniej niż 10% blastów w szpiku kostnym (MDS-EB1) lub w zakresie 10-19% blastów (MDS-EB2), nasila się proliferacja i wydłuża czas przeżycia komórek (PTOK 2020).

2.2 Klasyfikacja

W oparciu o cechy morfologiczne MDS są klasyfikowane zgodnie z propozycją FAB (francusko-amerykańsko-brytyjską) lub Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO). Klasyfikacje te oparte są na badaniu morfologicznym cech dysplastycznych w komórkach krwiotwórczych, obecności syderoblastów pierścieniowatych i odsetku blastów szpiku kostnego. Klasyfikacja FAB została wprowadzona w 1982 r. Klasyfikację WHO wprowadzono w 2001 r. i zrewidowano w 2008 a następnie w 2016 r. Utrzymuje ona znaczną część struktury i filozofii klasyfikacji FAB, ale wykorzystuje uzyskane w późniejszych latach informacje biologiczne i kliniczne w celu udoskonalenia kryteriów diagnostycznych i poprawienia wartości prognostycznej klasyfikacji (Vardiman 2012, WHO 2001, WHO 2008, WHO 2016).

Do oceny rokowania wśród chorych z zespołami mielodysplastycznymi pod względem czasu przeżycia oraz częstości transformacji w AML najszerszej stosowany jest zmodyfikowany Międzynarodowy Punktowy System Rokowniczy (ang. *revised International Prognostic Scoring System*, R-IPSS), jednakże w związku z tym, że w niektórych publikacjach czy wytycznych spotyka się ocenę ryzyka wg IPSS (Międzynarodowy Punktowy System Rokowniczy, ang. *International Prognostic Scoring System*) czy WPSS (system prognostyczny *World Health Organization*, ang. *WHO prognostic scoring system*), przedstawiono opis wszystkich trzech.

Przez chorych na MDS z grupy niższego ryzyka (ang. *lower-risk MDS*, LR-MDS) rozumiani są chorzy z ryzykiem:

- bardzo niskim, niskim lub pośrednim¹ wg IPSS-R,
- niskim lub pośrednim-1 wg IPSS,
- bardzo niskim, niskim lub pośrednim wg WPSS,

a przez chorych na MDS z grupy wyższego ryzyka (ang. *higher-risk*) rozumiani są chorzy z ryzykiem:

- pośrednim, wysokim lub bardzo wysokim wg IPSS-R,
- pośrednim-2 lub wysokim wg IPSS,
- wysokim lub bardzo wysokim wg WPSS.

2.2.1 Klasyfikacja francusko-amerykańsko-brytyjska (FAB)

Klasyfikacja FAB została opracowana na początku lat 80. przez grupę lekarzy z wiedzą i doświadczeniem w rozpoznawaniu MDS. Pochodzili oni z Francji (F), Ameryki (A) i Wlk. Brytanii (B); za główne kryterium klasyfikacji w systemie FAB przyjęto odsetek cytoblastów w szpiku kostnym, przy czym mniej niż 2% cytoblastów uznaje się za normę dla zdrowego szpiku kostnego. Klasyfikacja FAB rozróżnia pięć następujących podtypów MDS (FAB):

- niedokrwistość oporna na leczenie (RA, *refractory anemia*);
- niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (RARS, *refractory anemia with ring sideroblasts*);
- niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów (RAEB, *refractory anemia with excess blasts*);
- niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów w fazie transformacji blastycznej (RAEB-t, *refractory anemia with excess blasts in transformation*);
- przewlekła białaczka mielomonocytoza (CMML, *chronic myelomonocytic leukemia*).

2.2.2 Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO)

System klasyfikacji WHO chorych na MDS zachował pewne elementy systemu klasyfikacji FAB i rozwinął kategorie podtypów MDS. System WHO nie klasyfikuje CMML jako rodzaju MDS, ale umieszcza go w ramach nowej kategorii chorób mielodysplastyczno-mieloproliferacyjnych.

Klasyfikacja WHO roku definiuje poszczególne jednostki histokliniczne z uwzględnieniem cech morfologicznych, immunofenotypowych, genetycznych i innych biologicznych oraz obrazu klinicznego, stanowiąc algorytm dla lekarza klinicysty i patologa/diagnosty pracujących wspólnie w celu ustalenia rozpoznania u chorych z podejrzeniem nowotworów układu krwiotwórczego (Sobieszek 2013).

W poniższej tabeli przedstawiono klasyfikację zespołów mielodysplastycznych wg. WHO z 2016 roku.

Zgodnie z wytycznymi WHO diagnoza MDS-RS może zostać postawiona w przypadku obecności mutacji SF3B1, jeśli syderoblasty pierścieniowate stanowią zaledwie 5% jądrzastych komórek

¹ W całym raporcie stosowane jest wymiennie określenie średniego/pośredniego ryzyka.

erytroidalnych, podczas gdy co najmniej 15% syderoblastów pierścieniowatych jest wymaganych w przypadkach, w których nie można wykazać mutacji SF3B1 (WHO 2016).

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-MLD), wcześniej sklasyfikowaną jako cytopenia oporna na leczenie z dysplazją wieloliniową (ang. *Refractory Cytopenia with Multilineage Dysplasia*, RCMD²) (WHO 2016).

Tab. 1. Klasyfikacja zespołów mielodysplastycznych wg WHO z 2016 r. (WHO 2016).

Zespoły mielodysplastyczne
MDS z jednoliniową dysplazją (MDS-SLD)
MDS z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (MDS-RS) – MDS-RS z jednoliniową dysplazją (MDS-RS-SLD) – MDS-RS z wieloliniową dysplazją (MDS-RS-MLD)
MDS z wieloliniową dysplazją (MDS-MLD)
MDS z nadmiarem blastów (MDS-EB)
MDS związany z izolowaną delecją chromosomu 5q
MDS niesklasyfikowany gdzie indziej

Kryteria diagnostyczne w MDS z 2016 r. przedstawiono w Tab. 2 a wcześniejsze kryteria diagnostyczne, tj. z 2008 r., w Tab. 3.

Tab. 2. Charakterystyka zespołów mielodysplastycznych według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO 2016).

Podtyp MDS	Linie dysplastyczne	Cytopenie*	RS jako % elementów erytroidalnych szpiku	Blasty BM i PB	Cytogenetyka wg konwencjonalnej analizy kariotypu
MDS z jednoliniową dysplazją (MDS-SLD)	1	1 lub 2	<15%/ <5%†	BM <5%, PB <1%, bez pączek Auera	dowolna, chyba że spełnia wszystkie kryteria MDS z izolowaną del(5q)
MDS z wieloliniową dysplazją (MDS-MLD)	2 lub 3	1-3	<15%/ <5%†	BM <5%, PB <1%, bez pączek Aue'a	dowolna, chyba że spełnia wszystkie kryteria MDS z izolowaną del(5q)
MDS z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (MDS-RS)					
– MDS-RS z jednoliniową dysplazją	1	1 lub 2	<15%/ <5%†	BM <5%, PB <1%, bez	dowolna, chyba że spełnia wszystkie

² 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).

Podtyp MDS	Linie dysplastyczne	Cytopenie*	RS jako % elementów erytroidalnych szpiku	Blasty BM i PB	Cytogenetyka wg konwencjonalnej analizy kariotypu
				pateczek Auera	kryteria MDS z izolowaną del(5q)
- MDS-RS z wieloliniową dysplazją	2 lub 3	1-3	<15%/ <5%†	BM <5%, PB <1%, bez pateczek Auera	dowolna, chyba że spełnia wszystkie kryteria MDS z izolowaną del(5q)
MDS z izolowaną delecją chromosomu 5q	1-3	1-2	brak lub dowolnie	BM <5%, PB <1%, bez pateczek Auera	jedynie del(5q) lub z 1 dodatkową nieprawidłowością, z wyjątkiem -7 lub del(7q)
MDS z nadmiarem blastów (MDS-EB)					
- MDS-EB-1	0-3	1-3	brak lub dowolnie	BM 5-9%, PB 2-4%, bez pateczek Auera	dowolna
- MDS-EB-1	0-3	1-3	brak lub dowolnie	BM 10-19%, PB 5-19%, bez pateczek Auera	dowolna
MDS niesklasyfikowany gdzie indziej (MDS-U)					
- z 1% blastów we krwi	1-3	1-3	brak lub dowolnie	BM <5%, PB <1%, bez pateczek Auera	dowolna
- z jednoliniową dysplazją i pancytopenią	1	3	brak lub dowolnie	BM <5%, PB <1%, bez pateczek Auera	dowolna
- na podstawie zdefiniowania nieprawidłowości cytogenetycznych	0	1-3	<15%§	BM <5%, PB <1%, bez pateczek Auera	nieprawidłowość definiująca MDS
Oporna cytopenia w dzieciństwie	1-3	1-3	Brak	BM <5%, PB <2%	dowolna

* Cytopenie zdefiniowane jako: hemoglobina <10 g/dl, liczba płytek krwi <100x10⁹/L i bezwzględna liczba neutrofilów <1,8x10⁹/L. Rzadko MDS może wykazywać łagodną niedokrwistość lub małopłytkowość powyżej tych poziomów. Monocyty PB muszą wynosić <1x10⁹/L.

† Jeśli występuje mutacja SF3B1.

‡ 1% blastów PB musi wystąpić w co najmniej 2 osobnych pomiarach.

§ Przypadki z ≥15% syderoblastami pierścieniowatymi z definicji mają znaczną dysplazję erytroidalną i są sklasyfikowane jako MDS-RS-SLD.

Tab. 3. Kryteria diagnostyczne zespołów mielodysplastycznych według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2008 r. (WHO 2008).

Podtyp MDS	Krew obwodowa	Szpic
RCUD: RA, RN, RT	Monocytopenia lub duocytopenia* Blasty < 1%	Jednoliniowa dysplazja ($\geq 10\%$ komórek danej linii) < 5% blastów < 15% pierścieniowatych syderoblastów
RARS	Niedokrwistość Brak blastów	Dysplazja tylko linii czerwonekrwinkowej < 5% blastów > 15% pierścieniowatych syderoblastów
RCMD	Cytopenia (e)**, *** Blasty < 1% Brak pączek Auera < 1 g/l monocytów	Dysplazja ≥ 2 linii komórkowych (> 10% komórek) < 5% blastów Brak pączek Auera \pm 15% pierścieniowatych syderoblastów
RAEB-1	Cytopenia (e) Blasty < 5%** Brak pączek Auera < 1 g/l monocytów	Jedno- lub wieloliniowa dysplazja 5-9% blastów Brak pączek Auera
RAEB-2	Cytopenia (e) 5-19% blastów Pączki Auera (\pm) < 1 g/l monocytów	Jedno- lub wieloliniowa dysplazja 10-19% blastów Pączki Auera (\pm)
MDS-U	Cytopenia (e) $\leq 1\%$ blastów***	Dysplazja < 10% komórek jednej lub więcej linii krwiotworzenia Obecność zmian cytogenetycznych potwierdzających rozpoznanie MDS < 5% blastów
MDS del(5q)	Niedokrwistość Prawidłowa lub zwiększona liczba płytek krwi Blasty < 1%	Prawidłowa lub zwiększona liczba megakariocytów z hipolobulacją jąder < 5% blastów Izolowana delecja 5q Brak pączek Auera

* Chorzy z pancytopenią i jednoliniową dysplazją powinni być klasyfikowani jako MDS-U; ** chorzy z odsetkiem blastów w szpiku <5% i odsetkiem blastów we krwi 2-4% powinni być klasyfikowani jako RAEB-1. Chorzy z RCUD lub RCMD i odsetkiem blastów we krwi 1% powinni być klasyfikowani jako MDS-U; ***chorzy z pączkami Auera, liczbą blastów we krwi <5% oraz blastów w szpiku <10% powinni być klasyfikowani jako RAEB-2.

MDS - zespół mielodysplastyczny; MDS-U - nieklasyfikowalny zespół mielodysplastyczny; MDS del(5q) - zespół mielodysplastyczny związany z izolowaną delecją chromosomu 5q; RA - niedokrwistość oporna na leczenie; RAEB - niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów; RARS - niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów; RCMD - cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją; RCUD - cytopenia oporna na leczenie z jednoliniową dysplazją; RN - neutropenia oporna na leczenie; RT - małopłytkowość oporna na leczenie.

2.2.3 Międzynarodowy Punktowy System Rokowniczy (IPSS)

System oceny zaawansowania MDS znany jest jako Międzynarodowy Punktowy System Rokowniczy (IPSS) (Greenberg 2009). Na podstawie oceny stanu pacjenta (proporcji komórek białaczkowych lub blastów, obecności nieprawidłowości chromosomu 7 oraz obecności cytopenii krwi) choroba jest punktowana pod kątem ryzyka dla chorego, tj. przewidywanej długości życia i prawdopodobieństwa postępów choroby lub przekształcenia się jej w AML. IPSS to wynik przydzielany do pewnych wartości. Po pierwsze, odzwierciedla odsetek blastów w szpiku kostnym; po drugie - wyniki cytogeniczne (określenie anomalii chromosomowych)

w krwinkach szpiku kostnego i po trzeciej - liczbę krwinek oraz inne wyniki badań krwi. Indeks IPSS powstaje z dodania poszczególnych punktów za odsetek cytoblastów, badania cytogeniczne oraz wyniki badań krwi i służy do oceny rokowań chorego na MDS. Indeks IPSS decyduje o przydziale pacjenta do grupy ryzyka:

- grupa niskiego ryzyka: 0 indeks IPSS 0;
- grupa średniego ryzyka 1: indeks IPSS 0,5-1,0;
- grupa średniego ryzyka 2: indeks IPSS 1,5-2,0;
- grupa wysokiego ryzyka: indeks IPSS ponad 2,0 (Edlin 2009)

W klasyfikacji IPSS cytopenię zdefiniowano jako stężenie hemoglobiny poniżej 10 g/dl, bezwzględną liczbę neutrofilów (*absolute neutrophil count*, ANC) poniżej $1800 \times 10^6/l$ oraz liczbę płytek krwi poniżej $100\,000 \times 10^6/l$. U pacjentów z prawidłowym kariotypem szpiku kostnego, obecnością tylko del(5q), tylko del(20q) oraz tylko -Y (70%) rokowanie było względnie dobre, podczas gdy rokowanie pacjentów ze złożonymi nieprawidłowościami (≥ 3 anomalii chromosomowych) lub anomalią chromosomu 7. (16%) było względnie złe. Rokowanie u pozostałych (14%) pacjentów było pośrednie (Greenberg 2009)

Tab. 4. Międzynarodowy system prognostyczny IPSS dla zespołów mielodysplastycznych a czas przeżycia chorych i ryzyko transformacji w AML (Greenberg 2009, NCCN 2021).

Zmienna prognostyczna	Punktacja				
	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Blasty w szpiku (%)	<5	5-10	-	11-20	21-30
Kariotyp*	Dobry	Pośredni	Zły		
Cytopenia**	0/1	2/3			
Kategoria ryzyka (% IPSS)	Ogólny wynik	Mediana przeżycia (lata)	25% transformacji w AML (lata) przy braku leczenia		
Niskie (33)	0	5,7	9,4		
Pośrednio niskie (38)	0,5-1,0	3,5	3,3		
Pośrednio wysokie (22)	1,5-2,0	1,1	1,1		
Wysokie (7)	$\geq 2,5$	0,4	0,2		

* cytogenetyka: „dobry” oznacza wynik prawidłowy, tylko (5q), tylko del(20q), tylko -Y; „zły” oznacza kariotyp złożony (≥ 3 nieprawidłowości kariotypowe), anomalie chromosomu 7.; „pośredni” oznacza inne anomalie [wyklucza to kariotypy t(8;21), inv16 oraz t(15;17), które są równoznaczne z rozpoznaniem AML]; ** cytopenie: liczba granulocytów $< 1,8 \times 10^9/l$, liczba płytek krwi $< 100 \times 10^9/l$, stężenie hemoglobiny < 10 g/dl.

Obecnie zaproponowano modyfikację klasyfikacji IPSS (IPSS-R, IPSS-revised), w której uwzględniono więcej kategorii zmian cytogenetycznych oraz stopień nasilenia niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii (patrz rozdz. 2.2.5).

2.2.4 System prognostyczny *World Health Organization* (WPSS)

Dodatkowe zmienne kliniczne stanowią cenne uzupełnienie klasyfikacji IPSS (patrz rozdz. 2.2.3) w zakresie rokowania u chorych na MDS. W systemie prognostycznym *World Health Organization* (WPSS) uwzględniono kategorie morfologiczne klasyfikacji WHO, kategorie cytogenetyczne IPSS oraz zależność lub brak zależności od przetoczeń koncentratów krwinek czerwonych (KKCz) (PTOK 2020).

Tab. 5. Indeks prognostyczny zespołów mielodysplastycznych oparty na klasyfikacji WHO (PTOK 2020).

Punktacja	0	1	2	3
Podtyp MDS wg klasyfikacji WHO z 2008 r.	RA, RARS, zespół 5q-	RCMD RCMD-RS	RAEB-1	RAEB-2
Kariotyp	Prawidłowy; del(5q); -Y; del(20q)	Inne zmiany	Zaburzenia chromosomu 7, ≥3 nieprawidłowości	-
Zapotrzebowanie na przetoczenia KKCz	Bez przetoczeń	Regularne przetoczenia*		
Kategoria ryzyka	Ogólny wynik			Mediana przeżycia (lata)
Bardzo niskie	0			>10
Niskie	1			>5
Pośrednie	2 lub 1 i wtórknienie szpiku			4
Wysokie	3-4 lub 2 i wtórknienie szpiku			2
Bardzo wysokie	5-6 lub 3-4 i wtórknienie szpiku			1

*Chorzy wymagający przetaczania ≥1 j. KKCz/ 8 tyg.

KKCz - koncentrat krwinek czerwonych; MDS - zespoły mielodysplastyczne; RA - niedokrwistość oporna na leczenie (ang. *refractory anemia*); RAEB - niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów; RARS - niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów; RCMD - cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją; RCMD-RS - cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją z obecnością pierścieniowatych syderoblastów; WHO - Światowa Organizacja Zdrowia; WPSS - *WHO prognostic scoring system*.

2.2.5 Zmodyfikowany Międzynarodowy Punktowy System Rokowniczy (R-IPSS)

Skala R-IPSS to zmodyfikowana skala IPSS, która w ramach czynników prognostycznych uwzględnia: wyniki badania cytogenetycznego, procent komórek blastycznych w szpiku kostnym, poziom hemoglobiny, poziom płytek krwi i całkowitą ilość neutrofilii (ang. *absolute neutrophil count*, ANC) - patrz tabela poniżej (Greeneberg 2012). W porównaniu z IPSS, IPSS-R aktualizuje i przypisuje większą wagę nieprawidłowościom cytogenetycznym i ciężkości cytopenii, przy jednoczesnym ponownym przypisaniu wagi odsetkom blastów (Greeneberg 2012).

Tab. 6. Zmodyfikowany międzynarodowy system prognostyczny R-IPSS dla zespołów mielodysplastycznych a czas przeżycia chorych i ryzyko transformacji w AML (Greenberg 2012, NCCN 2021, PTOK 2020).

Zmienna prognostyczna	Punktacja						
	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Cytogenetyka - wynik*	Bardzo dobry	-	Dobry	-	Średni	Zły	Bardzo zły
Blasty w szpiku (%)	≤2	-	>2-<5	-	5-10	>10	-
Poziom hemoglobiny	≥10	-	8-<10	<8	-	-	-
Liczba płytek krwi	≥100	50-<100	<50	-	-	-	-
ANC	≥0,8	<0,8	-	-	-	-	-
Kategoria ryzyka (% R-IPSS)	Ogólny wynik		Mediana przeżycia (lata)		25% ryzyko transformacji do AML (lata) przy braku leczenia		
Bardzo niskie (19)	≤1,5		8,8		nie osiągnięto		
Niskie (38)	>1,5-≤3,0		5,3		10,8		
Pośrednie (20)	>3,0-≤4,5		3		3,2		
Wysokie (13)	>4,5-≤6,0		1,6		1,4		
Bardzo wysokie (10)	>6,0		0,8		0,7		

ANC - całkowita liczba neutrofilów (ang. *absolute neutrophil count*); - nie dotyczy; * bardzo dobry - Y, del(11q), dobry - prawidłowy, del(5q), del(12p), del(20q), podwójnie uwzględniony del(5q), średni - del(7q), +8, +19, i(17q), jakiegokolwiek inne pojedyncze lub podwójne niezależne klony, zły - 7, inv(3)/t(3q)/del(3q), podwójnie uwzględniony -7/del(7q), złożone: 3 nieprawidłowości, bardzo słaby - złożone: >3 nieprawidłowości.

2.3 Diagnostyka i rozpoznanie

Objawy MDS nie są charakterystyczne i wynikają z rodzaju cytopenii. Najczęściej występuje niedokrwistość (75-90%) od postaci łagodnej po ciężką. Objawy związane z niedokrwistością to: osłabienie, pogorszenie tolerancji wysiłku fizycznego, zawroty głowy, zasłabnięcia, pojawienie się lub nasilenie objawów wieńcowych. Część chorych wymaga przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (KKCz). Częstość przetoczeń i ilość przetaczanych jednostek jest różna: od kilku miesięcy do 1-2 tygodni (chorzy uzależnieni od przetoczeń KKCz). Przewlekła niedokrwistość może prowadzić do niewydolności narządów, głównie niewydolności serca, która może się nasilać pod wpływem przeladowania żelazem po wielokrotnych przetoczeniach KKCz. Hemochromatoza wtórna może także prowadzić do rozwoju cukrzycy, niewydolności przysadki, niedoczynności tarczycy, marskości wątroby, a także do zaburzeń odporności w wyniku upośledzenia funkcji neutrofilów. Zaburzenia odporności w przebiegu MDS mogą być także związane z neutropenią (10%), która może prowadzić do zakażeń bakteryjnych i grzybiczych o różnych lokalizacjach i często ciężkim przebiegu klinicznym. Objawy skazy krwotocznej mogą wynikać z małopłytkowości (25-50%). Skaza ta objawia się obecnością wybroczyn na skórze i błonach śluzowych jamy ustnej, krwawieniami z nosa i dziąseł, przedłużającymi się krwawieniami miesięcznymi u kobiet, zagrażającymi życiu krwotokami z przewodu pokarmowego, dróg rodnych lub krwawieniami

do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). W badaniu przedmiotowym stwierdza się zwykle błądliwość powłok skórných i śluzówek, a u części chorych – wybroczyny do skóry i śluzówek. Powiększenie węzłów chłonnych, wątroby i śledziony występuje rzadko. Większość chorych na MDS niższego ryzyka umiera z powodu powikłań cytopenii, w tym zależnych od niedokrwistości (hemochromatoza i niewydolność wielonarządowa), małopłytkowości (krwotoki) i granulocytopenii (zakażenia). U chorych na MDS wyższego ryzyka często i w krótkim czasie może dochodzić do rozwoju AML, które są trudniejsze w leczeniu i rokuja gorzej niż białaczki powstałe *de novo* (PTOK 2020).

Wielu pacjentów we wczesnych stadiach MDS nie doświadcza żadnych objawów. Okresowe badanie krwi może wykazać obniżenie liczby czerwonych krwinek albo niski hematokryt, czasem wraz z obniżoną liczbą krwinek białych lub płytek krwi. Czasem liczba krwinek białych i płytek jest niska, podczas gdy hematokryt pozostaje w normie. Jednak u niektórych pacjentów, szczególnie z liczbą krwinek znacznie poniżej normy, można zaobserwować pewne wyraźne objawy. Objawy te zależne są od rodzaju krwinek dotkniętych chorobą, jak również od stopnia spadku liczby tych krwinek (Bennett 2009).

Niska liczba krwinek czerwonych (niedokrwistość)

Większość osób, u których zdiagnozowano po raz pierwszy MDS cierpi na niedokrwistość. Niedokrwistość charakteryzuje się uporczywie niskimi wartościami hematokrytu (miary czerwonych krwinek w organizmie) lub uporczywie niskimi poziomami hemoglobiny (białka krwi przynoszącego tlen do komórek organizmu). Pacjenci cierpiący na niedokrwistość skarżą się zwykle na zmęczenie i twierdzą, iż przez większość czasu czują się wyczerpani i pozbawieni energii. Niedokrwistość różni się stopniem zaawansowania. W przypadku łagodnej niedokrwistości pacjenci mogą czuć się dobrze i odczuwać tylko lekkie zmęczenie. Przy umiarkowanej niedokrwistości niemal wszyscy pacjenci odczuwają pewne zmęczenie, któremu może towarzyszyć palpacja serca, zadyszka i błądliwość skóry. W ciężkich przypadkach niedokrwistości prawie wszyscy pacjenci są bladzi i skarżą się na przewlekłe, obojętniające zmęczenie i zadyszkę. Ponieważ ciężki przebieg niedokrwistości zmniejsza dopływ krwi do serca, pacjenci w podeszłym wieku mogą częściej doświadczać objawów wieńcowych, w tym bólu w klatce piersiowej. Choć przewlekła niedokrwistość jest rzadko schorzeniem zagrażającym życiu, może ona znacznie obniżyć jakość życia chorego (Bennett 2009).

Niska liczba białych krwinek (neutropenia)

Spadek liczby białych krwinek obniża odporność organizmu na infekcje bakteryjne. Chorzy cierpiący na neutropenię mogą mieć skłonność do infekcji skórnych, infekcji zatok, infekcji płucnych lub infekcji dróg moczowych. Infekcjom tym mogą towarzyszyć napady gorączki (Bennett 2009).

Niska liczba płytek krwi (małopłytkowość)

Chorzy cierpiący na małopłytkowość mają większą skłonność do siniaków i krwawienia, nawet po drobnych uderzeniach czy zadrapaniach. Częste jest krwawienie z nosa, ponadto chorzy tacy często cierpią na krwawienie dziąseł, szczególnie po wizycie u stomatologa (Bennett 2009).

Diagnostykę MDS rozpoczyna się od **oceny cytopenii**. Cytopenia powinna utrzymywać się przez okres ≥ 6 mies., z wyjątkiem obecności specyficznych zmian kariotypu lub dwuliniowej

dysplazji - wówczas potrzebny czas obserwacji cytopenii wynosi ≥ 2 mies. Kryteria diagnostyczne obejmują:

- cytopenię obwodową 1, 2- lub 3-liniową,
- nieprawidłową hematopoezę (cechy dysplazji) w zakresie $\geq 10\%$ komórek ≥ 1 linii
- niektóre charakterystyczne zmiany cytogenetyczne oraz
- odsetek mieloblastów w szpiku 5-19% (Dwilewicz-Trojaczek 2018).

Do ustalenia rozpoznania MDS konieczna jest **obecność cytopenii (1. kryterium) oraz ≥ 1 z pozostałych kryteriów przy wykluczeniu innych chorób**, które mogą być przyczyną cytopenii lub dysplazji (Dwilewicz-Trojaczek 2018). Minimalne kryteria rozpoznania zespołu mielodysplastycznego zebrano w poniższej tabeli. W niejasnych przypadkach może być konieczne monitorowanie chorego przez wiele miesięcy i ew. powtórzenie biopsji szpiku (Dwilewicz-Trojaczek 2018).

Badania niezbędne do ustalenia rozpoznania: badanie podmiotowe i przedmiotowe, morfologia krwi obwodowej³ z oceną rozmazu w mikroskopie świetlnym, liczba retikulocytów, biopsja aspiracyjna szpiku (badanie cytochemiczne z błękitem pruskim, badanie cytogenetyczne), trepanobiopsja szpiku, badanie biochemiczne (erytropoetyna [przed przetoczeniami KKCz], kwas foliowy, witamina B12 i/lub kwas metylomalonowy, ferrytyna, TIBC, TSH, LDH), test w kierunku zakażenia HIV (Dwilewicz-Trojaczek 2018).

Badania rekomendowane: badania molekularne (z krwi lub szpiku; np. mutacja SF3B1 występuje w ponad 80% przypadków MDS-RS i wiąże się z korzystnym rokowaniem; Dwilewicz-Trojaczek 2020), badania wrodzonych mutacji predysponujących do MDS (u młodszych chorych), stężenie miedzi w surowicy, cytometria przepływowa, typowanie HLA (przed planowanym allo-HCT) (Dwilewicz-Trojaczek 2018).

Badania pomocnicze (Dwilewicz-Trojaczek 2018):

- Morfologia krwi obwodowej: u $\sim 1/2$ chorych pancytopenia, prawie u wszystkich chorych niedokrwistość (zwykle makrocytowa), retikulocytopenia, u większości leukopenia z neutropenią; odsetek blastów 0-19%, nieprawidłowości morfologiczne neutrofilów, małopłytkowość, znacznie rzadziej nadpłytkowość, m.in. w zespole 5q- (tj. z delecją chromosomu 5q).
- Biopsja aspiracyjna i trepanobiopsja szpiku: u 90% chorych komórkowość szpiku prawidłowa lub zwiększona, u $\sim 10\%$ komórkowość jest zmniejszona (hipoplastyczny MDS), cechy zaburzeń hematopoezy (dysplazji) dotyczących od jednej do wszystkich linii krwiotwórczych, w niektórych podtypach zwiększony odsetek blastów; w trepanobiopsji dodatkowo nieprawidłowe rozmieszczenie komórek prekursorowych, czasem włóknienie; w badaniu cytochemicznym w niektórych podtypach obecne złogi żelaza w erytroblastach (patologiczne syderoblasty). Badanie immunofenotypu

³ podstawowe badanie pozwalające stwierdzić cytopenie, obecność mieloblastów i/lub pałeczek Auera oraz cechy dysplazji (rozmaz oceniany w mikroskopie świetlnym); krwinki czerwone cechują: anizocytoza, poikilocytoza, obecność ziarnistości zasadochłonnych, w większości makrocytoza; neutrofile – objaw pseudo Pelger-Hueta (hipolobulacja jąder), hipo- lub degranulacja cytoplazmy; anizocytoza płytek krwi, płytki olbrzymie (PTOK 2020)

komórek szpiku w cytometrze przepływowym (nieobligatoryjne) służy do identyfikacji nieprawidłowych fenotypów, które pozwalają na różnicowanie MDS z cytopeniami nieklonalnymi oraz mogą mieć znaczenie rokownicze.

- Badanie cytogenetyczne: istotne dla rozpoznania MDS (w tym wyodrębnienie zespołu 5q-), w ocenie rokowania i wyborze leczenia. Klonalne nieprawidłowości cytogenetyczne występują u 40-50% chorych. Najczęstsze to niekorzystne rokowniczo monosomia 7 i del(7q).
- Badania molekularne: u 80-90% chorych wykrywają nabyte mutacje w wielu różnych genach; mogą być przydatne w rozpoznaniu MDS z prawidłowym kariotypem i określeniu rokowania.
- Inne badania laboratoryjne: stężenie żelaza i ferrytyny w surowicy (zwiększone), stężenie erytropoetyny endogennej (<500 IU/l prognozuje odpowiedź na leki stymulujące erythropoezę [ang. *erythropoiesis-stimulating agents*, ESA]), badanie w kierunku obecności klonu nocnej napadowej hemoglobinurii.

Tab. 7. Minimalne kryteria rozpoznania zespołu mielodysplastycznego (Valent 2007, PTOK 2020).

Kryteria i opis
Kryteria wstępne
1. Utrzymująca się cytopenia jednej, dwóch lub trzech linii komórkowych: erytroidalna (hemoglobina < 11 g/dl); granulocytowa (bezwzględna liczba neutrofilów < 1,5 G/l); megakariocytowa (liczba płytek < 100 G/l)
2. Wykluczenie innych czynników, które mogą być przyczyną cytopenii lub dysplazji
Kryteria swoiste dla MDS
1. Dysplazja \geq 10% komórek w jednej z następujących linii komórkowych: erytroidalnej, granulocytowej lub megakariocytowej, lub obecność > 15% pierścieniowatych syderoblastów
2. Obecność 5-19% blastów w rozmazie szpiku
3. Typowe zmiany cytogenetyczne
Kryteria dodatkowe (nieobligatoryjne)
1. Nieprawidłowy immuno fenotyp komórek szpiku potwierdzający monoklonalny charakter komórek linii erytroidalnej i/lub granulocytowej
2. Wyraźny brak wzrostu kolonii komórek szpiku i/lub krążących komórek progenitorowych
3. Wyraźny molekularny obraz populacji komórek monoklonalnych potwierdzony w teście HUMARA, profilu genowym lub badaniu mutacji punktowych (np. mutacji RAS)

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

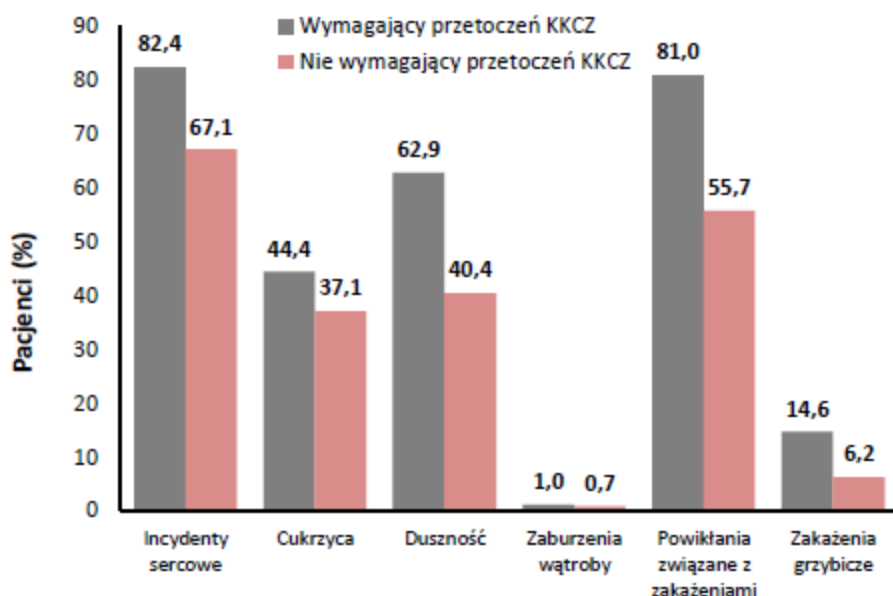
Objawy są niecharakterystyczne i związane z: niedokrwistością, neutropenią (trudne do wyleczenia zakażenia bakteryjne i grzybicze) i małopłytkowością (wybroczyny na skórze i błonach śluzowych, krwawienia). Anemia występuje u około 90% chorych na MDS, małopłytkowość, neutropenia (najczęściej z towarzyszącą niedokrwistością), duopenia i pancytopenia u 50%, a izolowana neutropenia i trombocytopenia u <5% (Dwilewicz-Trojaczek 2020). Bardzo rzadko powiększenie wątroby lub śledziony. U ~30% chorych współistnieją choroby autoimmunologiczne. Zespoły mielodysplastyczne niższego ryzyka (m.in. MDS z jednoliniową dysplazją [MDS-SLD], MDS z wieloliniową dysplazją [MDS-MLD], MDS z obecnością pierścieniowatych syderoblastów [MDS-RS]) mogą na początku przebiegać bezobjawowo. U większości chorych pojawiają się 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). Niezbędne częste przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych prowadzą do odkładania się nadmiernej ilości żelaza w organizmie. U niektórych chorych pojawia się skaza krwotoczna małopłytkowa i zakażenia wskutek neutropenii. Chorzy na wczesnej postaci MDS często umierają z powodu ciężkich zakażeń lub krwawień (Dwilewicz-Trojaczek 2013, Dwilewicz-Trojaczek 2018).

Zgodnie z wynikami polskiego badania rejestrowego ważnym wskaźnikiem słabej prognozy w przebiegu MDS może być hiperferrytynemia > 1000 ng/l. Znaczny wpływ na pogorszenie przeżycia ma również konieczność przetoczeń koncentratów krwinek czerwonych (Waszczuk-Gajda 2016).

W przypadku zaawansowanych postaci MDS niedokrwistość występuje bardzo często, zazwyczaj jest bardziej nasiloną, częściej pojawia się współistniejąca małopłytkowość z objawami skazy krwotocznej oraz neutropenia. Częściej i w krótszym czasie, wynoszącym około kilku miesięcy, dochodzi do transformacji w ostrą białaczkę. Ostra białaczka rozwijająca się wtórnie do MDS jest trudniejsza do wyleczenia niż AML powstała *de novo* (Dwilewicz-Trojaczek 2013, Dwilewicz-Trojaczek 2018).

Pacjenci chorzy na MDS mają wyższe ryzyko wystąpienia chorób współistniejących w porównaniu z populacją ogólną, takich jak zdarzenia sercowe, cukrzyca, duszność czy zakażenia (Goldberg 2010). Zależność od przetoczeń KKCz wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań ze strony układu krążenia oraz zakażeń (Della Porta 2007, Malcovati 2005).

Ryc 1. Choroby współistniejące u chorych na MDS (Goldberg 2010).



Rokowanie w MDS zależy od czynników rokowniczych i zastosowanego leczenia. Większość pacjentów doświadczy progresji choroby w ciągu kilku miesięcy do odpornej ostrej białaczki szpikowej. Mediana przeżycia wynosi od kilku lat do kilku miesięcy, w zależności od typu. Przeszczep komórek macierzystych może być skuteczny - przeżycie wynosi 50% na 3 lata, chociaż starsi pacjenci mają gorsze rokowanie (Kasper 2005). Uzyskanie remisji jest możliwe tylko w przypadku zastosowania inhibitorów metylotransferazy DNA (ang. *DNA methyl transferase inhibitor*, DMTI), lenalidomidu lub chemioterapii. Do całkowitej remisji po chemioterapii dochodzi rzadko, a czas jej trwania jest stosunkowo krótki (mediana 10-12 mies.). Wyleczenie jest możliwe jedynie po przeprowadzeniu allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*, allo-HSCT). Wyjątkiem jest zespół del(5q), w którym zastosowanie lenalidomidu (LEN) u większości chorych prowadzi do uniezależnienia się od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (KKCz), u około połowy pozwala na uzyskanie remisji cytogenetycznej, a mediana czasu trwania odpowiedzi wynosi około 2 lat (PTOK 2020).

Czynniki wpływające na dobre rokowanie w MDS to: młodszy wiek, normalna lub umiarkowanie obniżona liczba neutrofilii i płytek krwi, niskie wartości blastów w szpiku kostnym (< 20%) i brak blastów we krwi, brak pałeczek Auera, syderoblasty pierścieniowate, normalne kariotypy mieszanych kariotypów bez złożonych nieprawidłowości chromosomowych oraz kultury szpiku niebiałaczkowego wzoru wzrostu in vitro.

Czynniki złego rokowania to: zaawansowany wiek, ciężka neutropenia lub małopłytkowość, wysoka liczba blastów w szpiku kostnym (20-29%) lub blasty we krwi, pałeczki Auera, brak syderoblastów pierścieniowatych; nieprawidłowe umiejscowienie prekursorów granulocytów lub niedojrzałe prekursor granulocytów w sekcji szpiku, wszystkie lub większość kariotypów nieprawidłowa, złożone zaburzenia chromosomowe w szpiku kostnym oraz białaczkowy wzór wzrostu kultury szpiku w warunkach in vitro.

Medianę przeżycia w zależności od charakterystyki klinicznej pacjenta oraz czas, w którym u 25% chorych rozwija się AML patrz tabela poniżej. **Mediana przeżycia wśród pacjentów chorych na MDS wzrasta ponad dwukrotnie, gdy ich stężenie hemoglobiny wzrasta od poniżej 8 g/dL do ponad 10 g/dL. Mediana przeżycia jest również większa u chorych z większą liczbą płytek krwi** (Greenberg 2012).

Tab. 8. Mediana przeżycia w zależności od charakterystyki klinicznej pacjenta oraz czas, w którym u 25% chorych rozwija się AML patrz tabela poniżej (Greenberg 2012).

Charakterystyka	Mediana przeżycia, lata	Czas, w którym u 25% chorych rozwija się AML
Cytogenetyka - wynik		
bardzo dobry	5,4	NR
dobry	4,8	9,4
średni	2,7	2,5
zły	1,5	1,7
bardzo zły	0,7	0,7
Blasty w szpiku		
0-2%	5,9	NR
>2% - <5%	4,2	8,5
5%-10%	2,3	2,2
>10%-30%	1,3	1,0
>10%-20%	1,3	0,93
>20%-30%	1,4	1,0
Poziom hemoglobiny, g/dl		
≥10	5,5	9,5
8-<10	2,9	5,5
<8	2,0	2,4
Liczba płytek krwi		
≥100*10 ⁹ /l	5,1	8,7
50*10 ⁹ /l-<100*10 ⁹ /l	2,8	3,1

NR - nie osiągnięto (ang. *not reached*).

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) prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia całkowitego (ang. *overall survival, OS*) osiągnęło 21,1% – odpowiednio 19,2% mężczyzn i 24,8% kobiet – i różniło się znacznie w zależności od podtypu choroby. U pacjentów chorych na MDS 5q- wynosiło 53,7%, natomiast u chorych na MDS z niedokrwistością oporną na leczenie z nadmiarem blastów (RAEB) – 7,9% (Roman 2016, Budziszewska 2017).

Rokowanie zależy od kategorii ryzyka. Mediana czasu przeżycia wynosi od ~6 lat w przypadku małego ryzyka do ~5 mies. w przypadku dużego ryzyka. Po allo-HCT odsetek 5-letnich przeżyć

wolnych od choroby wynosi 40-50%. Azacytydyna (AZA) w grupach pośredniego i dużego ryzyka przedłuża przeżycie o 9-12 mies. (Dwilewicz-Trojaczek 2018). Mediana przeżycia w zależności od ryzyka wg klasyfikacji IPSS, WPSS i R-IPSS patrz odpowiednio Tab. 4, Tab. 5, Tab. 6 w rozdz. 2.2.

Uzyskanie remisji jest możliwe tylko w przypadku zastosowania DMTi, lenalidomidu lub chemioterapii. Wyleczenie jest możliwe jedynie po przeprowadzeniu allo-HSCT. Zastosowanie lenalidomidu w zespole 5q- u większości chorych prowadzi do uniezależnienia się od przetoczeń KKCz, u około połowy pozwala na uzyskanie remisji cytogenetycznej, a mediana czasu trwania odpowiedzi wynosi około 2 lat. Czynniki stymulujące erytropoezę i/lub G-CSF u znacznej części chorych prowadzą do uniezależnienia od przetoczeń KKCz na około 2 lata, co poprawia jakość życia. Zastosowanie azacytydyny wydłuża przeżycie u około 50% leczonych. U około 30% chorych allo-HSCT powoduje wyleczenie, 30% ma nawrót choroby, a 30% umiera z powodów związanych z allo-HSCT (toksyczność leczenia, infekcje, choroba przeszczep przeciw gospodarzowi – ostra lub przewlekła) (P TOK 2020).

Mediana OS u chorych raportowanych kodem MDS wynosiła 30 miesięcy, prawdopodobieństwo 3-letniego OS osiągnęło 45,8%, a 5-letniego OS – 36,1% chorych (Budziszewska 2017).

Pacjenci chorzy na MDS niższego ryzyka (LR-MDS) doświadczają znacznego skrócenia życia w porównaniu do populacji ogólnej zgodnie z wynikami badań przeprowadzonych w krajach europejskich (Niemcy, Francja, Włochy, Hiszpania, Wielka Brytania). Do badania włączono 5000 pacjentów z LR-MDS zdiagnozowanych pomiędzy grudniem 2007 a grudniem 2010 r., a więc w okresie, w którym rekombinowana ludzka erytropoetyna była dostępna jako leczenie w większości krajów Unii Europejskiej (UE). 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).

U chorych z niedokrwistością oporną na leczenie, która stanowi ok. 20-30% chorych na MDS, mediana przeżycia waha się od 2 lat do 5 lat, podczas gdy w przypadku niedokrwistości odpornej na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, która stanowi ok. 10-12% chorych na MDS, około 1% do 2% rozwija się w ostrą białaczkę szpikową (NCI 2019).

W przypadku cytopenii odpornej na leczenie z dysplazją wieloliniową, stanowiącą ok. 24% przypadków MDS, 11% przekształca się w AML. W RCMD-RS, gdzie ponad 15% prekursorów erytroidalnych w szpiku kostnym to syderoblasty pierścieniowate, stanowiącym ok. 15% przypadków MDS, mediana przeżycia całkowitego jest zbliżona do tej w RCMD (NCI 2019).

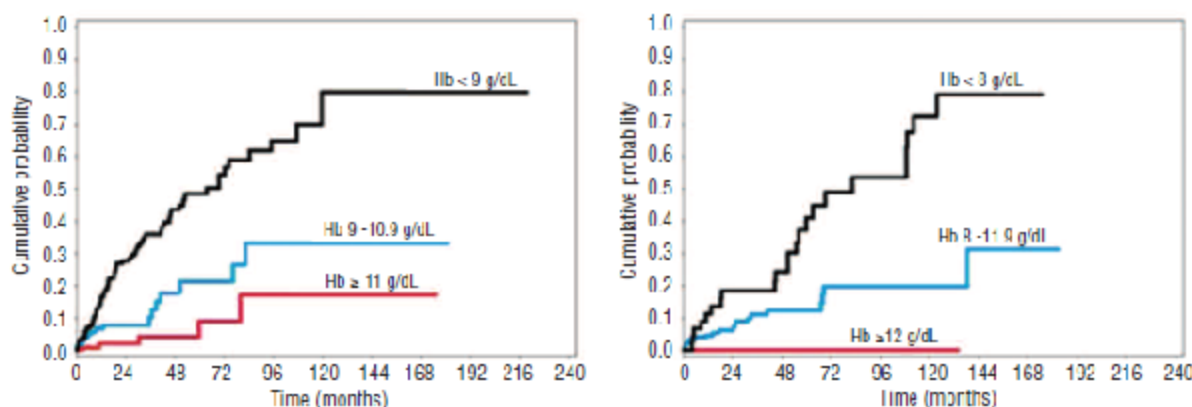
W Kanadzie przeprowadzono badanie rejestrowe mające na celu ustalenie objawów postępu choroby u pacjentów chorych na LR-MDS z RS $\geq 5\%$. Między styczniem 2008 r. a grudniem 2019 r. 191 pacjentów z LR-MDS z RS $\geq 5\%$ zostało włączonych do kanadyjskiego rejestru MDS (MDS-CAN). Mediana czasu od diagnozy do włączenia do rejestru wyniosła 6,2 miesiąca (rozstęp międzykwartylowy [ang. *interquartile range*, IQR] 1,9-19,7 mies.), a mediana czasu obserwacji wyniosła 33,9 miesiąca (IQR 18,8-68,7 mies.). Ogółem 25% [95%CI: 16; 34] pacjentów osiągnęło wyższe ryzyko IPSS-R, 29% [95%CI: 21; 36] miało powikłania sercowo-naczyniowe, u 17% [95%CI: 10; 23] wystąpiła progresja do AML, a 48% [95%CI: 40; 56] zmarło w ciągu 5 lat od diagnozy. Większość (n = 53; 77,9%) znanych przyczyn zgonów była związana z MDS (postęp choroby, AML, krwawienie i infekcja). Wśród zgonów niezwiązanych z MDS

wiodącą przyczyną zgonów były powikłania sercowe ($n = 9$; 13,2%). Około 85% [95%CI: 77; 91] pacjentów rozwinęło ≥ 1 epizod uzależnienia od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych w ciągu 5 lat od włączenia, a średnie obciążenie przetoczeniami wzrosło w tym okresie z 1,1 do 4,8 przetoczeń KKCz na 16 tygodni. U około 60% [95%CI: 50; 68] pacjentów pojawiło się przetadowane żelazem, a 27% [95%CI: 17; 36] otrzymało leki chelatujące żelazo (ang. *iron chelation therapy*, ICT) w ciągu 5 lat obserwacji. Z biegiem czasu populacja ta wykazywała również tendencję do obniżania poziomu hemoglobiny (Hb) i gorszej jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. *health-related quality of life*, HRQoL) (EHA 2020 EP825).

Do czynników predykcyjnych wyników leczenia niedokrwistości u chorych na MDS niższego ryzyka należą: stężenie endogennej erytropoetyny i zapotrzebowanie na przetaczanie KKCz. Najlepszą odpowiedź uzyskują chorzy ze stężeniem erytropoetyny poniżej 500 j/.l oraz wymagający mniej niż 2 j. KKCz/miesiąc (74% odpowiedzi). Natomiast czynniki „przepowiadające” korzyści wynikające z leczenia surowicą antytymocytową \pm cyklosporyną to: wiek poniżej 70 lat, IPSS niskiego lub pośredniego-1 ryzyka według IPSS lub bardzo niskiego, niskiego i pośredniego ryzyka według R-IPSS, szpik hipoplastyczny, obecność HLA-DR15, w szczególności u chorych po 50. roku życia i krótszym uzależnieniem od przetoczeń (PTOK 2020).

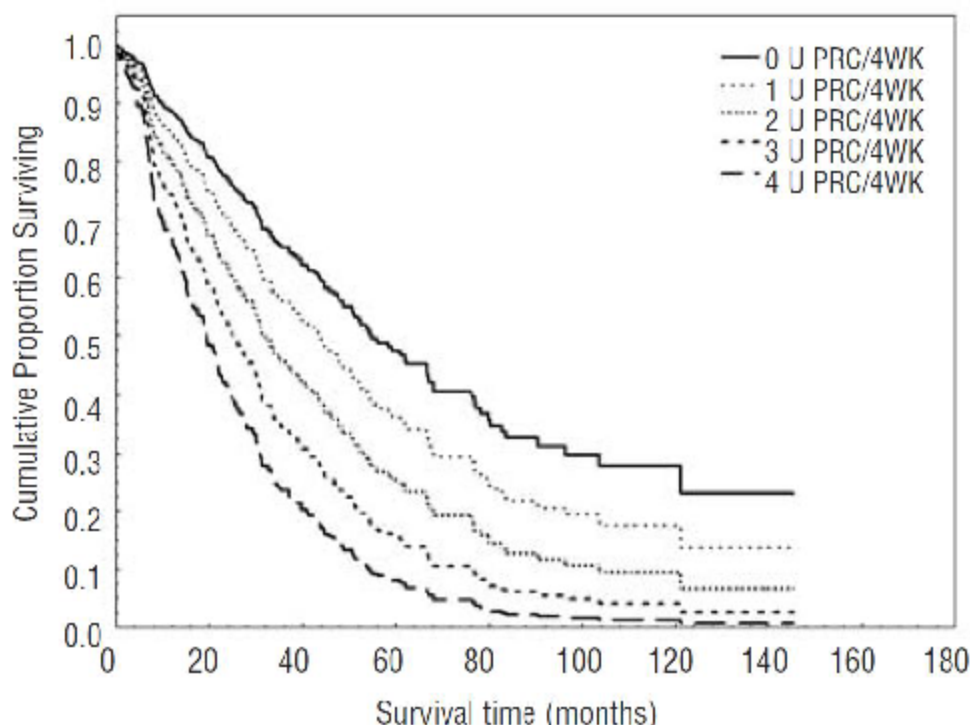
Niedokrwistość zwiększa ryzyko zgonu u pacjentów chorych na MDS (patrz ryc. poniżej; Malcovati 2011).

Ryc 2. Prawdopodobieństwo zgonu nie związanego z białaczką w zależności od stopnia niedokrwistości u pacjentów z MDS – u kobiet (wykres po lewej) i u mężczyzn (wykres po prawej; Malcovati 2011).



Ponadto wykazano, że 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). Ponadto wykazano, że **uzależnienie od przetoczeń wiąże się ze znacznie wyższym ryzykiem zgonu i hospitalizacji konkretnie w grupie chorych na MDS-RS** (EHA 2020 EP827, ASH 2019). Przetoczenia związane są z występowaniem reakcji poprzetoczeniowych (Pogłód 2018, Pogłód 2018b).

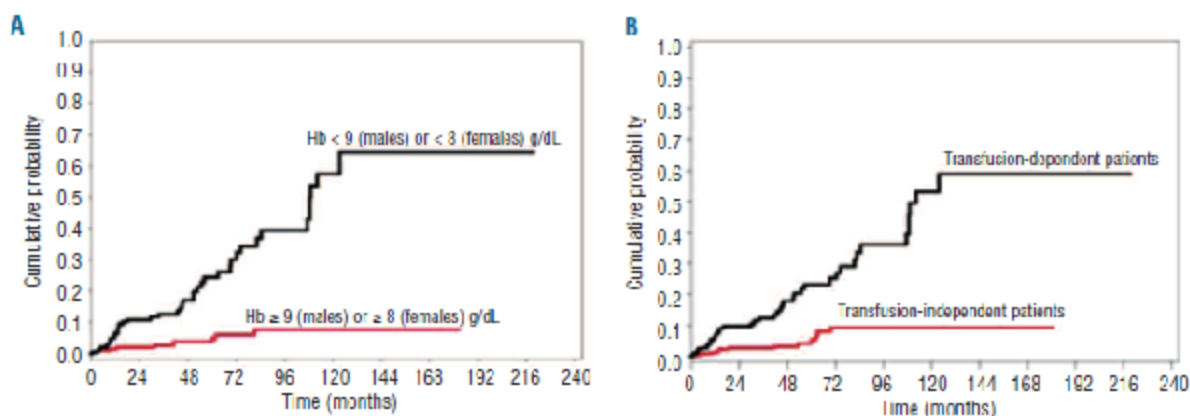
Ryc 3. Przeżycie pacjenta chorego na MDS według nasilenia obciążenia przetoczeniami KKCz (Malcovati 2006).



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

Poziom niedokrwistości i zależność od przetoczeń wpływają również na prawdopodobieństwo rozwoju chorób serca i zgonu (patrz ryc. poniżej; Malcovati 2011).

Ryc 4. Związek między ciężką a niemą chorobą serca u pacjentów z MDS: A Prawdopodobieństwo rozwoju chorób serca i zgonu w zależności od stopnia niedokrwistości, B Prawdopodobieństwo rozwoju chorób serca i zgonu w zależności od transfuzji (Malcovati 2011).

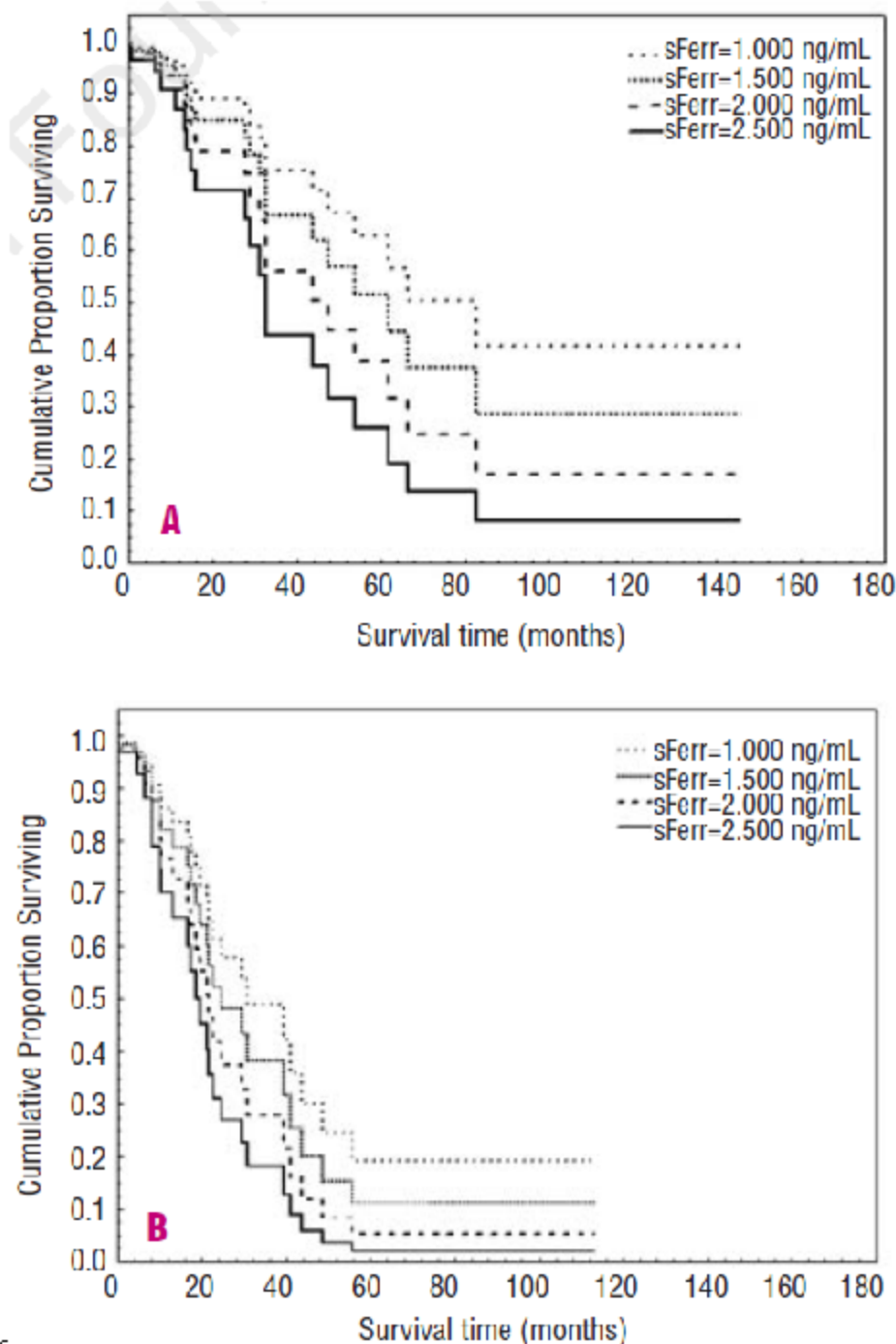


Uzależnienie od przetoczeń KKCz prowadzi do wzrostu zawartości żelaza w organizmie (przeładowania żelazem; Porter 2007).

Wysokie poziomy ferrytyny w surowicy mają negatywny wpływ na przeżycie - nawet przy względnie niskich progach ferrytyna w surowicy ma znaczący negatywny wpływ na przeżycie

(Pileggi 2017). Wzrost poziomu ferrytyny w surowicy wpływa na wzrost ryzyka zgonu, tj. zmniejszenie przeżycia (Malcovati 2011, Malcovati 2006).

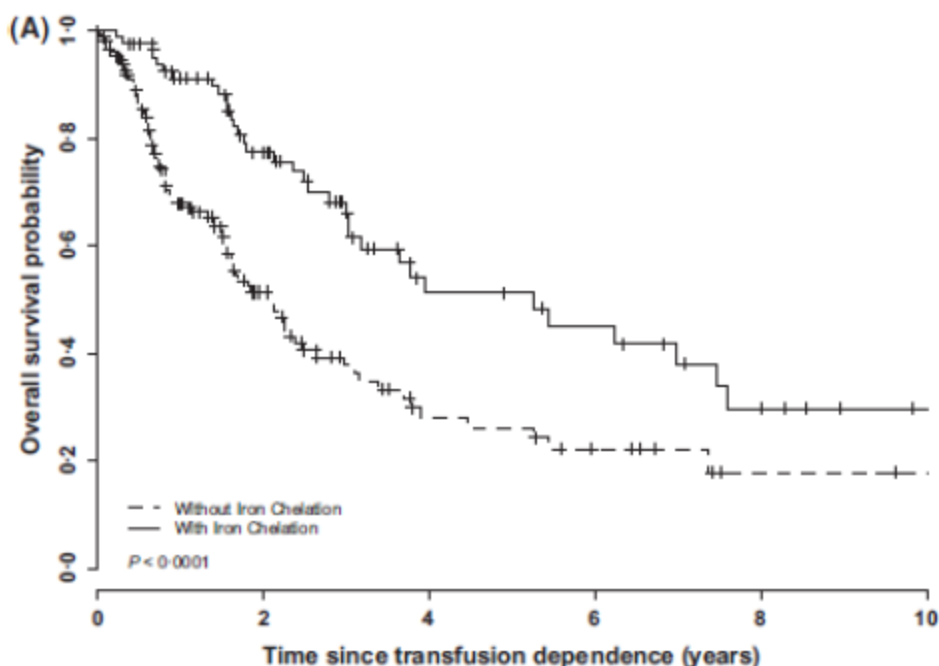
Ryc 5. Przeżycie chorych na MDS zależnych od przetoczeń według przeciążenia żelazem (poziomu ferrytyny w surowicy, sFerr) (Malcovati 2006).



Przetadowanie żelazem może prowadzić do powikłań, uszkodzenia wielu narządów i pogorszenia przeżycia chorych (Ginzburg 2011, Cappellini 2014, Dwilewicz-Trojaczek 2020). Dlatego też u chorych, którzy otrzymali ponad 20 j. KKCz lub stężenie ferrytyny jest u nich wyższe niż 1000 µg/l, należy rozpocząć leczenie chelatujące żelazo (Dwilewicz-Trojaczek

2017). Badania wykazały wpływ terapii chelatującej na całkowite przeżycie pacjentów z LR MDS zależnych od transfuzji, mediana czasu OS od czasu zależności od transfuzji jest dłuższa u pacjentów otrzymujących leczenie chelatujące (5,2 roku vs 2,1 roku, $p < 0,001$; Leitch 2017).

Ryc. 6. Całkowite przeżycie w przypadku uzależnienia od transfuzji koncentratu krwinek czerwonych po zastosowaniu chelatacji żelaza u pacjentów z MDS (Leitch 2017).



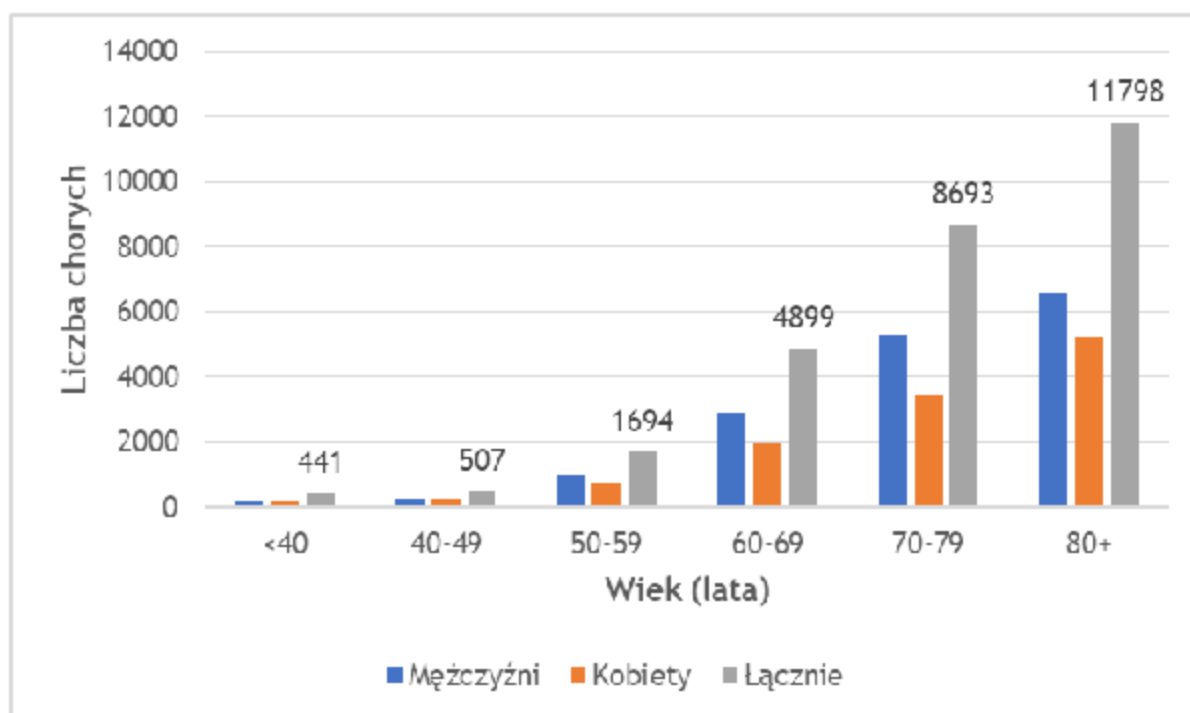
W Polsce jednakże leczenie przetładowania żelazem nie jest refundowane, a ogólnodostępny preparat to deferoksamina podawana w formie wlewu (może spowodować niedociśnienie tętnicze i wstrząs), w związku z czym leczenie to nie jest praktycznie stosowane. U chorych dochodzi zatem do niebezpiecznego stanu przetładowania żelazem.

2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

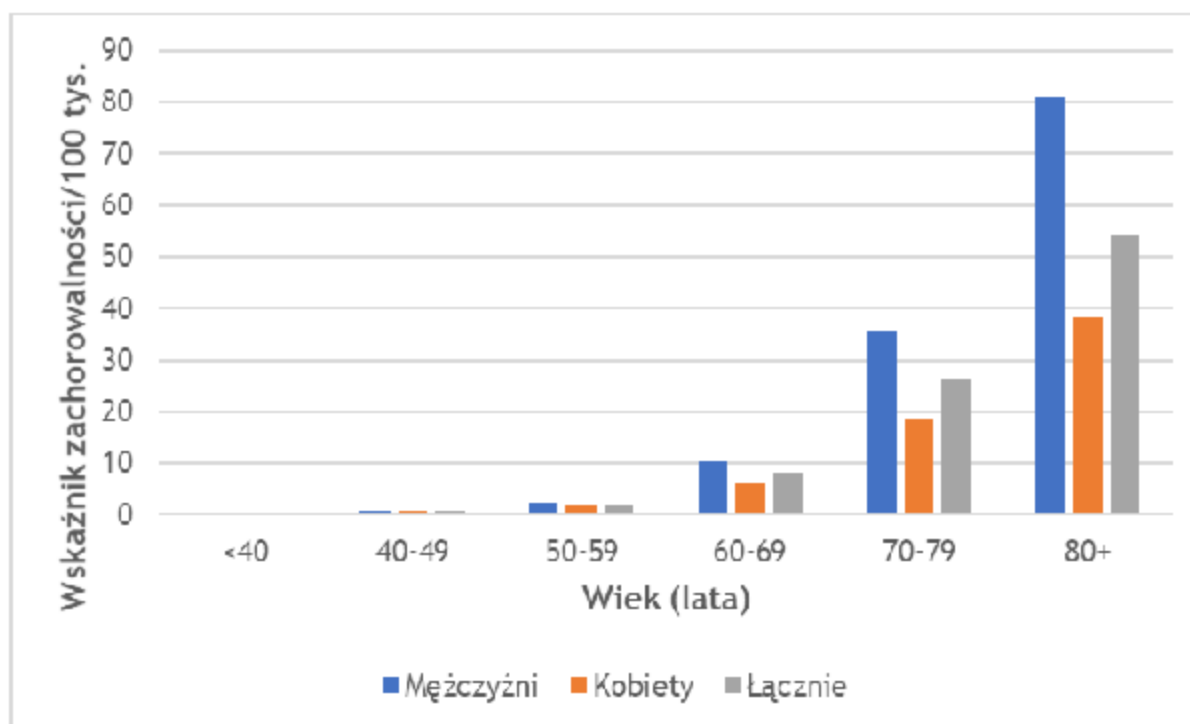
Epidemiologia

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 GUID-TA10508).

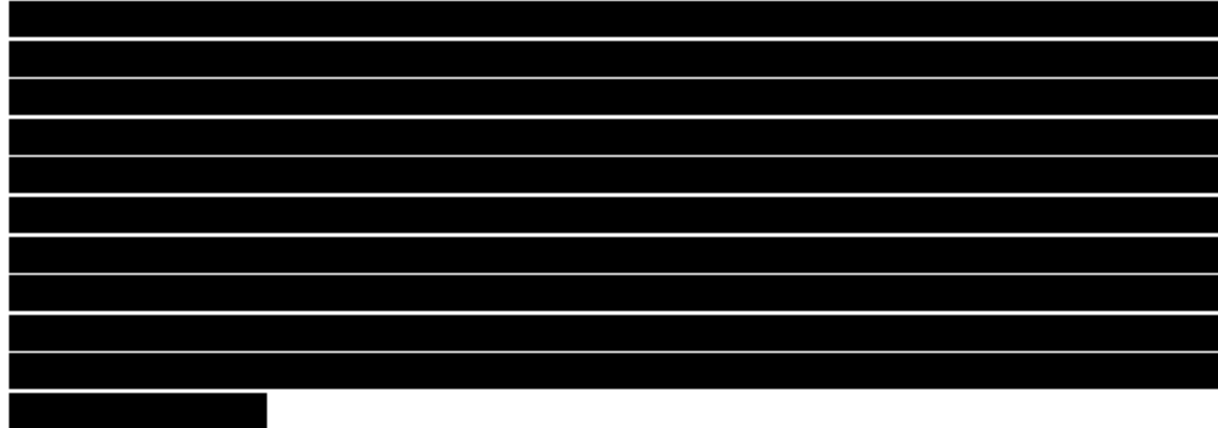
Zgodnie z analizą największego europejskiego badania HAEMACARE, w którym raportowano dane dotyczące częstości występowania chorób z 44 europejskich rejestrów chorób nowotworowych w latach 2000-2002, surowy współczynnik zapadalności na wszystkie rodzaje MDS wyniósł 1,82/100 tys./rok, odpowiednio 2,03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

Obciążenie chorobą

Na obciążenia związane z MDS składają się:

- Niedokrwistość oporna na leczenie wynikająca z nieefektywnej hemopoety (prowadzi do zwiększonej zachorowalności na choroby układu krążenia, cukrzycę i choroby nerek, oraz zwiększonej śmiertelności i częstości hospitalizacji) (Oliva 2011).
- Zwiększone ryzyko infekcji i krwawień, jako konsekwencja cytopenii. Zakażenia mogą oznaczać zwiększoną zachorowalność i śmiertelność (pacjenci mogą być bardziej podatni na infekcje bakteryjne zagrażające życiu) (List 2004).
- Progresja choroby do ostrej białaczki szpikowej, która związana jest z bardzo złym rokowaniem. Ryzyko progresji MDS do ostrej białaczki szpikowej jest zróżnicowane i zależy m.in. od grupy ryzyka. Szacuje się, że progresja do AML występuje u 8-12% chorych z grupy niższego ryzyka i u 41,1-75% chorych z grupy ryzyka wyższego (Shimazaki 2002).

Niedokrwistość - jest najczęstszą cytopenią występującą w zespołach mielodysplastycznych, stwierdza się ją u około 90% chorych. Stopień nasilenia anemii jest różny, od łagodnego po zagrażający życiu. Znaczna część osób wymaga przetaczania koncentratu krwinek czerwonych już w czasie stawiania rozpoznania. Według Polskiego Rejestru dotyczy to 44% chorych, a u 40% konieczne jest przetaczanie > 2 j./miesiąc, inni autorzy podają, że przetoczeń KKCz w czasie stawiania rozpoznania wymaga 29-32% chorych (Dwilewicz-Trojaczek 2020).

Niedokrwistość upośledza funkcję tkanek i narządów. Do najczęstszych objawów wynikających z niedokrwistości należą: objawy ze strony serca, takie jak duszność wysiłkowa, tachykardia, niewydolność serca; objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego: osłabienie, zmęczenie, zawroty głowy, osłabienie funkcji poznawczych, depresja. Inne objawy to: mdłości, anoreksja, spadek ciepłoty ciała, bledność powłok i błon śluzowych, zaburzenia miesiączkowania, osłabienie lub utrata libido (Blohmer 2005, Dwilewicz-Trojaczek 2020). Pogarsza się jakość życia chorych: obniża się zdolność do pracy, dochodzi do zaprzestania pracy zarobkowej, pogarszają się relacje z rodziną i przyjaciółmi. Chorzy mogą wymagać opieki osób trzecich. Zwiększa się ich kontakt ze służbą zdrowia, jeśli wymagają przetoczeń krwi (uzależnienie od przetoczeń) (Vogelzang 1997, Dwilewicz-Trojaczek 2020). Anemia zwiększa ryzyko zgonu niewynikającego z transformacji w ostrą białaczkę szpikową lub związanego ze śmiercią sercową ($p < 0,001$). Niedokrwistość jest złym czynnikiem prognostycznym w MDS. W rejestrze WPSS (Malcovati 2007, Dwilewicz-Trojaczek 2020) niedokrwistość pogarsza rokowanie. W IPSS-R niedokrwistość i stopień jej nasilenia należą do czynników ryzyka transformacji w AML i ryzyka zgonu (Greenberg 2012, Dwilewicz-Trojaczek 2020).

Niedokrwistość prowadzi do zależności od przetoczeń KKCz. Przetoczenia KKCz zwiększają znaczną ilość czasu, jaką pacjenci chorzy na MDS muszą spędzać odwiedzając szpitale lub lekarzy (Goldberg 2012). W badaniu ankietowym wykazano, że wśród pacjentów, którzy mieli przetoczenia KKCz, przeważająca część odpowiedziała, że wybraliby leczenie farmakologiczne, które tymczasowo pogarszałoby ich samopoczucie, jeśli pozwoliłoby im to zatrzymać lub zmniejszyć przetoczenia krwi (Sekeres 2011).

Uzależnienie od przetoczeń KKCz jest najczęstszą przyczyną wzrostu zawartości żelaza w organizmie (przeładowania żelazem) u chorych na MDS. Jedna jednostka KKCz zawiera 200-250 mg żelaza (Porter 2007, Dwilewicz-Trojaczek 2020). Chorzy uzależnieni od przetoczeń mogą otrzymać 0,4-0,5 mg/kg c.c./dobę (ok. 1,0 g/miesiąc), podczas gdy w warunkach fizjologicznych wchłania się 1,0-1,5 mg żelaza/dobę i tyleż żelaza wydalą się z organizmu. Chorzy otrzymujący przetoczenia KKCz nie mogą wydaląc nadmiaru żelaza, dochodzi do przeładowania żelazem. Żelazo zwiększa wytwarzanie reaktywnych wolnych rodników hydroksylowych (stres oksydacyjny). Dochodzi do uszkodzenia DNA, białek, lipidów (uszkodzenie błon komórkowych) i organelli komórkowych, wreszcie do śmierci komórek. Przeładowanie żelazem ma istotny niekorzystny wpływ na chorobowość i umieralność. Śmiertelność jest istotnie wyższa u chorych: zależnych od przetoczeń ($p < 0,0001$); jeśli stężenie ferrytyny w surowicy > 1000 ug/l ($p < 0,0001$); przetoczenia KKCz > 20 j. Dochodzi do uszkodzenia serca, wątroby, narządów wydzielania wewnętrznego (niedoczynność tarczycy, niedoczynność przysadki - zaburzenia wzrostu, jąder - niepłodność), trzustki (cukrzyca), stawów, hematopoezy, naczyń krwionośnych, zaburzeń odporności, pogorszeniu ulegają wyniki allotransplantacji komórek krwiotwórczych. U chorych na zespoły mielodysplastyczne z przeładowaniem żelazem częściej niż u osób bez przeładowania żelazem występują powikłania sercowe, cukrzyca, duszność, infekcje i infekcje grzybicze (Dwilewicz-Trojaczek 2020).

Zgodnie z danymi Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) na temat absencji chorobowej w 2019 r. z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS według jednostek chorobowych w 2019 r. liczba dni absencji chorobowej i liczba zaświadczeń lekarskich dla jednostki chorobowej D46 (zespoły mielodysplastyczne) wyniosły odpowiednio: 13 360 dni (0,01% ogółu liczby dni absencji chorobowej) i 793 zaświadczenia (0,004% ogółu liczby zaświadczeń lekarskich z powodu wszystkich jednostek chorobowych - kody A00-Z99) (ZUS).

MDS ma wpływ na jakość życia pacjentów ze względu na wyniszczające objawy, takie jak zmęczenie i duszność, schematy leczenia obejmujące hospitalizacje związane z wlewami dożylnymi leków i przetoczeniami krwi, oraz powikłania, takie jak ciężkie infekcje (Edlin 2009).

Zgodnie z wynikami porównania jakości życia zależnej od zdrowia (HRQoL) wśród pacjentów chorych na MDS o stopniu ryzyka niskim lub pośrednim-1 wg IPSS w porównaniu do ogólnej populacji europejskiej, pacjenci chorzy na MDS zgłaszają istotnie statystycznie więcej problemów z mobilnością, wykonywaniem zwykłych czynności i zdrowiem psychicznym (Stauder 2018).

2.6 Leczenie

Celem leczenia zespołów mielodysplastycznych jest: wyleczenie, wydłużenie przeżycia lub poprawa jakości życia, kontrola objawów związanych z cytopenią krwi obwodowej i zmniejszenie odsetka chorych z progresją do ostrej białaczki szpikowej (Dwilewicz-Trojaczek 2018). Uwzględniając podział chorych na grupy ryzyka celem leczenia chorych z grupy niższego ryzyka jest uzyskanie niezależności od przetoczeń KKCz, poprawy hematologicznej (odpowiedź erytroidalna) i poprawa jakości życia, podczas gdy celem leczenia chorych z grupy wyższego ryzyka są wyleczenie lub wydłużenie przeżycia (zmiana przebiegu naturalnego choroby) oraz poprawa jakości życia (PTOK 2020, NCCN 2021).

Metoda leczenia zależy od stanu sprawności, wieku chorego i chorób współistniejących oraz od kategorii ryzyka wg klasyfikacji IPSS, WPSS i najczęściej stosowanej IPSS-R. Biorą one pod uwagę odsetek blastów w szpiku, zmiany cytogenetyczne oraz liczbę i głębokość cytopenii (Dwilewicz-Trojaczek 2018). Chorzy z grupy niższego ryzyka z bezobjawową cytopenią (cytopeniami), bez pojawienia się blastów we krwi obwodowej i bez niekorzystnych zmian cytogenetycznych wymagają jedynie obserwacji. Narastająca cytopenia, pojawienie się blastów we krwi obwodowej lub wzrost ich odsetka w szpiku oraz ewolucja cytogenetyczna są wskazaniem do rozpoczęcia terapii. Wszyscy chorzy powinni otrzymywać leczenie wspomagające w zależności od potrzeb (PTOK 2020).

Stosowanie luspaterceptu jest rekomendowane zarówno w polskich wytycznych PTOK 2020 jak i w wytycznych europejskich ESMO z 2020 r. - luspatercept zalecany jest po niepowodzeniu leczenia ESA u chorych z MDS-RS zależnych od przetoczeń [I, A, tj. najwyższy poziom dowodów i największa siła rekomendacji].

Poniżej przedstawiono zalecenia leczenia wg najnowszych zaleceń Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK).

Leczenie chorych na MDS z grupy niższego ryzyka

Postępowanie w niedokrwistości

Zastosowanie ESA w leczeniu objawowej niedokrwistości zaleca się szczególnie u pacjentów ze stężeniem endogennej EPO (≤ 500 mjm./ml) i zapotrzebowaniem na KKCz poniżej 2 j./miesiąc (75% odpowiedzi). W każdym przypadku należy ocenić stężenie żelaza, kwasu foliowego oraz witaminy B12 i w miarę możliwości skorygować ich niedobór. Odpowiedź erytroidalna występuje zwykle w ciągu 6-8 tygodni leczenia. Zalecane dawki: rHuEPO – 40-60 tys. j./l/tydzień przez 8 tygodni, przy braku odpowiedzi zwiększenie dawki do 60-80 tys. j./l/tydzień przez kolejne 4 tygodnie; darbepoetyna alfa – 500 μ g s.c. co 3 tygodnie, przy braku odpowiedzi po 2 miesiącach zalecana dawka to 500 μ g s.c. co 2 tygodnie. Rekomendacja dla erytropoetyny to A, IB, natomiast rekomendacja dla darbepoetyny w połączeniu z czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) to B, IIA. Brak odpowiedzi na leczenie ESA może być wskazaniem do jej łącznego zastosowania z G-CSF (30 mln j. s.c. 1-3 razy w tygodniu). W MDS-RS zaleca się rozpoczynanie leczenia kombinacją ESA i G-CSF. Docelowe stężenie hemoglobiny to wartości nieprzekraczające 12 g/dl, odpowiedź uzyskuje się u 30-60% chorych, czas odpowiedzi wynosi około 24 miesiące. W przypadku braku odpowiedzi po kolejnych 2 miesiącach od zwiększenia dawki ESA \pm G-CSF należy zakończyć leczenie. Stosowanie ESA w leczeniu niedokrwistości w MDS nie skraca przeżycia, co obserwowano w guzach litych. W retrospektywnych badaniach skandynawskich i w badaniu francuskim wykazano wydłużenie przeżycia i poprawę jakości życia. U chorych na zespół 5q- odpowiedź na ESA jest gorsza niż w innych zespołach MDS. U chorych na MDS niższego ryzyka, u których nie ma odpowiedzi na leczenie, należy rozważyć zastosowanie azacytydyny, decytabiny lenalidomidu lub **luspaterceptu**. W przypadku chorych, u których nie uzyskuje się odpowiedzi na tę terapię, należy rozważyć udział w badaniu klinicznym, a w przypadku głębokiej cytopenii opomej na leczenie – allo-HSCT (PTOK 2020).

Leczenie niedokrwistości u chorych na zespoły mielo dysplastyczne ma istotny wpływ na przeżycie i jakość życia chorych. Przetoczenia KKCz powodują przemijającą poprawę stanu zdrowia, niosą ze sobą ryzyko przedawkowania żelazem. Ważne jest leczenie niedokrwistości, aby zmniejszyć stopień jej nasilenia; najlepiej, aby zmniejszyć

zapotrzebowanie na przetoczenia KKCz lub doprowadzić do uniezależnienia od przetoczeń (Dwilewicz-Trojaczek 2020).

Postępowanie w granulocytopenii

Leczenie rekombinowanym G-CSF lub GM-CSF należy rozważyć u chorych z neutropenią oraz nawracającymi lub opornymi na leczenie zakażeniami bakteryjnymi. Nie zaleca się przedłużonego leczenia za pomocą G-CSF (PTOK 2020).

Postępowanie w małopłytkowości

Obecnie nie ma rekomendacji odnoszącej się do stosowania czynników stymulujących trombopoezę (romiplostim, trombopag) u chorych na MDS z towarzyszącą trombocytopenią. Po zastosowaniu tych leków opisywano przemieszczający wzrost odsetka blastów w szpiku. Ostatnio podano, że czas przeżycia chorych leczonych romiplostimem jest podobny jak u chorych otrzymujących placebo w przypadku małopłytkowości towarzyszącej MDS niższego ryzyka. Zależnie od liczby płytek krwi i objawów skazy krwotocznej zaleca się przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych (kkp). Kwas traneksamowy 3-4 razy dziennie w dawce 500-1000 mg można zastosować u chorych z objawami krwawienia (rekomendacja CIV) (PTOK 2020).

Niewielki odsetek chorych może odnieść korzyść z leczenia immunosupresyjnego. Dotyczy to chorych w wieku poniżej 70 lat i nosicieli HLA-DR15+ oraz MDS przebiegającego z obecnością klonu komórek nocnej napadowej hemoglobinurii i/lub hipoplastycznej postaci MDS, którzy wymagali przetoczeń KKCz poniżej 6 miesięcy. Leczenie immunosupresyjne obejmuje podawanie globuliny antytymocytowej (40 mg/d. i.v. przez kolejne 4 dni) z cyklosporyną lub bez niej lub samej cyklosporyny. W przypadku osób, u których nie udało się uzyskać odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne, należy rozważyć terapię lekami demetylującymi lub udział w badaniu klinicznym (PTOK 2020).

Postępowanie w zespole 5q-

U chorych z delecją 5q, bez dodatkowych nieprawidłowości chromosomowych lub wzrostu blastów powyżej 5% (klasyfikacja WHO z 2016 r. pozwala na rozpoznanie MDS związanego z izolowaną delecją chromosomu 5q z jedną dodatkową zmianą cytogenetyczną, z wyjątkiem zmian dotyczących chromosomu 7), wymagających przetoczeń KKCz, wskazana jest terapia lekiem immunomodulującym – lenalidomidem (rekomendacja A, IB). Lek stosuje się w dawce 10 mg/dobę przez kolejne 21 dni, z 7 dniami przerwy (cykl 28 dni), cykle należy powtarzać. Do odpowiedzi erytroidalnej dochodzi u 56% pacjentów, odpowiedź cytogenetyczna występuje u 50%. Mutacja TP53 zwiększa ryzyko transformacji w AML; u tych chorych należy rozważyć alternatywny w stosunku do lenalidomidu sposób leczenia. Do terapii lenalidomidem kwalifikują się również chorzy na inne typy MDS niższego ryzyka (non-del 5q), z objawową niedokrwistością, którzy nie odpowiedzieli na inny rodzaj leczenia (np. ESA). U chorych, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie tymi metodami, należy rozważyć udział w badaniu klinicznym lub allo-HSCT (PTOK 2020).

Leczenie chorych na MDS z grupy wyższego ryzyka

Rodzaj leczenia zależy od tego, czy chorzy mogą być kandydatami do intensywnej chemioterapii i allo-HSCT, czyli od wieku i stanu ogólnego, obecności chorób towarzyszących,

dostępności odpowiedniego dawcy krwiotwórczych komórek macierzystych i osobistych preferencji pacjenta dotyczących leczenia (PTOK 2020).

Przeszczepianie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych

Zaleca się przeszczepienie komórek krwiotwórczych od dawcy spokrewnionego, chociaż obecnie podobne wyniki uzyskuje się, przeszczepiając komórki macierzyste od HLA zgodnego dawcy niespokrewnionego. Przy kwalifikacji do tej metody leczenia należy uwzględnić czynniki ryzyka zgonu związane z leczeniem, do których należą: starszy wiek chorego, zaawansowane stadium choroby, MDS związany z wcześniejszym leczeniem, suboptymalny dobór dawcy niespokrewnionego, choroby współistniejące. Z kolei do czynników ryzyka nawrotu choroby należą: starszy wiek chorego, zaawansowane stadium choroby, złe ryzyko cytogenetyczne, czas trwania choroby, nasilone zwłóknienie szpiku, mutacje somatyczne, takie jak: ASXL1, RUNX1, TP53. U młodszych chorych z odsetkiem blastów w szpiku powyżej 10%, bez niekorzystnych zmian cytogenetycznych zaleca się przeprowadzenie intensywnej chemioterapii przed allo-HSCT (arabinozyd cytozyny 100-200 mg/m² przez 5-7 dni + daunorubicyna 45-60 mg/m² przez 2-3 dni we wlewach dożylnych). Chorzy starsi lub z niekorzystnymi zmianami cytogenetycznymi mogą odnieść korzyść z leczenia azacytydyną. Leki te stosuje się w celu redukcji masy komórek nowotworowych. Brakuje wskazań do leczenia przed allo-HSCT u chorych z odsetkiem blastów poniżej 10%. Kondycjonowanie mieloablacyjne stosuje się u młodych pacjentów, podczas gdy allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem preferuje się u osób w starszym wieku. U chorych z grup ryzyka pośredniego-2 i wysokiego według IPSS poniżej 65.-70. roku życia allo-HSCT powinno być wykonywane w możliwie krótkim czasie od rozpoznania MDS, zaś w przypadku chorych z grup mniejszego ryzyka korzystne może być odroczenie transplantacji na kilka lat, do czasu progresji choroby. Przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych to jedyna metoda prowadząca do wyleczenia (rekomenacja dla allo-HSCT B, IIB) (PTOK 2020).

Intensywna chemioterapia (arabinozyd cytozyny + antybiotyk antracyklinowy, np. daunorubicyna) ma zastosowanie także u chorych z grupy wyższego ryzyka, jeśli nie są oni kandydatami do allo-HSCT. Prowadzi to do remisji całkowitej u 40-60% chorych, lecz odpowiedź jest krótka. Jedynie około 10% chorych żyje ponad rok. Małe dawki arabinozydu cytozyny nie wydłużają czasu przeżycia (PTOK 2020).

Leki demetylujące

Starsi chorzy, którzy nie są kandydatami do allo-HSCT, mogą odnieść korzyść z terapii lekami demetylującymi, które są inhibitorami metylotransferazy (DMTI). Są to 5-azacytydyna (Aza-C) oraz decytabina (5-aza-2'-deoksycytydyna). Decytabina nie wydłuża przeżycia. Zaleca się stosowanie azacytydyny (przedłuża przeżycie). Przeciętny czas do uzyskania odpowiedzi wynosi 3-6 cykli. Azacytydynę stosuje się w dawce 75 mg/m²/dobę s.c. przez kolejnych 7 dni; należy zastosować 21 dni przerwy (rekomenacja A, IB). Uzyskanie odpowiedzi całkowitej, częściowej lub hematologicznej wydłuża przeżycie całkowite, wydłuża czas do progresji w AML i zmniejsza częstość progresji. Dane te w dużej mierze wskazują, że u osób, które uzyskały odpowiedź na leczenie, dochodzi do zmiany naturalnego przebiegu choroby. Azacytydyna ma zastosowanie w leczeniu chorych na MDS z grupy pośredniego 2 i wysokiego ryzyka, AML z odsetkiem blastów 20-30% i powyżej 30% blastów i chorych na przewlekłą

białaczkę mielomonocytową, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii i allo-HSCT. Nie wykazano zwiększonej toksyczności leku u osób powyżej 75. roku życia. Przerwanie leczenia na przykład z powodu działań niepożądanych u większości chorych szybko prowadzi do progresji. Najlepsze wyniki uzyskują wówczas chorzy, u których wykonano allo-HSCT (PTOK 2020).

Choroba oporna i nawrotowa

Chorzy na zespoły niższego ryzyka uzależnieni od przetoczeń KKCz oporni na ESA powinni być kierowani do allo-HSCT (spełniający warunki). Dotyczy to także chorych, u których doszło do powrotu konieczności przetoczeń KKCz lub doszło do progresji choroby w czasie leczenia ESA. Chorzy na zespoły niższego ryzyka z zagrażającą życiu małopłytkowością lub neutropenią (agranulocytoza) również są kandydatami do allo-HSCT. Chorzy na MDS z grupy niższego ryzyka z pierwotną lub wtórną opornością na ESA oraz z małopłytkowością i neutropenią również są kandydatami do badań klinicznych. Zależnie od wskazań stosuje się przetoczenia KKCz i/lub kkp, leczenie przeciwbakteryjne i/lub przeciwgrzybicze ± G-CSF. Nasiloną objawową niedokrwistość stanowi wskazanie do przetaczania ubogoleukocytarnych KKCz. Przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych zaleca się chorym z liczbą płytek krwi poniżej 10 G/l lub przy liczbie płytek krwi powyżej 10 G/l z towarzyszącymi objawami skazy krwotocznej. Jeśli pacjent jest potencjalnym kandydatem do allo-HSCT, zaleca się rozważenie zastosowania preparatów napromienianych. W przypadku krwawień opornych na przetaczanie płytek krwi lub ciężkiej trombocytopenii można rozważyć podanie kwasu traneksamowego lub innych leków o działaniu antyfibrynolitycznym (PTOK 2020).

Chelatory żelaza stosuje się u chorych z przetadowaniem żelazem. Są to chorzy z grupy niższego ryzyka, którzy otrzymali więcej niż 20 j. KKCz, w czasie dłuższym niż rok, a stężenie ferrytyny wynosi powyżej 1000 ng/ml. Leczenie to powinno być rozważone u chorych z grupy wyższego ryzyka, którzy są kandydatami do allo-HSCT lub odpowiadają na leczenie (np. na leki demetylujące). Zalecana jest deferoksamina w dawce 30-40 mg/kg mc./dobę w 12-godzinny wlewie podskórnym (pompa) przez co najmniej 5 dni w tygodniu długotrwale lub deferazyroks w dawce jednorazowej 20-30 mg/kg mc./dobę p.o. przewlekle (PTOK 2020).

Chorzy z grupy wyższego ryzyka, których poddano allo-HSCT i doszło do nawrotu MDS, mogą być kandydatami do leczenia azacytydyną, wyniki nie są jednak zadowalające. Lepsze wyniki uzyskuje się, gdy azacytydyna jest stosowana w leczeniu podtrzymującym lub wyprzedzającym po allo-HSCT (brak rekomendacji). Stosuje się również azacytydynę z infuzją limfocytów dawcy. Chorzy leczeni azacytydyną, u których doszło do nawrotu choroby, mogą być kandydatami do podania decytabiny lub skierowani do udziału w badaniach klinicznych. Najlepsze wyniki osiągnięto po allo-HSCT. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie zawsze są wskazania do przetoczeń KKCz, kkp i leczenia zakażeń (PTOK 2020).

Obserwacja po leczeniu

U chorych z grupy niższego ryzyka według IPSS z niedokrwistością (zarówno leczonych ESA, jak i pozostających pod obserwacją) musi być wykonane badanie morfologii krwi obwodowej z oceną rozmazu w mikroskopie świetlnym. Nasilenie cytopenii lub pojawienie się blastów i/lub promielocytów jest wskazaniem do badania szpiku (progresja). Leczenie azacytydyną prowadzi się do progresji lub wystąpienia nasilonych działań niepożądanych. Po wycofaniu się z leczenia obowiązują zalecenia jak w chorobie opornej lub nawrotowej. U chorych

poddanych procedurze allo-HSCT postępowanie jest takie samo jak u chorych po allo-HSCT przeprowadzonym z innych powodów (PTOK 2020).

2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dn. 19.04.2021 r. Poszukiwano wytycznych leczenia MDS w bazie danych PubMed, na stronie towarzystw hematoonkologicznych i onkologicznych oraz poprzez wyszukiwarkę internetową google. Poniżej zestawiono odnalezione wytyczne praktyki klinicznej:

- **Wytyczne polskie**
 - PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; dostępne wytyczne z 2020 r.),
 - IHiT (Instytut Hematologii i Transfuzjologii, dostępne wytyczne z 2010 r.);
 - zalecenia ekspertów polskich z 2010 r.;
- **Wytyczne zagraniczne**
 - NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*; dostępne wytyczne z 2021 r.),
 - ASCO (*American Society of Clinical Oncology*; brak dedykowanych wytycznych),
 - NCI (*National Cancer Institute*; dostępne wytyczne zaktualizowane w 2019 r.),
 - ESMO (*European Society for Medical Oncology*; dostępne wytyczne z 2020 r.),
 - EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*; brak dedykowanych wytycznych),
 - ELN (*European LeukemiaNet*; dostępne wytyczne z 2013 r. i algorytm terapeutyczny z 2014 r.).
 - NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*; dostępne ścieżki terapeutyczne z 2020 r.),
 - BCSH (*British Committee for Standards in Haematology*; dostępne wytyczne z 2013 r.),
 - wytyczne londyńskich towarzystw naukowych (*Pan London Haemato Oncology: RM Partners [tj. West London Cancer Alliance], North Central and North East Cancer Alliance, South East London Cancer Alliance*; dostępne wytyczne z 2020 r.),
 - wytyczne NMDS z krajów nordyckich (*Nordic MDS Group*; dostępna 9-ta aktualizacja wytycznych z 2019 r.),
 - wytyczne belgijskie (*Belgian Haematological Society, BHS*; dostępne wytyczne z 2013 r. i aktualizacja dla MDS niższego ryzyka z 2018 r.),
 - wytyczne włoskich towarzystw naukowych (dostępne wytyczne *Italian Society of Haematology (SIE), Società Italiana di Ematologia Sperimentale (SIES) i Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO)* z 2010 r.).

Wyniki badania MEDALIST wskazujące na skuteczność LUS u chorych na MDS-RS (wg kryteriów WHO) ryzyka bardzo niskiego, niskiego lub pośredniego (wg R-IPSS), wymagających przetoczeń KKCz, z chorobą opomą lub na ESA lub z małym prawdopodobieństwem odpowiedzi na ESA, opublikowano w *New England Journal of Medicine* **9-go stycznia 2020 roku**.

3-go kwietnia 2020 roku FDA zatwierdziło LUS w leczeniu niedokrwistości, w której leczenie czynnikiem stymulującym erytropoezę jest nieskuteczne, wymagającej przetoczeń 2 lub więcej jednostek KKCz w ciągu 8 tygodni, u dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi o niskim lub średnim ryzyku z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (MDS-RS) lub z nowotworami mielodysplastycznymi / mieloproliferacyjnymi z obecnością pierścieniowatych syderoblastów i trombocytozą (MDS / MPN-RS-T). LUS nie jest jednakże wskazany do stosowania jako substytut przetoczeń KKCz u pacjentów wymagających natychmiastowej korekty niedokrwistości (FDA Reblozyl).

30-go kwietnia 2020 roku Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *the Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*) wydał pozytywną opinię zalecającą przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu LUS przeznaczonego do leczenia osób dorosłych z niedokrwistością zależną od transfuzji związaną z zespołami mielodysplastycznymi (MDS) lub beta -talasemią. Pełne wskazanie brzmi następująco: leczenie dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu bardzo niskiego, niskiego i średniego ryzyka zespołów mielodysplastycznych (MDS) z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których odpowiedź na leczenie była niezadowalająca lub nie kwalifikują się do leczenia opartego na erytropoetykach i leczenie dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od przetoczeń związaną z talasemią beta (EMA CHMP). **25-go czerwca 2020 roku** Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*) przyznała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu LUS.

W związku z powyższym luspatercept wymieniono w najnowszych wytycznych, z 2020 i 2021 r. Najnowsze odnalezione wytyczne leczenia MDS to wytyczne amerykańskie (NCCN) i europejskie (ESMO). Z 2020 r. odnaleziono następujące wytyczne i zalecenia: PTOK (polskie), NICE (brytyjskie) i pan-London (londyńskie). Również w zaleceniach belgijskich z 2018 r. wymieniono luspatercept jako obiecujący lek zmniejszający zapotrzebowanie na przetoczenia u pacjentów chorych na MDS niższego ryzyka i wykazujący wyraźną aktywność u pacjentów chorych na MDS-RS.

W zaleceniach PTOK zastosowanie luspaterceptu (obok azacytydyny, decytabiny i lenalidomidu) należy rozważyć u chorych na MDS niższego ryzyka, u których nie ma odpowiedzi na leczenie ESA ± G-CSF (PTOK 2020).

W wytycznych NCCN 2021 zwraca się uwagę, że MDS o niższym ryzyku w pewnym momencie staje się opomą na dotychczasowe leczenie, co prowadzi do zależności od przetoczeń KKCz, przetładowania żelazem i obniżonej jakości życia (Kao 2008, Fenaux 2013, Fenaux 2019, Fenaux 2020). Jednakże nowe doniesienia kliniczne (badanie MEDALIST) wskazują na LUS jako skuteczną opcję u chorych z niedokrwistością w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku od bardzo niskiego do pośredniego, z syderoblastami pierścieniowatymi, z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją środków stymulujących erytropoezę. LUS w wytycznych NCCN 2021 zalecany jest w leczeniu początkowym w MDS niskiego/pośredniego-1 ryzyka u chorych z objawową niedokrwistością

i bez del(5q), z RS $\geq 15\%$ lub RS $\geq 5\%$ z mutacją SF3B1 (co odpowiada diagnozie MDS-RS wg WHO 2016) - w przypadku chorych z EPO w surowicy (ang. *serum erythropoietin*, sEPO) ≤ 500 mU/mL zalecenie to ograniczono do chorych bez odpowiedzi na leczenie darbopoetyną + G-CSF (rekombinowany czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów, ang. *granulocyte-colony stimulating factor*) lub epoetyną + G-CSF. Po niepowodzeniu leczenia LUS u chorych z EPO w surowicy ≤ 500 mU/mL zaleca się zastosowanie h-ATG (antytymocytoowa surowica końska, ang. *anthithymocyte globulin*) \pm cyklosporyny, azacytydyny, decytabiny lub lenalidomidu, a u chorych z EPO w surowicy > 500 mU/mL po niepowodzeniu leczenia LUS należy rozważyć leczenie lenalidomidem a dopiero następnie zaleca się zastosowanie h-ATG \pm cyklosporyny, azacytydyny, decytabiny lub lenalidomidu (NCCN 2021).

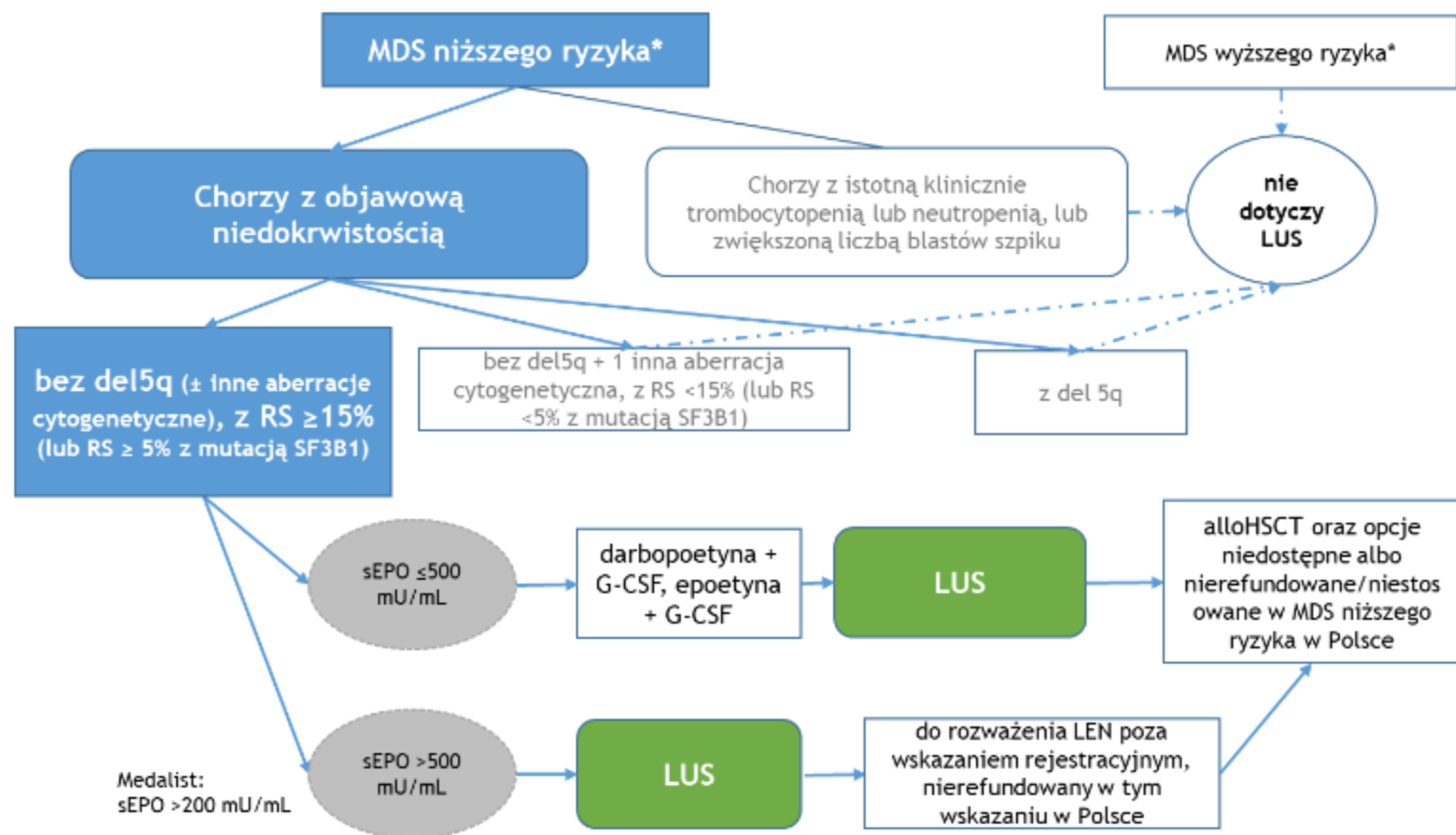
W wytycznych europejskich ESMO z 2020 r. luspatercept zalecany jest po niepowodzeniu leczenia ESA u chorych z MDS-RS zależnych od przetoczeń [I, A, tj. najwyższy poziom dowodów i największa siła rekomendacji, patrz załącznik do publikacji Fenaux 2021] – wskazanie dotyczy chorych bez delecji 5q, niezależnie od poziomu EPO (ESMO 2020).

W przypadku NICE projekt dotyczący luspaterceptu w leczeniu niedokrwistości spowodowanej MDS jest zawieszony (firma Celgene nie była w stanie przedłożyć dokumentów w lutym 2020 i zawnioskowała o odłożenie w czasie projektu).

W wytycznych pan-London 2020 w leczeniu niedokrwistości w przypadku niepowodzenia ESA chorym zaleca się udział w badaniach klinicznych. W tym miejscu autorzy wytycznych wskazują na korzyści stosowania LUS u chorych z RS, opomym na ESA i niskim zapotrzebowaniem na przetoczenia, w związku z czym LUS stanowi przedmiot oceny EMA.

Podsumowanie miejsca stosowania LUS na podstawie wytycznych NCCN przedstawiono na poniższym schemacie.

Ryc. 3. Miejsce stosowanie luspaterceptu w leczeniu MDS.



*Przez chorych na MDS z grupy niższego ryzyka (ang. *lower-risk*) rozumiani są chorzy z ryzykiem: bardzo niskim, niskim lub pośrednim wg IPSS-R, niskim lub pośrednim-1 wg IPSS, bardzo niskim, niskim lub pośrednim wg WPSS, a przez chorych na MDS z grupy wyższego ryzyka (ang. *higher-risk*) rozumiani są chorzy z ryzykiem: pośrednim, wysokim lub bardzo wysokim wg IPSS-R, pośrednim-2 lub wysokim wg IPSS, wysokim lub bardzo wysokim wg WPSS. sEPO - stężenie endogennej erytropoetyny w surowicy; LEN - lenalidomid. Źródło: Opracowanie własne na podstawie wytycznych NCCN 2021.

Tab. 9. Analiza wytycznych polskich i zagranicznych obowiązujących w terapii MDS z nakierowaniem na MDS-RS.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie	
PTOK 2020	<p><u>Leczenie chorych na MDS z grupy niższego ryzyka</u></p> <p><i>Postępowanie w nie dokrwistości</i></p> <p>Zastosowanie ESA w leczeniu objawowej niedokrwistości zaleca się szczególnie u pacjentów ze stężeniem endogennej EPO (≤ 500 mjm./ml) i zapotrzebowaniem na KKCz poniżej 2 j./miesiąc (75% odpowiedzi). W każdym przypadku należy ocenić stężenie żelaza, kwasu foliowego oraz witaminy B12 i w miarę możliwości skorygować ich niedobór. Odpowiedź erytroidalna występuje zwykle w ciągu 6-8 tygodni leczenia. Zalecane dawki: rHuEPO – 40-60 tys. j./l/tydzień przez 8 tygodni, przy braku odpowiedzi zwiększenie dawki do 60-80 tys. j./l/tydzień przez kolejne 4 tygodnie; darbepoetyna alfa – 500 μg s.c. co 3 tygodnie, przy braku odpowiedzi po 2 miesiącach zalecana dawka to 500 μg s.c. co 2 tygodnie. Rekomendacja dla erytropoetyny to A, IB, natomiast rekomendacja dla darbepoetyny w połączeniu z czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor) to B, IIA. Brak odpowiedzi na leczenie ESA może być wskazaniem do jej łącznego zastosowania z G-CSF (30 mln j. s.c. 1-3 razy w tygodniu). W MDS-RS zaleca się rozpoczynanie leczenia kombinacją ESA i G-CSF. Docelowe stężenie hemoglobiny to wartości nieprzekraczające 12 g/dl, odpowiedź uzyskuje się u 30-60% chorych, czas odpowiedzi wynosi około 24 miesiące. W przypadku braku odpowiedzi po kolejnych 2 miesiącach od zwiększenia dawki ESA \pm G-CSF należy zakończyć leczenie. Stosowanie ESA w leczeniu niedokrwistości w MDS nie skraca przeżycia, co obserwowano w guzach litych. W retrospektywnych badaniach skandynawskich i w badaniu francuskim wykazano wydłużenie przeżycia i poprawę jakości życia. U chorych na zespół 5q- odpowiedź na ESA jest gorsza niż w innych zespołach MDS. U chorych na MDS niższego ryzyka, u których nie ma odpowiedzi na leczenie, należy rozważyć zastosowanie azacytydyny, decytabiny lenalidomidu lub luspaterceptu. W przypadku chorych, u których nie uzyska się odpowiedzi na tę terapię, należy rozważyć udział w badaniu klinicznym, a w przypadku głębokiej cytopenii opornej na leczenie – allo-HSCT.</p> <p><i>Postępowanie w granulocytopenii</i></p> <p>Leczenie rekombinowanym G-CSF lub GM-CSF należy rozważyć u chorych z neutropenią oraz nawracającymi lub opornymi na leczenie zakażeniami bakteryjnymi. Nie zaleca się przedłużonego leczenia za pomocą G-CSF.</p> <p><i>Postępowanie w małopłytkowości</i></p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>Obecnie nie ma rekomendacji odnoszącej się do stosowania czynników stymulujących trombopoezę (romiplostim, trombopag) u chorych na MDS z towarzyszącą trombocytopenią. Po zastosowaniu tych leków opisywano przemijający wzrost odsetka blastów w szpiku. Ostatnio podano, że czas przeżycia chorych leczonych romiplostimem jest podobny jak u chorych otrzymujących placebo w przypadku małopłytkowości towarzyszącej MDS niższego ryzyka. Zależnie od liczby płytek krwi i objawów skazy krwotocznej zaleca się przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych (kkp). Kwas traneksamowy 3-4 razy dziennie w dawce 500-1000 mg można zastosować u chorych z objawami krwawienia (rekomendacja CIV).</p> <p>Niewielki odsetek chorych może odnieść korzyść z leczenia immunosupresyjnego. Dotyczy to chorych w wieku poniżej 70 lat i nosicieli HLA-DR15+ oraz MDS przebiegającego z obecnością klonu komórek nocnej napadowej hemoglobinurii i/lub hipoplastycznej postaci MDS, którzy wymagali przetoczeń KKCz poniżej 6 miesięcy. Leczenie immunosupresyjne obejmuje podawanie globuliny antytymocytowej (40 mg/d. i.v. przez kolejne 4 dni) z cyklosporyną lub bez niej lub samej cyklosporyny. W przypadku osób, u których nie udało się uzyskać odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne, należy rozważyć terapię lekami demetylującymi lub udział w badaniu klinicznym.</p> <p><i>Postępowanie w zespole 5q-</i></p> <p>U chorych z delecją 5q, bez dodatkowych nieprawidłowości chromosomowych lub wzrostu blastów powyżej 5% (klasyfikacja WHO z 2016 r. pozwala na rozpoznanie MDS związanego z izolowaną delecją chromosomu 5q z jedną dodatkową zmianą cytogenetyczną, z wyjątkiem zmian dotyczących chromosomu 7), wymagających przetoczeń KKCz, wskazana jest terapia lekiem immunomodulującym – lenalidomidem (rekomendacja A, IB). Lek stosuje się w dawce 10 mg/ dobę przez kolejne 21 dni, z 7 dniami przerwy (cykl 28 dni), cykle należy powtarzać. Do odpowiedzi erytroidalnej dochodzi u 56% pacjentów, odpowiedź cytogenetyczna występuje u 50%. Mutacja TP53 zwiększa ryzyko transformacji w AML; u tych chorych należy rozważyć alternatywny w stosunku do lenalidomidu sposób leczenia. Do terapii lenalidomidem kwalifikują się również chorzy na inne typy MDS niższego ryzyka (non-del 5q), z objawową niedokrwistością, którzy nie odpowiedzieli na inny rodzaj leczenia (np. ESA). U chorych, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie tymi metodami, należy rozważyć udział w badaniu klinicznym lub allo-HSCT.</p> <p><u>Leczenie chorych na MDS z grupy wyższego ryzyka</u></p> <p>Rodzaj leczenia zależy od tego, czy chorzy mogą być kandydatami do intensywnej chemioterapii i allo-HSCT, czyli od wieku i stanu ogólnego, obecności chorób towarzyszących, dostępności odpowiedniego dawcy krwiotwórczych komórek macierzystych i osobistych preferencji pacjenta dotyczących leczenia.</p> <p><i>Przeszczepianie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych</i></p>

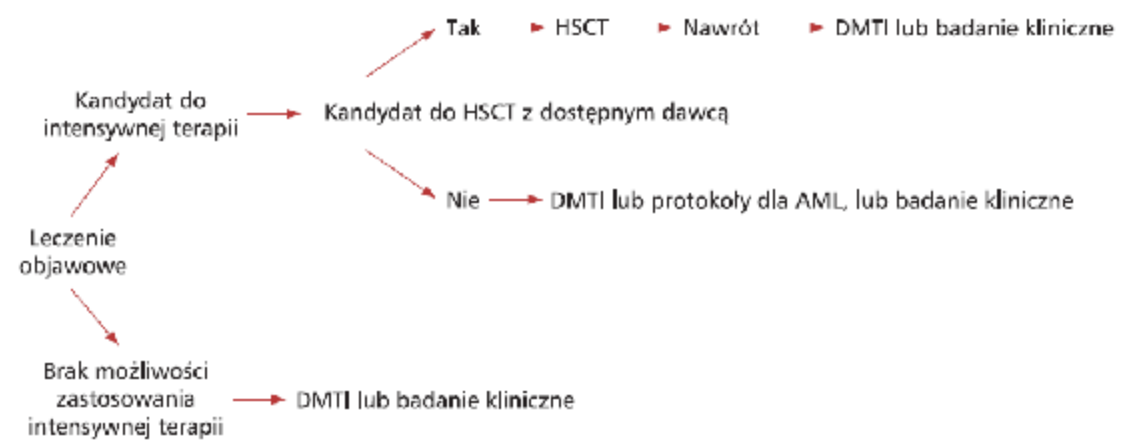
Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>Zaleca się przeszczepienie komórek krwiotwórczych od dawcy spokrewnionego, chociaż obecnie podobne wyniki uzyskuje się, przeszczepiając komórki macierzyste od HLA zgodnego dawcy niespokrewnionego. Przy kwalifikacji do tej metody leczenia należy uwzględnić czynniki ryzyka zgonu związane z leczeniem, do których należą: starszy wiek chorego, zaawansowane stadium choroby, MDS związany z wcześniejszym leczeniem, suboptymalny dobór dawcy niespokrewnionego, choroby współistniejące. Z kolei do czynników ryzyka nawrotu choroby należą: starszy wiek chorego, zaawansowane stadium choroby, złe ryzyko cytogenetyczne, czas trwania choroby, nasilone zwłóknienie szpiku, mutacje somatyczne, takie jak: ASXL1, RUNX1, TP53. U młodszych chorych z odsetkiem blastów w szpiku powyżej 10%, bez niekorzystnych zmian cytogenetycznych zaleca się przeprowadzenie intensywnej chemioterapii przed allo-HSCT (arabinozyd cytozyny 100-200 mg/m² przez 5-7 dni + daunorubicyna 45-60 mg/m² przez 2-3 dni we wlewach dożylnych). Chorzy starsi lub z niekorzystnymi zmianami cytogenetycznymi mogą odnieść korzyść z leczenia azacytydyną. Leki te stosuje się w celu redukcji masy komórek nowotworowych. Brakuje wskazań do leczenia przed allo-HSCT u chorych z odsetkiem blastów poniżej 10%. Kondycjonowanie mieloablacyjne stosuje się u młodych pacjentów, podczas gdy allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem preferuje się u osób w starszym wieku. U chorych z grup ryzyka pośredniego-2 i wysokiego według IPSS poniżej 65.-70. roku życia allo-HSCT powinno być wykonywane w możliwie krótkim czasie od rozpoznania MDS, zaś w przypadku chorych z grup mniejszego ryzyka korzystne może być odroczenie transplantacji na kilka lat, do czasu progresji choroby. Przeszczepienie allogenicznym krwiotwórczymi komórkami macierzystymi to jedyna metoda prowadząca do wyleczenia (rekomendacja dla allo-HSCT B, IIB).</p> <p>Intensywna chemioterapia (arabinozyd cytozyny + antybiotyk antracyklinowy, np. daunorubicyna) ma zastosowanie także u chorych z grupy wyższego ryzyka, jeśli nie są oni kandydatami do allo-HSCT. Prowadzi to do remisji całkowitej u 40-60% chorych, lecz odpowiedź jest krótka. Jedynie około 10% chorych żyje ponad rok. Małe dawki arabinozydu cytozyny nie wydłużają czasu przeżycia.</p> <p><i>Leki demetylujące</i></p> <p>Starsi chorzy, którzy nie są kandydatami do allo-HSCT, mogą odnieść korzyść z terapii lekami demetylującymi, które są inhibitorami metylotransferazy (DMT1). Są to 5-azacytydyna (Aza-C) oraz decytabina (5-aza-2'-deoksytydyna). Decytabina nie wydłuża przeżycia. Zaleca się stosowanie azacytydyny (przedłuża przeżycie). Przeciętny czas do uzyskania odpowiedzi wynosi 3-6 cykli. Azacytydynę stosuje się w dawce 75 mg/m²/dobę s.c. przez kolejnych 7 dni; należy zastosować 21 dni przerwy (rekomendacja A, IB). Uzyskanie odpowiedzi całkowitej, częściowej lub hematologicznej wydłuża przeżycie całkowite, wydłuża czas do progresji w AML i zmniejsza częstość progresji. Dane te w dużej mierze wskazują, że u osób, które uzyskały odpowiedź na leczenie, dochodzi do zmiany naturalnego przebiegu choroby. Azacytydyna ma zastosowanie w leczeniu chorych na MDS z grupy pośredniego 2 i wysokiego ryzyka, AML z odsetkiem blastów 20-30% i powyżej 30% blastów i chorych na przewlekłą białaczkę mielomonocytową, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii i allo-HSCT. Nie wykazano zwiększonej toksyczności leku u osób powyżej 75. roku życia. Przerwanie leczenia na przykład z powodu działań</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>niepożądanych u większości chorych szybko prowadzi do progresji. Najlepsze wyniki uzyskują wówczas chorzy, u których wykonano allo-HSCT.</p> <p><u>Choroba oporna i nawrotowa</u></p> <p>Chorzy na zespoły niższego ryzyka uzależnieni od przetoczeń KKCz oporni na ESA powinni być kierowani do allo-HSCT (spełniający warunki). Dotyczy to także chorych, u których doszło do powrotu konieczności przetoczeń KKCz lub doszło do progresji choroby w czasie leczenia ESA. Chorzy na zespoły niższego ryzyka z zagrażającą życiu małopłytkowością lub neutropenią (agranulocytoza) również są kandydatami do allo-HSCT. Chorzy na MDS z grupy niższego ryzyka z pierwotną lub wtórną opornością na ESA oraz z małopłytkowością i neutropenią również są kandydatami do badań klinicznych. Zależnie od wskazań stosuje się przetoczenia KKCz i/lub kkp, leczenie przeciwbakteryjne i/lub przeciwgrzybicze ± G-CSF. Nasilona objawowa niedokrwistość stanowi wskazanie do przetaczania ubogoleukocytarnych KKCz. Przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych zaleca się chorym z liczbą płytek krwi poniżej 10 G/l lub przy liczbie płytek krwi powyżej 10 G/l z towarzyszącymi objawami skazy krwotocznej. Jeśli pacjent jest potencjalnym kandydatem do allo-HSCT, zaleca się rozważenie zastosowania preparatów napromienianych. W przypadku krwawień opornych na przetaczanie płytek krwi lub ciężkiej trombocytopenii można rozważyć podanie kwasu traneksamowego lub innych leków o działaniu antyfibrynolitycznym.</p> <p>Chelatory żelaza stosuje się u chorych z przeładowaniem żelazem. Są to chorzy z grupy niższego ryzyka, którzy otrzymali więcej niż 20 j. KKCz, w czasie dłuższym niż rok, a stężenie ferrytyny wynosi powyżej 1000 ng/ml. Leczenie to powinno być rozważone u chorych z grupy wyższego ryzyka, którzy są kandydatami do allo-HSCT lub odpowiadają na leczenie (np. na leki demetylujące). Zalecana jest deferoksamina w dawce 30-40 mg/kg mc./dobę w 12-godzinny wlewie podskórnym (pompa) przez co najmniej 5 dni w tygodniu długotrwale lub deferazyroks w dawce jednorazowej 20-30 mg/kg mc./dobę p.o. przewlekle.</p> <p>Chorzy z grupy wyższego ryzyka, których poddano allo-HSCT i doszło do nawrotu MDS, mogą być kandydatami do leczenia azacytydyną, wyniki nie są jednak zadowalające. Lepsze wyniki uzyskuje się, gdy azacytydyna jest stosowana w leczeniu podtrzymującym lub wyprzedzającym po allo-HSCT (brak rekomendacji). Stosuje się również azacytydynę z infuzją limfocytów dawcy. Chorzy leczeni azacytydyną, u których doszło do nawrotu choroby, mogą być kandydatami do podania decytabiny lub skierowani do udziału w badaniach klinicznych. Najlepsze wyniki osiągnięto po allo-HSCT. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie zawsze są wskazania do przetoczeń KKCz, kkp i leczenia zakażeń.</p> <p><u>Obserwacja po leczeniu</u></p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>U chorych z grupy niższego ryzyka według IPSS z niedokrwistością (zarówno leczonych ESA, jak i pozostających pod obserwacją) musi być wykonane badanie morfologii krwi obwodowej z oceną rozmazu w mikroskopie świetlnym. Nasilenie cytopenii lub pojawienie się blastów i/lub promielocytów jest wskazaniem do badania szpiku (progresja). Leczenie azacytydyną prowadzi się do progresji lub wystąpienia nasilonych działań niepożądanych. Po wycofaniu się z leczenia obowiązują zalecenia jak w chorobie odpornej lub nawrotowej. U chorych poddanych procedurze allo-HSCT postępowanie jest takie samo jak u chorych po allo-HSCT przeprowadzonym z innych powodów.</p>
<p>IHIT 2010</p>	<p>Opcje terapeutyczne w MDS obejmują leczenie objawowe, cytoredukcyjne o niskiej i wysokiej intensywności oraz immunosupresyjne. Zgodnie z kryteriami odpowiedzi ICWG, w przypadku osób z grupy niższego ryzyka, głównym celem terapeutycznym powinno być uzyskanie poprawy hematologicznej, natomiast w przypadku pacjentów z grupy wyższego ryzyka – zmiana naturalnego przebiegu choroby, a nawet wyleczenie są uznawane za cel nadrzędny.</p> <p><u>Leczenie objawowe</u></p> <p>Leczenie objawowe MDS obejmuje przetaczanie ubogoleukocytarnych KKCz w przypadku objawowej niedokrwistości lub przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych w przypadku ciężkiej trombocytopenii lub krwawień spowodowanych małopłytkowością. Jeśli pacjent jest potencjalnym kandydatem do HSCT, zaleca się zastosowanie preparatów napromieniowanych. W przypadku krwawień opornych na przetaczanie płytek krwi lub ciężkiej małopłytkowości można rozważyć podanie kwasu aminokapronowego lub innych leków o działaniu antyfibrynolitycznym.</p> <p>W przypadku pacjentów nadmiernie akumulujących żelazo należy prowadzić jego stałą chelatację. Deferoksaminę podaje się chorym, którzy otrzymali 20-30 jednostek KKCz, u których należy się spodziewać dalszych przetoczeń oraz u których stężenie ferrytyny w surowicy wynosi ponad 2500 µg/l.</p> <p>Leczenie z użyciem czynników wzrostu należy rozważyć w przypadku opornych na leczenie objawowych cytopenii. Na przykład, leczenie rekombinowanym G-CSF lub GM-CSF należy rozważyć u chorych z neutropenią oraz nawracającymi lub opornymi na leczenie zakażeniami bakteryjnymi.</p> <p>Użycie rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny lub darbepoetyny w celu leczenia objawowej niedokrwistości zaleca się szczególnie u pacjentów, u których stężenie sEpo jest niskie (≤ 500 mJ./ml). Jeśli nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu czynnika stymulującego erytropoezę (ang. <i>erythroid stimulating factor</i>, ESF), należy rozważyć dodanie G-CSF.</p> <p><u>Terapia cytoredukcyjna o niskiej intensywności</u></p> <p>Terapia cytoredukcyjna o niskiej intensywności obejmuje zastosowanie chemioterapeutyków i/lub leków modyfikujących odpowiedź biologiczną (wymieniono inhibitorów metylotransferazy DNA - 5-azacytydynę i decytabinę). Ponieważ dane w przeważającej mierze wskazują, że u osób, które uzyskały odpowiedź na leczenie, dochodzi do zmiany naturalnego przebiegu choroby oraz zmniejszenia częstości progresji w AML, głównymi kandydatami do terapii tymi lekami są pacjenci chorzy na MDS zaliczani do kategorii ryzyka pośrednio wysokiego i wysokiego oraz ci, którzy nie są kandydatami do bardziej intensywnej terapii i/lub pacjenci będący</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>potencjalnymi kandydatami do HSCT, ale u których należy się spodziewać opóźnienia tej procedury, wynikającego na przykład z niedostępności dawcy. W tych okolicznościach DMTI można stosować jako terapię pomostową przed planowaną transplantacją.</p> <p><u>Leki modyfikujące odpowiedź biologiczną oraz leczenie immunosupresyjne</u></p> <p>Dostępne obecnie leki modyfikujące odpowiedź biologiczną obejmują: globulinę antytymocytową (ATG), cyklosporynę, talidomid, lenalidomid, białko fuzyjne anti-TNF oraz analogi witaminy D, których pewną skuteczność wykazano w badaniach klinicznych faz I i II. Lenalidomid został zatwierdzony przez FDA do leczenia chorych na MDS zależnych od przetoczeń KKCz, z grup niskiego i pośrednio niskiego ryzyka według IPSS, przebiegającego z del(5q) jako izolowaną aberracją cytogenetyczną lub współistniejącą z innymi zaburzeniami.</p> <p><u>Terapia cytoredukcyjna o wysokiej intensywności</u></p> <p>Terapia cytoredukcyjna o wysokiej intensywności obejmuje chemioterapię indukującą remisję i/lub HSCT. Choć metody te mogą umożliwiać zmianę naturalnego przebiegu choroby, a nawet wyleczenie, są one również związane z wyższym ryzykiem powikłań i śmiertelności. Opublikowane ostatnio wyniki badań porównawczych nie wykazały przewagi któregoś ze schematów intensywnej chemioterapii, w tym schematów opartych na leczeniu idarubicyną, cytarabiną, fludarabiną oraz topotekaniem. Przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych od zgodnego w zakresie układu HLA spokrewnionego dawcy jest preferowaną metodą leczenia u części pacjentów chorych na MDS o wysokim ryzyku. Nie ustalono dotychczas, czy transplantację należy wykonać przed, czy po uzyskaniu przez pacjenta remisji po chemioterapii indukującej (IHIT 2010).</p> <p><u>Leczenie pacjentów z grupy niskiego ryzyka (IPSS niskiego i pośrednio niskiego ryzyka)</u></p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<pre> graph TD A[Objawowa niedokrwistość] --> B[Leczenie objawowe] B --> C[Objawowa niedokrwistość] B --> D[Objawowa matopłytkowość] C --> E[Del(5q) ± inne aberracje] C --> F[sEpo < 500 mj/ml] C --> G[sEpo > 500 mj/ml] E --> H[Lenalidomid] H --> I[NR] I --> J[Postępowanie jak poniżej] F --> K[ESF ± G-CSF] K --> L[NR] L --> M[DMTI lub lenalidomid] M --> N[NR] N --> O[Badanie kliniczne/HSCT] G --> P[Immunosupresja*] P --> Q[ATG/cyklosporyna] Q --> R[NR] R --> J G --> S[DMTI lub lenalidomid] S --> T[NR] T --> O D --> U[DMTI lub lenalidomid] U --> V[NR] V --> W[ATG/cyklosporyna* lub badanie kliniczne, lub HSCT] </pre> <p>*Szczególnie zalecana u chorych < 60. rż., z hipoplastycznym szpikiem, z obecnością HLA DR15 lub klonem PNH+; NR (no response) — brak odpowiedzi; sEpo (serum erythropoietin) — stężenie erytropoetyny w surowicy; ESF (erythroid stimulating factor) — czynnik stymulujący erytropoezę; G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) — czynnik stymulujący granulopoezę; DMTI (DNA methyl transferase inhibitor) — inhibitory metylotransferazy DNA; HSCT (hematopoietic stem cell transplantation) — allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych; ATG (antithymocyte globulin) — surowica antytymocytna; IPSS — International Prognostic Scoring System</p> <p>Źródło: rycina 1 z wytycznych IHiT. Leczenie pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem (IPSS po średnio wysokiego i wysokiego ryzyka)</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	 <p>HSCT (hematopoietic stem cell transplantation) — allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych; DMTI (DNA methyl transferase inhibitor) — inhibitory metylotransferazy DNA; AML (acute myeloid leukemia) — ostra białaczka szpikowa; IPSS — International Prognostic Scoring System</p> <p>Źródło: rycina 1 z wytycznych IHiT.</p>
<p>Zalecenia ekspertów polskich 2010</p>	<p><u>Leczenie wczesnych zespołów mielodysplastycznych (grupa ryzyka niskiego i pośredniego 1 wg IPSS)</u></p> <p>U części chorych z cytopenią (cytopeniami) niewielkiego stopnia nie stosuje się żadnego leczenia. W cytopenii (cytopeniach) dużego stopnia stosuje się leczenie wspomagające: przetoczenia KKCz i/lub KKP (koncentrat krwinek płytkowych), antybiotykoterapię, G-CSF (w zakażeniach u chorych z granulocytopenią) oraz czynniki stymulujące erytropoezę. W wybranych przypadkach stosuje się leczenie immunosupresyjne lub immunomodulujące (lenalidomid).</p> <p>Zastosowanie cząsteczek pobudzających erytropoezę (ESA) jest zalecane gdy niedokrwistość jest objawowa, oczekiwany czas przeżycia długi i leczenie ma na celu zmniejszenie liczby przetoczeń krwinek czerwonych (KKCz).</p> <p>Zgodnie z najnowszymi wytycznymi grupy włoskiej u chorych na MDS z niskim i pośrednim 1 IPSS, u których stężenie Hb jest < 10 g/dl i stężenie endogennej EPO < 500 IU/l należy rozważyć podanie epoetyny α, β lub darbepoetyny (DRA). Dawka epoetyny powinna być stała i wynosić 60 000-80 000 j. 1/tydz. s.c. a DRA 300 μg 1x tydz. bądź 500 μg 1x na 2-3 tyg. Leczenie przez 12 tygodni z możliwością wydłużenia do 20 tygodni. Podczas leczenia epoetyną wskazane jest uzupełnienie żelaza, gdy wysycenie transferryny jest < 20%, lepiej przyswajane jest żelazo podawane dożylnie. Jeśli chory odpowiada na leczenie epoetyną należy zmniejszać dawkę epoetyny tak aby utrzymywać stężenie Hb od 10-12 g/dl. Dodanie G-CSF należy rozważyć u chorych, których zapotrzebowanie na KKCz jest < 2</p>

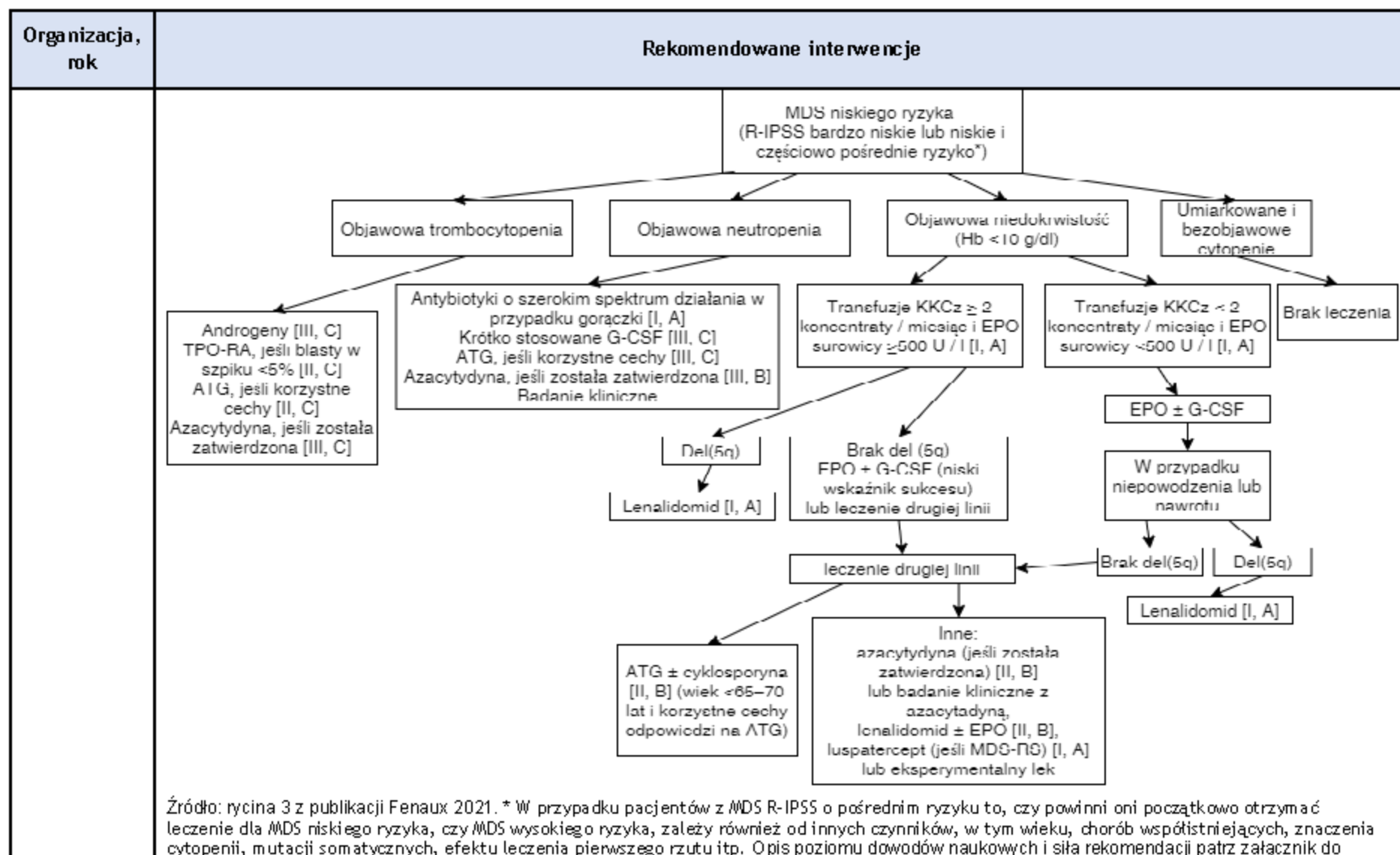
Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>j./miesiąc, stężenie endogennej EPO < 500 U/l i nie odpowiadają na samą epoetynę. Nie zaleca się podawania G-CSF codziennie, lecz 3 x w tygodniu 5 µg/kg .c.c.</p> <p>W wybranych przypadkach zespołów mielodysplastycznych skutecznym postępowaniem może być zastosowanie terapii immunosupresyjnej (TIS) - globulina antytymocytarna [ATG] lub globulina antylimfocytarna [ALG] ± cyklosporyna A [CsA]. Wskazania do zastosowania terapii immunosupresyjnej w zespołach mielodysplastycznych (wszystkie muszą być spełnione) to: MDS pośredniego ryzyka 1, MDS bez klonalnych zaburzeń kariotypowych, MDS bez obecności syderoblastów pierścieniowatych.</p> <p>Zaleca się stosować połączenie ATG z CsA zamiast monoterapii. Z uwagi na większe doświadczenie i lepiej udokumentowaną w piśmiennictwie skuteczność polecamy stosowanie w TIS ATG zamiast ALG.</p> <p>Lenalidomid jest lekiem immunomodulującym, który działa bezpośrednio na klon komórek z obecnością aberracji 5q-, czyli jest to leczenie celowane w zespołach mielodysplastycznych z tym rodzajem zmiany cytogenetycznej.</p> <p><u>Leczenie zaawansowanych postaci zespołów mielodysplastycznych (ryzyko pośrednie 2 i wysokie wg IPSS)</u></p> <p>Przeszczepianie komórek hematopoetycznych w zespołach mielodysplastycznych - 1 allogeniczne przeszczepianie komórek hematopoetycznych jest jedyną opcją terapeutyczną potencjalnie prowadzącą do wyleczenia, jednak ze względu na wysoką medianę wieku zachorowania (60-70 r.ż.) oraz ze względu na często występujące schorzenia współistniejące ta opcja terapeutyczna może być zastosowana jedynie u części chorych; 2) autologiczne HSCT nie ma większego zastosowania u chorych z rozpoznaniem MDS; wynika to w sposób oczywisty z natury tych chorób; ta opcja terapeutyczna może mieć jedynie zastosowanie u chorych poddanych intensywnej chemioterapii, jaką stosujemy w ostrych białaczkach szpikowych; w przypadku pełnej remisji hematologicznej istnieją przesłanki do zastosowania takiej procedury. Uważa się jednak, że ten sposób leczenia winno się stosować jedynie w ramach prób klinicznych.</p> <p>Leki demetylujące - obecnie zaleca się stosowanie azacytydyny u chorych na zaawansowane zespoły mielodysplastyczne (pośredniego 2 i wysokiego ryzyka wg IPSS), oraz u chorych na RA lub RARS z towarzyszącą niedokrwistością i/lub trombocytopenią wymagających przetoczeń lub z granulopenią, którzy nie zostali zakwalifikowani do allotransplantacji komórek krwiotwórczych.</p> <p>Chemioterapia - u chorych na zaawansowane postaci MDS stosuje się również chemioterapię typową dla ostrych białaczek.</p> <p><u>Leczenie wspomagające</u></p> <p>Do leczenia wspomagającego kwalifikujemy następujące grupy chorych na MDS:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Osoby, które z powodu zaawansowanego wieku lub współistnienia ciężkich schorzeń lub braku dawcy komórek krwiotwórczych, mimo wskazań klinicznych nie zostaną poddani allo HSCT. 2. Brak odpowiedzi na leczenie azacytydyną, nietolerancja leku lub progresja w czasie leczenia. 3. Brak odpowiedzi na inne ww. metody leczenia. Do metod leczenia wspomagającego zalicza się przetoczenia KKCz lub KKP, zależnie od wskazań. Częstość przetoczeń KKCz waha się od 2 j. co kilka miesięcy do 2 j./na tydzień. U chorych z granulopenią nie ma wskazań do profilaktycznego stosowania czynników wzrostu dla granulopoezy. W przypadku zakażenia konieczna jest antybiotykoterapia i polecane jest zastosowanie G-CSF. Długotrwałe przetaczanie KKCz może prowadzić do przetadowania żelazem. Zaleca się wówczas podawanie chelatorów żelaza.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Wytyczne zagraniczne	
NCCN 2021 (USA)	<p><u>Leczenie początkowe w MDS niskiego/pośredniego-1 ryzyka*</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • z istotną klinicznie trombocytopenią lub neutropenią, lub zwiększoną liczbą blastów w szpiku: azacytydyna, decytabina, h-ATG ± cyklosporyna (dla niektórych pacjentów); • z objawową niedokrwistością: <ul style="list-style-type: none"> - z del(5q) ± 1 inna aberracja cytogenetyczna (z wyjątkiem chromosomu 7) - darbopoetyna ± G-CSF (dla niektórych pacjentów), epoetyna ± G-CSF (dla niektórych pacjentów), lenalidomid; - bez del(5q) ± inne aberracje cytogenetyczne i EPO w surowicy ≤500 mU/mL <ul style="list-style-type: none"> o z RS <15% lub RS <5% z mutacją SF3B1: darbopoetyna lub epoetyna alfa, jeżeli brak odpowiedzi odpowiednio na darbopoetynę lub epoetynę alfa darbopoetyna ± G-CSF lub lenalidomid (jeżeli brak odpowiedzi na darbopoetynę) lub epoetyna alfa ± G-CSF lub lenalidomid (jeżeli brak odpowiedzi na epoetynę alfa); o z RS ≥15% lub RS ≥5% z mutacją SF3B1: darbopoetyna + G-CSF, epoetyna + G-CSF, luspatercept-aamt (jeżeli brak jest odpowiedzi na leczenie darbopoetyną + G-CSF lub epoetyną + G-CSF); - bez del(5q) ± inne aberracje cytogenetyczne i EPO w surowicy >500 mU/mL <ul style="list-style-type: none"> o z RS <15% lub RS <5% z mutacją SF3B1: jeżeli istnieje wysokie prawdopodobieństwo odpowiedzi na IST - h-ATG lub h-ATG + cyklosporyna; jeżeli brak jest odpowiedzi na h-ATG ± cyklosporyna lub istnieje niskie prawdopodobieństwo odpowiedzi na IST - azacytydyna, decytabina lub lenalidomid; o z RS ≥15% lub RS ≥5% z mutacją SF3B1: luspatercept-aamt, lenalidomid (jeżeli brak odpowiedzi na luspatercept). <p><u>Kolejne opcje leczenia w objawowej niedokrwistości (w MDS niskiego/pośredniego-1 ryzyka)*:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - z del(5q) ± 1 inna aberracja cytogenetyczna (z wyjątkiem chromosomu 7), dla pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lenalidomidem: jeżeli jest niskie prawdopodobieństwo odpowiedzi na IST lub brak jest odpowiedzi na IST - azacytydyna, decytabina lub lenalidomid; - bez del(5q) ± inne aberracje cytogenetyczne i EPO w surowicy ≤500 mU/mL <ul style="list-style-type: none"> o z RS <15% lub RS <5% bez mutacji SF3B1, dla pacjentów którzy nie odpowiedzieli na ESA + lenalidomid lub ESA + G-CSF: przy braku odpowiedzi na ESA/IST lub niskim prawdopodobieństwie odpowiedzi na IST - azacytydyna, decytabina lub lenalidomid; o z RS ≥15% lub RS ≥5% z mutacją SF3B1, dla pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie luspaterceptem-aamt: jeżeli istnieje wysokie prawdopodobieństwo odpowiedzi na IST - h-ATG lub h-ATG + cyklosporyna; przy braku odpowiedzi na IST lub niskim prawdopodobieństwie odpowiedzi na IST - azacytydyna, decytabina lub lenalidomid. <p><u>Leczenie w MDS o pośredniego/wysokiego ryzyka**:</u> azacytydyna lub decytabina (leki te wymieniane w przypadku, gdy jest dawca [HCT</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>po leczeniu], w przypadku braku dawcy oraz w przypadku nawrotu po HCT lub braku odpowiedzi).</p> <p><u>Leczenie wspomagające:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - monitorowanie stanu klinicznego; -wsparcie psychospołeczne; -przetoczenia (przetoczenia KKCz zalecane w objawowej niedokrwistości a przetoczenia płytek krwi w krwawieniach spowodowanych trombocytopenią; jednakże nie powinny być stosowane rutynowo u chorych z małopłytkowością w przypadku braku krwawień chyba że liczba płytek krwi <10000/mcL; należy stosować produkty napromieniane); - antybiotyki są zalecane w infekcjach bakteryjnych, ale nie jako rutynowa profilaktyka (z wyjątkiem chorych z nawracającymi zakażeniami); - kwas aminokapronowy lub inne środki przeciwfibrinolityczne mogą być rozważone w krwawieniach opornych na przetoczenia płytek krwi lub głębokiej małopłytkowości; - chelatacja żelaza (DFO [deferoksamina] lub DFX [deferasiroks] u chorych po 20-30 przetoczeniach KKCz, szczególnie tych z MDS o niższym ryzyku lub u potencjalnych kandydatów do przeszczepu [ryzyko niskie i pośrednie-1]); - cytokiny: EPO (tj. epoetyna-alfa i apotyna alfa-epbx), G-CSF (filgrastym; nie zalecana w rutynowej profilaktyce zakażeń; do rozważenia u chorych neutropenia z nawracającymi zakażeniami; możliwość kojarzenia z EPO); - istotna klinicznie trombocytopenia - do rozważenia agonista receptora trombopoetyny u chorych na MDS niższego ryzyka z ciężką lub zagrażającą życiu małopłytkowością.
<p>NCI 2019 (USA)</p>	<p><u>Do standardowych opcji leczenia należą:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • opieka wspomagająca, • leki modyfikujące przebieg choroby (lenalidomid, terapia immunosupresyjna, inhibitory metylotransferazy DNA, intensywna chemioterapia indukująca remisję, podobnie jak w AML), • allo-HSCT. <p><u>Opieka wspomagająca</u></p> <p>Przetoczenia są zarezerwowane do leczenia aktywnego krwawienia; wiele ośrodków oferuje profilaktyczne transfuzje płytek krwi dla pacjentów z liczbą płytek krwi mniejszą niż 10000/mm³. Niedokrwistość należy leczyć za pomocą transfuzji krwinek czerwonych aby uniknąć objawów. W gorączce neutropenicznej stosuje się antybiotyki. Poza tym wymieniane są leki o możliwym działaniu wspomagającym: ESA (w niedokrwistości; erytropoetyna, darbopoetyna; należy zauważyć, że wskazano na wyniki sugerujące najbardziej prawdopodobną odpowiedź na erytropoetynę u chorych bez RS; w większości badań przerywano ESA u pacjentów, którzy nie wykazali poprawy hematologicznej po 3 do 4 miesiącach terapii), G-CSF, leczenie skojarzone ESA i G-CSF (prawdopodobieństwo odpowiedzi</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>większe w RARS), deferasiroks.</p> <p><u>Leki modyfikujące przebieg choroby</u> (u chorych niższego ryzyka nie określono, czy powinny być stosowane po niepowodzeniu ESA czy jako terapia początkowa oraz nieznanym jest ich wpływ na przeżycie w praktyce; u chorych wyższego ryzyka wykazano poprawę przeżycia w przypadku azacytydyny):</p> <ul style="list-style-type: none"> - lenalidomid (zarejestrowany przez FDA w leczeniu nawrotowego lub opornego MDS niższego ryzyka, zależnym od przetoczeń, z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q); - terapia immunosupresyjna (globulina antymymocytowa - kilka małych badań na temat jej aktywności; wymieniono wyniki 1 badania alemtuzumabu); - inhibitory metylotransferazy DNA (decytabina i azacytydyna - oba leki zostały zatwierdzone w leczeniu niedokrwistości opornej na leczenie, w RARS [jeśli występuje również neutropenia, trombocytopenia lub jest potrzeba przetoczeń], opornej anemii z nadmiarem blastów i opornej anemii z nadmiarem blastów podczas transformacji, chociaż najwyższe wskaźniki odpowiedzi i poziomy dowodów zostały wykazane w badaniach z MDS wyższego ryzyka; u pacjentów z niższym ryzykiem odsetek odpowiedzi wydaje się podobny do tych u pacjentów z wyższym ryzykiem, chociaż korzyść z przeżycia jest nieznaną; stosowanie tych leków u pacjentów niskiego ryzyka może wykluczać ich późniejsze stosowanie w miarę postępu choroby; badano również skojarzenia azacytydyny z innymi lekami); - intensywna chemioterapia indukująca remisję, podobnie jak w AML (może być stosowana w leczeniu pacjentów z MDS wyższego ryzyka z nadmiarem blastów). <p><u>Allo-HSCT</u> - jedyne leczenie pozwalające potencjalnie na wyleczenie MDS, jednakże jego zastosowanie jest ograniczone (wysoka śmiertelność); alloHSCT RIC u starszych pacjentów (NCI 2019).</p>
<p>ESMO 2020 (Europa)</p>	<p><u>Leczenie MDS niższego ryzyka</u> (głównym priorytetem jest ogólnie leczenie cytopenii, głównie niedokrwistości oraz poprawa jakości życia):</p> <ul style="list-style-type: none"> - leczenie niedokrwistości <ul style="list-style-type: none"> • przetoczenia KKCz, • pierwsza linia leczenia niedokrwistości w MDS niższego ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> o pacjenci bez del(5q): ESA±G-CSF, o pacjenci z del(5q): lenalidomid, • druga linia leczenia niedokrwistości w MDS niższego ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> o pacjenci bez del(5q): ATG ± cyklosporyna, HMA, LEN, luspatecept, o pacjenci z del(5q): HMA, alloHSCT; - leczenie neutropenii i małopłytkowości: androgeny, TPO-RA (romiplostim, eltrombopag), ATG ± cyklosporyna i HMA (azacytydyna).

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>Opieka wspomagająca i chelatacja żelaza (może być jedyną opcją leczenia u osób z niedokrwistością zależną od przetoczeń nieodpowiadającą na leczenie opisane powyżej):</p> <p><u>Leczenie MDS wyższego ryzyka</u> (w związku dużym ryzykiem progresji do AML i krótkim przeżyciem leczenie u tych chorych powinno być nakierowane o ile to możliwe na modyfikacje naturalnego przebiegu choroby - alloHSCT, HMA, chemioterapia (głównie skojarzenia antracyklina-AraC - intensywna chemioterapia)</p> <ul style="list-style-type: none">- u chorych bez dużych powikłań i niekwalifikujących się do alloHSCT zalecana jest azacytydyna [I, A];- chemioterapia jak w AML - u młodszych chorych (<70 r.ż.) bez niekorzystnej cytogenetyki i blastami szpiku > 10%, najlepiej jako wstęp do alloHSCT [I, B];- alloHSCT - jedyna metoda, która może prowadzić do wyleczenia u chorych z MDS wyższego ryzyka [I, A]. <p>Leczenie pacjentów obciążonych niskim ryzykiem i wysokim ryzykiem patrz wykresy poniżej.</p>



Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>publikacji Fenaux 2021.</p> <p>Źródło: rycina 2 z publikacji Fenaux 2021. CT - chemioterapia; HMA - środek hipometylujący; KKCz - koncentrat krwinek czerwonych; * W przypadku pacjentów z MDS R-IPSS o pośrednim ryzyku to, czy powinni oni początkowo otrzymać leczenie dla MDS niskiego ryzyka, czy MDS wysokiego ryzyka, zależy również od innych czynników, w tym wieku, chorób współistniejących, znaczenia cytopenii, mutacji somatycznych, efektu leczenia pierwszego rzutu itp. Opis poziomu dowodów naukowych i siła rekomendacji patrz załącznik do publikacji Fenaux 2021.</p>
<p>ELN 2014 (Europa)</p>	<p><u>Niskie ryzyko wg IPSS</u> Bezobjawowa cytopenia: baczna obserwacja. Objawowa niedokrwistość: - sEPO <500 mU/mL i/lub przetoczenia KKCz <2 U/mies.: rHuEPO ± G-CSF; - MDS del(5q):</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • sEPO <500 mU/mL i/lub przetoczenia KKCz <2 U/mies.: rHuEPO ± G-CSF; • sEPO >500 mU/mL i przetoczenia KKCz ≥2 U/mies.: lenalidomid (w rejestrze); <p>- wiek <60 lat, blasty BM <5%, normalna cytogenetyka, zależność od transfuzji (hipokomórkowy szpik kostny): terapia immunosupresyjna ATG plus CSA;</p> <p>- przetoczenia KKCz i chelatacja żelaza.</p> <p><u>Pośrednie-1 ryzyko wg IPSS</u></p> <p>Blasty BM <5%, brak wysokiego ryzyka cytogenetycznego, bezobjawowa cytopenii: baczna obserwacja.</p> <p>Objawowa niedokrwistość:</p> <p>- sEPO <500 mU/mL i/lub przetoczenia KKCz <2 U/mies.: rHuEPO ± G-CSF;</p> <p>- MDS del(5q):</p> <ul style="list-style-type: none"> • sEPO <500 mU/mL i/lub przetoczenia KKCz <2 U/mies.: rHuEPO ± G-CSF; • sEPO >500 mU/mL i przetoczenia KKCz ≥2 U/mies.: lenalidomid (w badaniu klinicznym lub rejestrze); <p>- wiek <60 lat, blasty BM <5%, normalna cytogenetyka, zależność od transfuzji (hipokomórkowy szpik kostny): terapia immunosupresyjna ATG plus CSA;</p> <p>- przetoczenia KKCz i chelatacja żelaza.</p> <p>Blasty BM <5% lub wysokie ryzyko cytogenetyczne - dostępny dawca komórek macierzystych: alloHSCT.</p> <p><u>Pośrednie-2 lub wysokie ryzyko wg IPSS</u></p> <p>Wiek > 65-70 lat lub zły stan sprawności: leczenie wspomagające lub azacytydyna.</p> <p>Wiek <65-70 lat i dobry stan sprawności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak odpowiedniego dawcy komórek macierzystych: <ul style="list-style-type: none"> o wysokie ryzyko cytogenetyczne: azacytydyna; o blasty BM >10%, brak wysokiego ryzyka cytogenetycznego: chemioterapia jak w AML lub azacytydyna; • dostępny dawca komórek macierzystych: <ul style="list-style-type: none"> o blasty BM <10%: alloHSCT; o blasty BM >10%: chemioterapia jak w AML (w badaniu klinicznym lub rejestrze) lub alloHSCT.
NICE (UK) 2020	<p>Lenalidomid jest zalecany jako opcja, w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, tj. do leczenia niedokrwistości zależnej od przetoczeń spowodowanej MDS niskiego lub średniego-1 ryzyka, z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, gdy inne opcje terapeutyczne są niewystarczające lub nieodpowiednie (NICE 2020).</p> <p>Projekt dotyczący luspaterceptu w leczeniu niedokrwistości spowodowanej MDS jest zawieszony (firma Celgene nie była stanie</p>

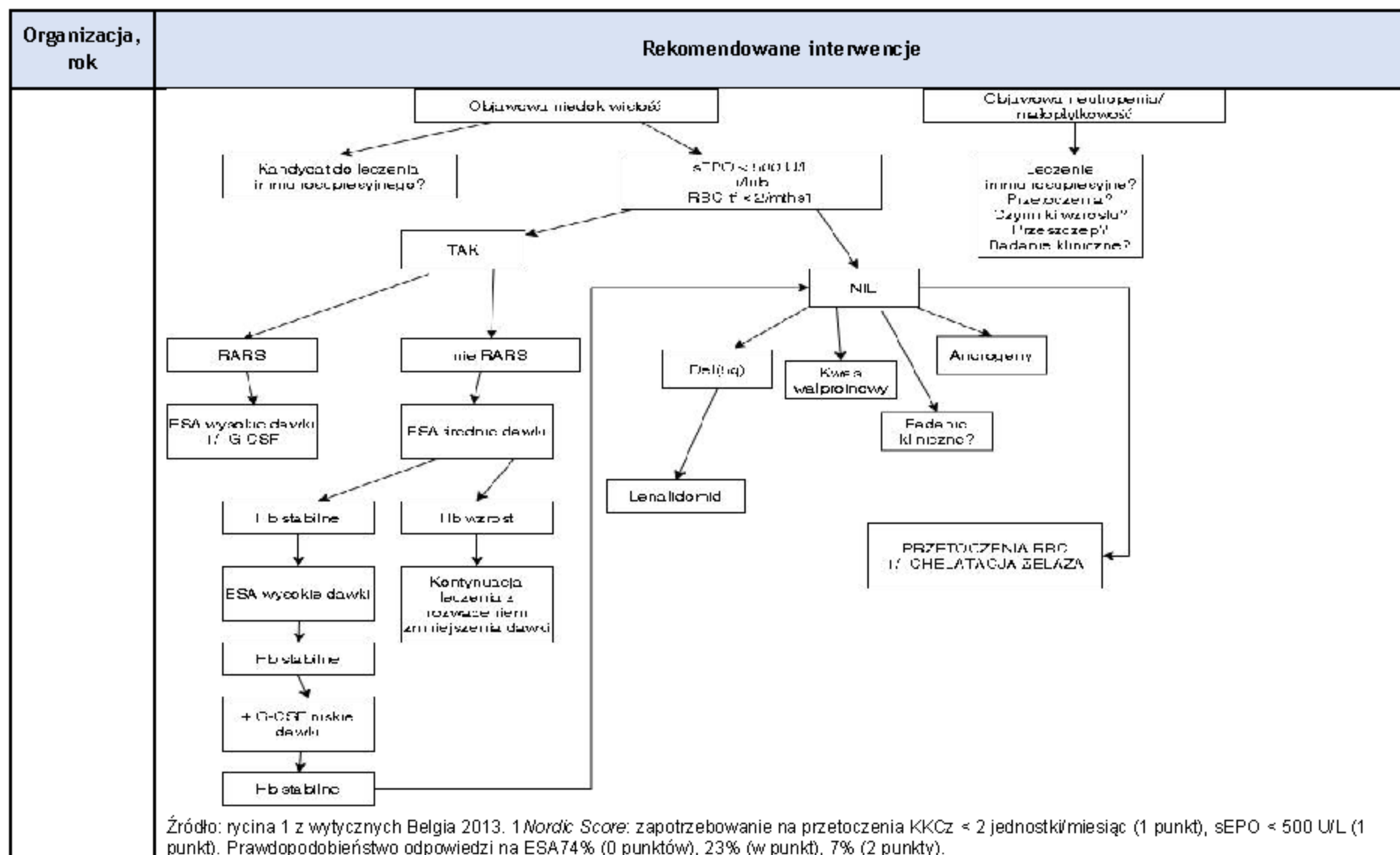
Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>przedłożyć dokumentów w lutym 2020 i zawniioskowano o odłożenie w czasie projektu) (NICE GUID-TA10508).</p>
<p>BCSH 2013 (wytyczne brytyjskie)</p>	<p><u>Leczenie pacjentów obciążonych niskim ryzykiem (IPSS niskie i pośrednie-1, IPSS-R bardzo niskie i niskie)</u></p> <pre> graph TD A["MDS niskiego ryzyka (IPSS niskie i pośrednie-1, R-IPSS bardzo niskie lub niskie)"] --> B["Preferowany wczesny przeszczep allogeniczny"] A --> C["Opcje inne niż przeszczep"] A --> D["Leczenie wspomagające"] C --> E["Wynik odpowiedzi ESA 0/1"] C --> F["ATG i CSA do rozważenia u chorych w wieku <60 lat z normalnym kariotypem i trisomią 8"] C --> G["Lenalidomid do rozważenia u chorych z 5q- i ≤1 dodatkową nieprawidłowością kariotypową w przypadku niepowodzenia ESA"] E --> H["nie-syderoblastyczny"] E --> I["syderoblastyczny"] H --> J["próba leczenia ESA"] I --> K["próba leczenia ESA i G-CSF"] </pre> <p>Źródło: rycina 1 z wytycznych BCSH 2013.</p> <p><u>Leczenie pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem (IPSS wysokie i pośrednie-2)</u></p>

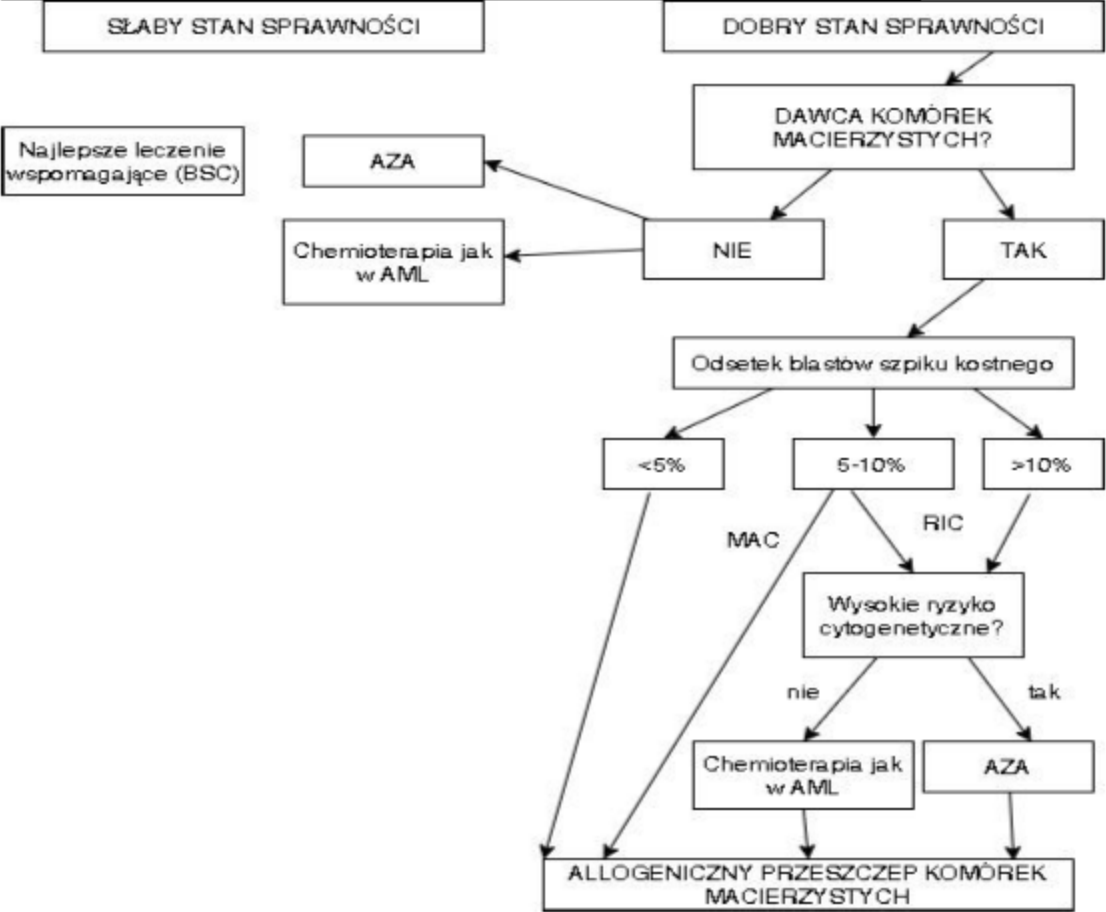
Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<pre> graph TD A["MDS wysokiego ryzyka (IPSS wysokie i pośrednie-2, R-IPSS bardzo wysokie lub wysokie)"] --> B["Kwalifikujący się do przeszczepu wczesny przeszczep allogeniczny"] A --> C["Nie kwalifikujący się do przeszczepu"] B --> D[">10% blastów, hipokomórkowy indukcja za pomocą chemioterapii przed przeszczepem"] B --> E["<10% blastów, hipokomórkowy, zwłóknienie do rozważenia od razu przeszczep bez terapii indukującej"] C --> F["Leczenie wspomagające"] C --> G["Azacytydyna"] C --> H["Intensywna chemioterapia do rozważenia u chorych bez kariotypu wysokiego ryzyka, w dobrym stanie sprawności i bez istotnych chorób współistniejących"] C --> I["Hipokomórkowy, normalny kariotyp i blasty >5%: melfalan w niskiej dawce doustnie (jeżeli brak jest odpowiedniej terapii alternatywnej)"] </pre> <p>Źródło: rycina 2 z wytycznych BCSH 2013.</p>
pan-London 2020	<p>MDS o ryzyku niskim lub pośrednim (IPSS niskie lub pośrednie-1 - chorzy mogą kwalifikować się do badania klinicznego)</p> <p>EPO ± G-CSF: U chorych niskiego ryzyka z niedokrwistością i z niskim wskaźnikiem predykcyjnym EPO (erytropoetyna w surowicy <500 IU i transfuzja krwi poniżej 2U) zalecane jest leczenie rekombinowaną ludzką erytropoetyną (EPO) od 30 000 do 60 000 IU s.c. co tydzień przez co najmniej 8 tygodni, a następnie wyższą dawką przez 8 tygodni. U wszystkich pacjentów z RARS należy rozważyć dodanie G-CSF 300 µg 1 raz w tyg. Docelowa wartość Hb wynosi 10-12 g / dl, ale należy wcześniej dostosować dawkę, aby zapobiec przekroczeniu poziomu. Ferrytyna powinna być utrzymywana na poziomie > 100 µg/ml w przypadku osób zastępujących erytropoetynę dożylnymi wlewami żelaza.</p> <p>ATG/cyklosporyna: Pacjenci skąpokomórkowi / normokomórkowi z prawidłowym kariotypem lub trisomią 8 mogą reagować na leczenie immunosupresyjne ATG / cyklosporyną.</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>Lenalidomid: Pacjenci z niedokrwistością zależną od przetoczeń i del (5q) z niskim ryzykiem lub pośrednim-1 (wg IPSS), którzy nie reagują na ESA lub nie kwalifikują się do leczenia ESA, kwalifikują się do leczenia lenalidomidem.</p> <p>MDS o wysokim ryzyku (pacjentów należy ocenić pod kątem kwalifikowalności do allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych)</p> <p>Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych: Jeśli pacjenci kwalifikują się do przeszczepu, dawcę należy zidentyfikować przy najbliższej możliwej okazji.</p> <p>Środki hipometylujące: 5'-azacytydyna (5'-aza): Jeśli pacjent odmawia lub nie jest odpowiednim kandydatem do allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych, standardem leczenia jest leczenie za pomocą 5'-aza.</p> <p>Środki hipometylujące: decytabiny: może być stosowana jako alternatywa do 5'-aza, jednakże nie jest zarejestrowana w leczeniu MDS w Europie.</p> <p>Prowadzone są badania nad nowymi i skojarzonymi opcjami leczenia:</p> <p>Pacjenci oporni na chemioterapię indukcyjną lub leki hipometylujące: najlepsze leczenie wspomagające, udział w badaniu klinicznym, można rozważyć skierowanie do zespołów opieki paliatywnej.</p> <p>Nie dokrwistość w przebiegu MDS</p> <p>Zależność od przetoczeń definiowana jako potrzeba > 2 jednostek na miesiąc w ciągu 4 mies.</p> <p>Dla osób z niskim wskaźnikiem predykcyjnym EPO (erytropoetyna w surowicy <500 IU i transfuzja krwi poniżej 2U) zalecane jest leczenie rekombinowaną ludzką erytropoetyną (EPO) od 30 000 do 60 000 IU s.c. co tydzień przez co najmniej 8 tygodni, a następnie wyższą dawką przez 8 tygodni. U wszystkich pacjentów z RARS należy rozważyć dodanie G-CSF 300 µD celowa wartość Hb wynosi 10-12 g / dl, ale należy wcześniej dostosować dawkę, aby zapobiec przekroczeniu poziomu.</p> <p>Ferrytyna powinna być utrzymywana na poziomie > 100 µg/ml w przypadku osób zastępujących erytropoetynę dożylnymi wlewami żelaza.</p> <p>Transfuzje krwi mogą być podstawą dla tych, u których przewiduje się niską odpowiedź na EPO (erytropoetyna w surowicy > 500 IU i > 2U przetoczzonej krwi). Pacjenci, u których występuje pierwotny lub wtórny brak odpowiedzi na leczenie ESA, mogą zostać uwzględnieni w badaniach klinicznych z zastosowaniem lenalidomidu lub środków hipometylujących. U pacjentów z RS, opornym na ESA i niskim zapotrzebowaniem na przetoczenia (ang. low requirements, LR), leczenie luspaterceptem związane było z osiągnięciem niezależności od transfuzji u 38% pacjentów w medianie 30 tygodni trwania leczenia. W LR MDS o odpowiedź erytroidalną i poprawę</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>hematologiczną zaoferowano u 63%. Luspatecept jest w związku z tym przedmiotem oceny przez EMA. Badania kliniczne z innymi środkami w LR MDS w celu poprawy wskaźników anemicznych obejmują lmtelstat, inhibitor telomerazy i Roxadustat, inhibitor czynnika indukowanego hipoksją i skierowanie do ośrodków, w których pacjenci mogą zostać włączeni do badań klinicznych.</p> <p>Pacjenci z ciągłą zależnością od przetoczeń czerwonych krwinek, szczególnie młodzi, powinni zostać wcześniej zidentyfikowani w celu rozważenia allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych.</p> <p>Ważne jest, aby zidentyfikować pacjentów, którzy mogą wymagać chelatacji żelaza (pan-London 2020).</p>
<p>NMDS 2019 (kraje nordyckie)</p>	<p><u>Leczenie pacjentów objawowych z MDS niskiego ryzyka</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Rozważ leczenie z potencjalną intencją wyleczenia (allogeniczny przeszczep komórek macierzystych) u pacjentów z pośrednim ryzykiem wg IPSS-R, w szczególności w przypadku dodatkowych czynników ryzyka (cechy genetyczne wysokiego ryzyka, zwłóknienie szpiku kostnego, potrzeba przetoczeń, ciężka małopłytkowość lub neutropenia, zmutowany p53 itp.). Szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów sklasyfikowanych jako ryzyko pośrednie zgodnie z IPSS-R, ponieważ do tej pory niewiele badań terapeutycznych stosowało tę kategorię jako kryterium. 2. W przypadku pacjentów z nie dokrwistością należy rozważyć EPO ± G-CSF u pacjentów z wynikiem prognostycznym 0 lub 1 zgodnie z modelem predykcyjnym. 3. Wysokiej jakości terapia za pomocą przetoczeń i chelatacji, jeśli jest to wskazane. 4. Ocenic pacjentów z MDS z dysplazją jednej linii (MDS-SLD) i MDS z dysplazją wielu linii (MDS-MLD) pod kątem zastosowania leczenia immunosupresyjnego. Wskazaniem do ATG jest u chorych z MDS-SLD i MDS-<LF z objawową niedokrwistością i/lub małopłytkowością i/lub neutropenią ze zwiększoną podatnością na zakażenia. Istnieje również możliwość zastosowania cyklosporyna A. 5. Leczenie lenalidomidem u pacjentów z MDS o niskim i średnim ryzyku wg IPSS-R z izolowanym del (5q), z niepowodzeniem leczenia czynnikiem wzrostu lub nie kwalifikujący się do tego leczenia zgodnie z modelem predykcyjnym i którzy nie wykazują p53 dodatniego wyniku immunohistochemii. Wyjątkowa ostrożność podczas leczenia lenalidomidem u młodszych pacjentów, którzy mogą kwalifikować się do SCT. 6. U pacjentów z ciężką zależnością od cytopenii i / lub przetoczeń, bez odpowiedzi na inne odpowiednie terapie, powinno rozważyć się leczenie eksperymentalne w ramach badania klinicznego. <p><u>Leczenie pacjentów z MDS wysokiego ryzyka</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Oceń pod kątem leczenia z intencją wyleczenia; allogeniczny przeszczep komórek macierzystych.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>2. Oceń pacjenta pod kątem leczenia azacytydyną.</p> <p>3. Oceń pacjenta pod kątem chemioterapii typu AML; szczególnie młodszy pacjenci z wysokim prawdopodobieństwem odpowiedzi.</p> <p>4. Wyłącznie leczenie wspomagające lub leczenie eksperymentalne w ramach badania klinicznego.</p> <p><u>Leczenie wspomagające</u>: przetoczenia, chelatacja żelaza, leczenie małopłytkowości, leczenie i prewencja zakażeń.</p>
<p>Belgia 2013 i Belgia 2018</p>	<p><u>Leczenie pacjentów z niskim i pośrednim-1 ryzykiem wg IPSS - aktualizacja (Belgia 2018)</u></p> <p>Leczenie objawowej anemii (niedokrwistość jest głównym objawem w około 70% pacjentów i większość pacjentów z MDS stanie się zależna od przetoczeń w przebiegu choroby):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Czynniki stymulujące erytropoezę (ESA, darbepoetyna alfa i epoetyna alfa) 2) Deferasiroks zatwierdzony w leczeniu przeładowania żelazem w związku z przetoczeniami u chorych niższego ryzyka (IPSS 0-1,5) 3) Luspatercept, imetelsat - badane u osób opornych na ESA (nie wszyscy chorzy odpowiedzą na leczenie ESA); luspatercept jako obiecujący lek zmniejszający zapotrzebowanie na przetoczenia u pacjentów z MDS niższego ryzyka i wykazujący wyraźną aktywność u pacjentów z MDS-RS. <p>Trombocytopenia: badane romiplostim i eltrombopag z/ bez azacytydyny - wykazują skuteczność w MDS niższego ryzyka</p> <p>Transplantacja: allo-HSCT pozostaje jedyną opcją leczenia z możliwością wyleczenia MDS.</p> <p><u>Leczenie pacjentów z niskim i pośrednim-1 ryzykiem wg IPSS (Belgia 2013)</u></p>



Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p data-bbox="394 304 1308 331"><u>Leczenie pacjentów z ryzykiem pośrednim-2 i wysokim wg IPSS (Belgia 2013)</u></p>  <pre data-bbox="394 336 1496 1252"> graph TD A[SŁABY STAN SPRAWNOŚCI] --> B[DOBRY STAN SPRAWNOŚCI] A --> C[Najlepsze leczenie wspomagające BSC] B --> D[DAWCA KOMÓREK MACIERZYSTYCH?] D -- NIE --> E[Chemioterapia jak w AML] D -- TAK --> F[Odsetek blastów szpiku kostnego] F -- <5% --> G[ALLOGENICZNY PRZESZCZEP KOMÓREK MACIERZYSTYCH] F -- 5-10% --> H[Wysokie ryzyko cytogenetyczne?] F -- >10% --> G H -- nie --> I[Chemioterapia jak w AML] H -- tak --> J[AZA] I --> G J --> G </pre> <p data-bbox="394 1257 1937 1316">Źródło: rycina 2 z wytycznych Belgia 2013. MAC - kondycjonowanie mieloablacyjne (ang. <i>myeloablative conditioning</i>); RIC - kondycjonowanie o zredukowanej intensywności (ang. <i>reduced intensity conditioning</i>).</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Włochy 2010	<p>Poniżej przedstawiono główne zalecenia w leczeniu MDS:</p> <p>Brak leczenia można rozważyć tylko u pacjentów bez objawów niedokrwistości lub bez epizodów zakaźnych związanych z neutropenią lub krwawień związanym z małopłytkowością.</p> <p>Chelatację żelaza zaleca się wszystkim chorym z niskim lub pośrednim-1 ryzykiem, otrzymującym regularne przetoczenia KKCz, po przetoczeniu ok. 20 jednostek (4 g żelaza).</p> <p>U pacjentów z MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, poziomem Hb <10 g/d, sEPO <500 mIU/ml należy rozważyć ESA, tj. erytropoetynę alfa, erytropoetynę beta lub darbepoetynę.</p> <p>Stosowanie terapii immunosupresyjnej jest odpowiednie u pacjentów z MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku wg IPSS, którzy wymagają leczenia, mają <5% blastów w szpiku kostnym i nie mają wysokiego ryzyka cytogenetycznego.</p> <p>Pacjenci z MDS, z del(5q) (izolowaną lub z dodatkowymi nieprawidłowościami) o niskim lub pośrednim-1 ryzyku i anemią zależną od przetoczeń są kandydatkami do leczenia I linii LEN w ramach badań klinicznych albo allo-HSCT. Można rozważyć stosowanie LEN również u chorych bez del(5q) w przypadku oporności na leczenie ESA lub u chorych, którzy nie kwalifikują się do tego leczenia (sEPO > 500 UI/ml).</p> <p>Pacjenci z chorobą o niskim lub pośrednim-1 ryzyku wg IPSS są kandydatami do leczenia hipometylującego pierwszego rzutu, gdy wymagają leczenia, nie mają izolowanej delecji 5q lub w połączeniu z innymi nieprawidłowościami chromosomalnymi i spełniają co najmniej jeden z następujących warunków: brak zalecenia do ESA (tj. poziom erytropoetyny w surowicy > 500 mIU / ml), obecność jakiegokolwiek innej ciężkiej objawowej cytopenii, ponad 5% blastów w szpiku kostnym lub wysokie ryzyko cytogenetyczne.</p> <p>Pacjenci z MDS niskiego ryzyka, w tym z del(5q), mogą być leczeni związkami hipometylującymi, jeżeli są oporni na terapię I linii: ESA, IST, LEN.</p> <p>U pacjentów z MDS o wysokim lub pośrednim-2 ryzyku wg IPSS nie kwalifikującym się do allogenicznego HSCT lub kwalifikującym się do allogenicznego HSCT, ale pozbawionym natychmiast dostępnego dawcy, zaleca się leczenie związkami hipometylującymi.</p> <p>U pacjentów z MDS o wysokim lub pośrednim-2 ryzyku wg IPSS i delecją 5q, izolowaną lub w połączeniu z dodatkowymi nieprawidłowościami cytogenetycznymi, bez natychmiastowego dawcy do alloHSCT, należy rozważyć leczenie lenalidomidem w ramach badań klinicznych.</p> <p>U pacjentów z odsetkiem blastów szpiku kostnego > 10% i w wieku poniżej 65 lat jest możliwość zastosowania terapii jak w AML.</p> <p>AlloHSCT jest jedyną terapią z potencjałem wyleczenia MDS. Pacjenci z MDS w wieku poniżej 65 lat powinni zostać poddani ocenie pod kątem kwalifikacji do alloHSCT. U pacjentów z MDS o wysokim lub pośrednim-2 ryzyku wg IPSS alloHSCT należy wykonać jako terapię pierwszego rzutu.</p>

allo-HSCT - allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*); ATG - antytymocytowa globulina (ang. *antithymocyte globulin*); BM - szpik kostny (ang. *bone marrow*); DNMTI - inhibitory metylotransferazy (ang. *DNA methyl transferase inhibitor*); ESA - środki stymulujące erytropoezę (ang. *erythropoiesis stimulating agents*); G-CSF - czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów (ang. *granulocyte colony stimulating factor*); GM-CSF - czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (ang. *granulocyte-macrophage colony stimulating factor*); h-ATG - antytymocytowa surowica końska (ang. *horse antithymocyte globulin*); HMA - środki hipometylujące (ang. *hypomethylating agents*); MDS-RS - MDS z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (ang. *MDS with ringed sideroblasts*; wg klasyfikacji WHO 2016); HCT - przeszczepienie komórek krwiotwórczych (ang. *hematopoietic cell transplantation*); HSCT - przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *hematopoietic stem cell transplantation*); IST - terapia immunosupresyjna (ang. *immunosuppressive therapy*); RARS - niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (ang. *Refractory Anemia with Ringed Sideroblasts*; wg klasyfikacji WHO 2008); rHuEPO - rekombinowana erytropoetyna ludzka (ang. *recombinant human erythropoietin*); RIC - kondycjonowanie o zredukowanej intensywności (ang. *reduced-intensity conditioning*); RS - syderoblasty pierścieniowate (ang. *ringed sideroblasts*); s.c. - podskórze (ang. *subcutaneous*); TPO - agonista receptorów trombopoetycznych (ang. *thrombopoietic receptor-agonist*); * IPSS-R: bardzo niskie, niskie, pośrednie, IPSS: niskie/średnie-1, WPSS: bardzo niskie, niskie, średnie; ** IPSS-R: średnie, wysokie, bardzo wysokie, IPSS: średnie-2, wysokie, WPSS: wysokie, bardzo wysokie.

2.8 Wybór populacji docelowej

Wnioskowaną populację stanowią dorośli chorzy 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.

2.8.1 Liczebność populacji docelowej

Szacowanie liczebności populacji docelowej oparto na polskich danych opublikowanych i opiniach 4 polskich ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych na MDS (patrz rozdz. 7.1).

W oparciu o najbardziej rzetelne dane sprawozdawane do NFZ w celu uzyskania refundacji świadczeń w 2014 roku współczynnik chorobowości na zespoły mielodysplastyczne (MDS) wyniósł 11,5/100 tys. (Budziszewska 2017), co przy uwzględnieniu wielkości populacji Polski (ok. 38,4 mln według danych Głównego Urzędu Statystycznego, GUS) przekłada się na ok. 4400 chorych na MDS w Polsce.

Polskie dane epidemiologiczne na temat MDS-RS (tj. dla RARS i RCMD-RS wg starych klasyfikacji, patrz rozdz. 2.2.2) zebrano w poniższej tabeli. Do szacowania populacji docelowej przyjęto dane w oparciu o badanie Mądry 2015 jako badania obejmującego najliczniejszą populację badaną i ponadto zawierającego charakterystykę kliniczną chorych w poszczególnych podtypach MDS. Zgodnie z wynikami badania Mądry 2015 odpowiednio 6,7% i 2,1% chorych na MDS ma RARS i RCMD-RS, co uwzględniono w szacunkach.

Tab. 10. 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
Okres obserwacji	chorzy na MDS włączeni do badania w okresie od marca 2008 do maja 2009 (tj. przez 15 mies.),	chorzy na MDS zdiagnozowanym w dowolnym momencie, przyjęci do ośrodka hematologicznego	chorzy na MDS, którzy pojawili się w ośrodkach hematologicznych biorących udział w badaniu w okresie od 9

Parametr	Mądry 2015	Waszczuk-Gajda 2016	Drozd-Sokołowska 2017
	obserwowani przez kolejne 55 mies.	między marcem 2008 a majem 2009; koniec obserwacji w grudniu 2013	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).

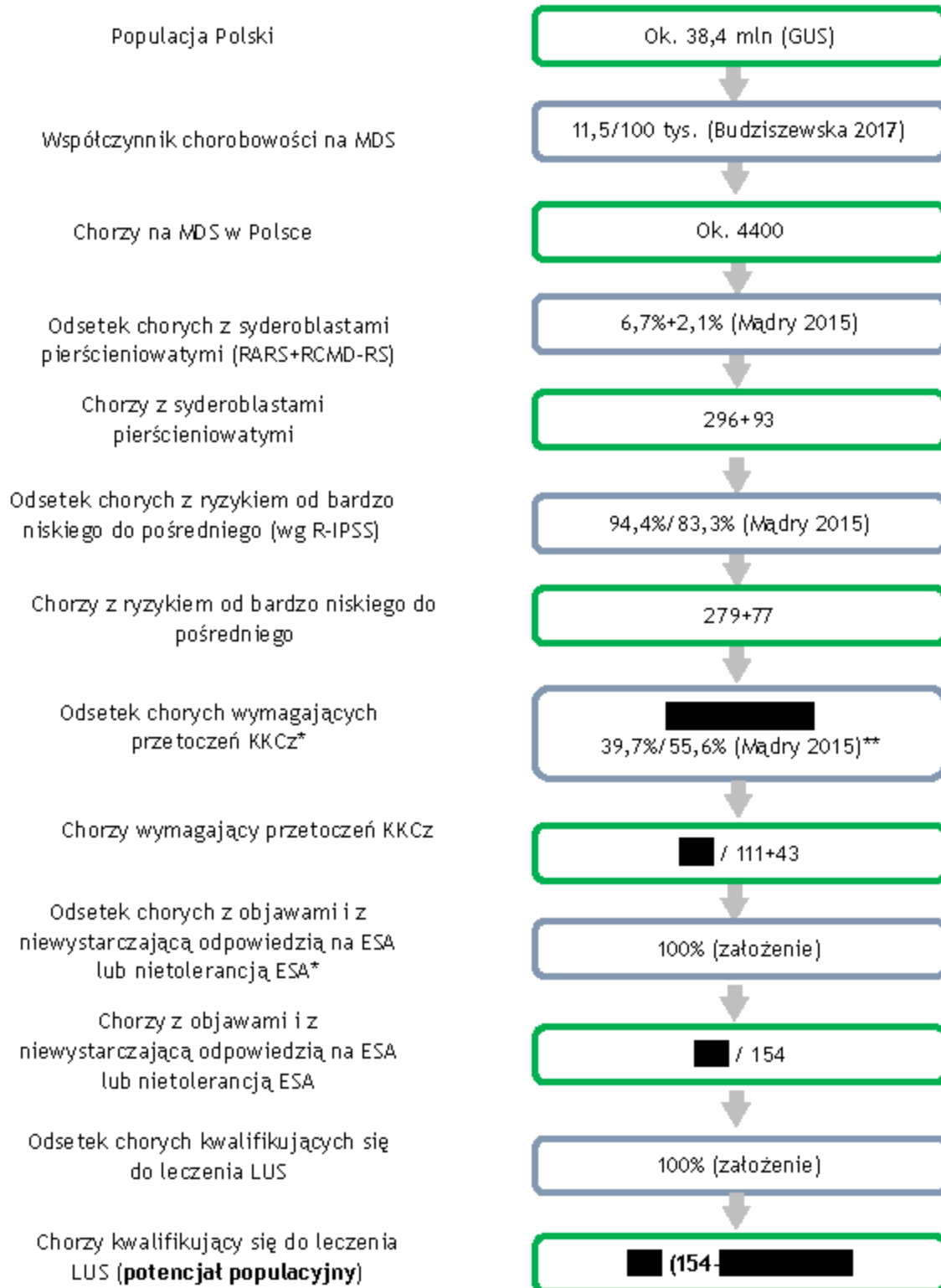
W związku z tym, że charakterystyki te są różne w różnych podtypach MDS, w szacowaniu populacji uwzględniono 2 osobne podgrupy - chorych z RARS i z RCMD-RS, tj. grupy składające się na MDS-RS według obecnej klasyfikacji WHO (patrz rozdz. 2.2.2). Zgodnie z wynikami badania Mądry 2015 wśród chorych z RARS i RCMD-RS odsetek chorych z ryzykiem od bardzo niskiego do pośredniego (wg R-IPSS) wynosi odpowiednio 94,4% i 83,3%. Z kolei odsetek chorych wymagających przetoczeń KKCz wśród chorych z RARS i RCMD-RS wynosi odpowiednio 39,7% i 55,6% zgodnie z publikacją Mądry 2015. Brak jest danych, ile wynoszą odsetki chorych wymagających przetoczeń w podgrupie chorych z ryzykiem od bardzo niskiego do pośredniego, jednakże w związku z tym, że większość chorych z RARS i RCMD-RS to chorzy z ryzykiem od bardzo niskiego do pośredniego, uznano, że można założyć, iż odsetki chorych wymagających przetoczeń KKCz w całej populacji niezależnie od ryzyka będą odpowiadać w przybliżeniu odsetkom chorych wymagających przetoczeń u chorych z ryzykiem od bardzo niskiego do pośredniego. Ponadto uznano, że odsetek chorych wymagających przetoczeń KKCz (tj. co najmniej 1 przetoczenie KKCz w ciągu 8 tyg.) odpowiada już chorym z objawami niedokrwistości i chorym z niewystarczającą odpowiedzią na erytropoetyny lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia i nie zawężano w związku z tym dodatkowo populacji.

Sposób szacowania populacji i powyższe wartości przyjęte w szacowaniu populacji docelowej zostały potwierdzone przez ekspertów klinicznych w przeprowadzonym badaniu ankietowym (patrz rozdz. 7.1), [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] i został on przyjęty w wariancie podstawowym analizy, skutkując wielkością populacji docelowej na poziomie [REDAKTOWANE]. Z kolei odsetki z badania Mądry 2015 wykorzystano do oszacowania populacji w wariancie minimalnym analizy, która wyniosła 154 chorych. W wariancie maksymalnym analizy przyjęto [REDAKTOWANE]

Ponadto ankietowani wskazali, że w kolejnym roku pojawi się [REDACTED] chorych potencjalnie kwalifikujących się do leczenia LUS.

Ryc. 4. Szacowanie potencjału populacyjnego.



* uznano, że odsetek chorych wymagających przetoczeń KKCz (tj. co najmniej 1 przetoczenie KKCz w ciągu 8 tyg.) odpowiada już chorym z objawami niedokrwistości i z niewystarczającą odpowiedzią na erytropoetyny lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia; ** [redacted]
[redacted]
[redacted], z kolei odsetki z badania Mądry 2015 wykorzystano do oszacowania populacji w wariancie minimalnym analizy, która wyniosła 154 chorych; # [redacted]
[redacted]; ## nowi chorzy w kolejnym roku wg ankietowanych.

Wśród populacji osób kwalifikujących się do leczenia luspaterceptem określonej powyżej (tj. z potencjału populacyjnego) spodziewaną strukturę leczenia w I i II roku od wprowadzenia do refundacji luspaterceptu określano w oparciu o wyniki badania ankietowego (średnią z opinii ekspertów klinicznych) - patrz tabela poniżej. Zgodnie ze spodziewaną strukturą [redacted]
[redacted] od wprowadzenia luspaterceptu do refundacji w ramach programu lekowego.

Tab. 11. Spodziewana realna liczebność chorych leczonych luspaterceptem.

Rok	Odsetek%	Liczba chorych, którzy otrzymają LUS - BC (MIN-MAX)*
I	[redacted]	[redacted]
II	[redacted]	[redacted]

* w wariancie podstawowym (minimalnym - maksymalnym).

Zgodnie z raportem Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczącym oceny luspaterceptu w leczeniu MDS przeprowadzonej pod kątem stwierdzenia wysokiego poziomu innowacyjności technologii (AOTMiT Reblozyl), szacowana liczba populacji jest dużo wyższa niż przedstawiona w niniejszym wniosku. W przeprowadzonym oszacowaniu AOTMiT założenia dotyczące odsetka populacji (w pierwszym roku/ w drugim roku/ w okresie stabilnym) w odniesieniu do całkowitej populacji chorych z MDS są zbyt wysokie, biorąc pod uwagę niewielki odsetek chorych z MDS-RS wg publikacji Mądry 2015 oraz brak punktów odjęcia dla ryzyka od bardzo niskiego do pośredniego, chorych wymagających przetoczeń oraz chorych z objawami i z niewystarczającą odpowiedzią na ESA lub nietolerancją ESA oraz docelowy odsetek chorych leczonych LUS w I i II roku od wprowadzenia do programu lekowego, co powoduje bardzo duże przeszacowanie populacji dla luspaterceptu.

Tab. 12. Szacowanie wielkości populacji wg AOTMiT.

Parametr*	Wielkość*	Źródła/założenia*	Komentarz
Szacowana populacja	7600	przy założeniu że chorobowość wynosi 2 przypadki na 10 tys. osób, a populacja Polski stanowi 38 mln; obejmuje pacjentów ze wszystkimi rodzajami MDS (ze względu na nieodnalezienie danych	nie dotyczy specyficznie Polski , mimo że takie dane są dostępne

Parametr*	Wielkość*	Źródła/założenia*	Komentarz
Szacowana populacja w pierwszym roku/ w drugim roku/ w okresie stabilnym	760	w literaturze niemożliwym jest oszacowanie populacji analogicznej jak uwzględniona w badaniu) przy założeniu że w pierwszym roku/ w drugim roku/ w okresie stabilnym leczonych będzie 10%/30%/50% osób z populacji ogólnej	założenia z byt wysokie biorąc pod uwagę, że chorych z MDS-RS jest <10% (Mądry 2015) i do tego dochodzą jeszcze inne ograniczenia populacji (tj. brak punktów odcięcia odnośnie do ryzyka od bardzo niskiego do pośredniego, chorych wymagających przetoczeń, chorych z objawami i z niewystarczającą odpowiedzią na ESA lub nietolerancją ESA oraz docelowy odsetek chorych leczonych LUS w I i II roku od wprowadzenia do programu lekowego)

* AOTMNT Reblozyl.

3 Interwencja

Luspatercept jest fuzyjnym białkiem składającym się z domeny zewnątrzkomórkowej ludzkiego receptora aktywiny (ActRIIA) związanej z fragmentem Fc ludzkiej immunoglobuliny G1. Podstawowym mechanizmem działania leku jest hamowanie czynników z rodziny TGF- β (transformujący czynnik wzrostu beta, ang. *transforming growth factor β*). Luspatercept hamuje m. in. aktywinę B i GDF11 (czynnik różnicowania wzrostu-11, ang. *growth differentiation factor 11*). W listopadzie 2019 lek został zaaprobowany przez FDA do terapii dorosłych pacjentów z talasemią beta, zależnych od przetoczeń koncentratów krwinek czerwonych (KKCz) (Hematoonkologia).

Wyniki badania MEDALIST wskazujące na skuteczność LUS u chorych na MDS-RS (wg kryteriów WHO) ryzyka bardzo niskiego, niskiego lub pośredniego (wg R-IPSS), wymagających przetoczeń KKCz, z chorobą oporną na ESA lub z małym prawdopodobieństwem odpowiedzi na ESA, opublikowano w *New England Journal of Medicine* **9-go stycznia 2020 roku**. W badaniu MEDALIST wykazano, że więcej pacjentów w grupie luspaterceptu niż w grupie placebo uniezależniło się od przetoczeń (brak przetoczenia przynajmniej przez 8 tygodni w okresie pierwszych 24 tygodni; 38% vs 13%; $p < 0,001$) - pierwszorzędowy punkt końcowy. Ponadto przewagę luspaterceptu wykazano również w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych - braku przetoczeń przynajmniej przez 12 tygodni w okresie pierwszych 24 tygodni oraz w okresie pierwszych 48 tygodni badania (Fenaux 2020).

3-go kwietnia 2020 roku FDA zatwierdziło LUS w leczeniu niedokrwistości, w której leczenie czynnikiem stymulującym erytropoezę jest nieskuteczne, wymagającej przetoczeń 2 lub więcej jednostek KKCz w ciągu 8 tygodni, u dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi o niskim lub średnim ryzyku z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (MDS-RS) lub z nowotworami mielodysplastycznymi / mieloproliferacyjnymi z obecnością pierścieniowatych syderoblastów i trombocytozą (MDS / MPN-RS-T). LUS nie jest jednakże wskazany do stosowania jako substytut przetoczeń KKCz u pacjentów wymagających natychmiastowej korekty niedokrwistości (FDA Reblozyl).

30-go kwietnia 2020 roku Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) wydał pozytywną opinię zalecającą przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu LUS przeznaczonego do leczenia osób dorosłych z niedokrwistością zależną od transfuzji związaną z zespołami mielodysplastycznymi (MDS) lub beta -talasemią. Pełne wskazanie brzmi następująco: leczenie dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu bardzo niskiego, niskiego i średniego ryzyka zespołów mielodysplastycznych (MDS) z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których odpowiedź na leczenie była niezadowolająca lub nie kwalifikują się do leczenia opartego na erytropoetykach i leczenie dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od przetoczeń związaną z talasemią beta (EMA CHMP). **25-go czerwca 2020 roku** Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*) przyznała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu LUS.

W wytycznych amerykańskich LUS zalecany jest w leczeniu początkowym w MDS niskiego/pośredniego-1 ryzyka u chorych z objawową niedokrwistością i bez del(5q), z RS $\geq 15\%$ lub RS $\geq 5\%$ z mutacją SF3B1 (co odpowiada diagnozie MDS-RS wg WHO 2016) - w przypadku chorych z EPO w surowicy ≤ 500 mU/mL zalecenie to ograniczono do chorych bez odpowiedzi na leczenie darbopoetyną + G-CSF lub epoetyną + G-CSF. Po niepowodzeniu

leczenia LUS u chorych z EPO w surowicy ≤ 500 mU/mL zaleca się zastosowanie h-ATG (antytymocytoowa surowica końska) \pm cyklosporyny, azacytydyny, decytabiny lub lenalidomidu, a u chorych z EPO w surowicy >500 mU/mL po niepowodzeniu leczenia LUS należy rozważyć leczenie lenalidomidem a dopiero następnie zaleca się zastosowanie h-ATG \pm cyklosporyny, azacytydyny, decytabiny lub lenalidomidu (NCCN 2021). Umiejscowienie LUS w leczeniu MDS przedstawiono na Ryc. 3 w rozdz. 2.7.

W wytycznych europejskich ESMO z 2020 r. luspatercept zalecany jest po niepowodzeniu leczenia ESA u chorych z MDS-RS zależnych od przetoczeń [I, A, tj. najwyższy poziom dowodów i największa siła rekomendacji, patrz załącznik do publikacji Fenaux 2021] – wskazanie dotyczy chorych bez delecji 5q, niezależnie od poziomu EPO (Fenaux 2021).

W polskich zaleceniach PTOK zastosowanie luspaterceptu (obok azacytydyny, decytabiny i lenalidomidu) należy rozważyć u chorych na MDS niższego ryzyka, u których nie ma odpowiedzi na leczenie ESA \pm G-CSF (PTOK 2020).

MDS o niższym ryzyku w pewnym momencie staje się oporne na dotychczasowe leczenie, co prowadzi do zależności od przetoczeń KKCz, przetładowania żelazem i obniżonej jakości życia (Kao 2008, Fenaux 2013, Fenaux 2019, Fenaux 2020). **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 (patrz rozdz. 2.7 i 3.1.2.4), stąd luspatercept stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów i lekarzy.**

3.1 Charakterystyka interwencji

W Tab. 13 przedstawiono szczegółowe dane dotyczące leku Reblozyl.

Dane odnoszące się do analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Reblozyl® (Reblozyl ChPL).

Tab. 13. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Reblozyl® (luspatercept), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 25 mg, kod EAN zgodnie z wnioskiem refundacyjnym 75 mg, kod EAN zgodnie z wnioskiem refundacyjnym
Kod ATC i nazwa grupy	B03XA06
Substancja czynna	Luspatercept
Wnioskowane wskazanie	Leczenie 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.
Dawkowanie*	Przed każdorazowym podaniem produktu leczniczego Reblozyl należy ocenić poziom hemoglobiny (Hb) pacjentów. Jeśli przed podaniem dawki zostanie przeprowadzona transfuzja czerwonych krwinek, na potrzeby dawkowania należy wziąć pod uwagę poziom Hb sprzed transfuzji.

	<p>Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Reblozyl to 1,0 mg/kg raz na 3 tygodnie.</p> <p>W przypadku pacjentów, którzy nie są niezależni od transfuzji czerwonych krwinek po podaniu co najmniej 2 kolejnych dawek w dawce początkowej wynoszącej 1,0 mg/kg, dawka powinna zostać zwiększona do 1,33 mg/kg. Jeśli pacjenci nie są niezależni od transfuzji czerwonych krwinek po podaniu co najmniej 2 kolejnych dawek wynoszących 1,33 mg/kg, dawka powinna zostać zwiększona do 1,75 mg/kg. Zwiększanie dawki nie powinno następować częściej niż co 6 tygodni (2 podania) i nie powinno przekraczać maksymalnej dawki wynoszącej 1,75 mg/kg co 3 tygodnie. Nie należy zwiększać dawki bezpośrednio po opóźnieniu przyjęcia dawki. W przypadku pacjentów, u których stężenie Hb przed podaniem dawki będzie wynosić >9 g/dl i którzy jeszcze nie osiągnęli niezależności od transfuzji, może być wymagane zwiększenie dawki wedle uznania lekarza. Nie można wykluczyć ryzyka, że w przypadku jednoczesnego stosowania transfuzji, stężenie Hb wzrośnie do poziomu wyższego niż stężenie docelowe.</p> <p>Jeśli u pacjenta nastąpi utrata odpowiedzi (tj. niezależności od transfuzji), dawka powinna zostać zwiększona o jeden poziom dawki.</p> <p>W przypadku zwiększenia poziomu Hb o wartość > 2 g/dl w ciągu 3 tygodni leczenia luspaterceptem przy braku transfuzji, dawka produktu leczniczego Reblozyl powinna zostać zmniejszona o jeden poziom dawki (tj. z 1,75 mg/kg na 1,33 mg/kg, z 1,33 mg/kg na 1 mg/kg, z 1 mg/kg na 0,8 mg/kg).</p> <p>Jeśli poziom Hb wynosi \geq 11,5 g/dl przy braku transfuzji przez co najmniej 3 tygodnie, podanie dawki powinno zostać opóźnione do momentu, aż poziom Hb osiągnie wartość \leq 11,0 g/dl. W przypadku towarzyszącego szybkiego wzrostu poziomu Hb (> 2 g/dl w ciągu 3 tygodni przy braku transfuzji) należy rozważyć zmniejszenie dawki do jednego poziomu w dół (minimum 0,8 mg/kg) po podaniu dawki z opóźnieniem.</p> <p>Nie należy zmniejszać dawki poniżej poziomu 0,8 mg/kg.</p> <p>Jeżeli u pacjenta wystąpią utrzymujące się działania niepożądane stopnia 3 lub wyższego związane z leczeniem, leczenie powinno zostać opóźnione do momentu poprawy w zakresie toksyczności lub powrotu do stanu wyjściowego. Po opóźnieniu podania dawki pacjenci powinni ponownie rozpocząć leczenie od poprzedniej dawki lub zmniejszoną dawką zgodnie z wytycznymi dotyczącymi zmniejszania dawki.</p> <p>W przypadku pominięcia lub opóźnienia w stosunku do zaplanowanego podania leku pacjentowi należy jak najszybciej podać produkt leczniczy Reblozyl, a dawkowanie powinno być kontynuowane zgodnie z zaleceniami, z odstępem co najmniej 3 tygodni pomiędzy dawkami.</p> <p>Jeżeli u pacjentów nastąpi utrata odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem produktu leczniczego Reblozyl, należy ocenić czynniki przyczynowe (np. epizod krwawienia). Jeżeli typowe przyczyny utraty odpowiedzi hematologicznej zostaną wykluczone, należy rozważyć zwiększenie dawki w sposób opisany powyżej.</p> <p>Stosowanie produktu leczniczego Reblozyl należy przerwać, jeżeli u pacjenta nie nastąpi zmniejszenie zależności od transfuzji po 9 tygodniach leczenia (3 dawkach) przy maksymalnym poziomie dawki, jeżeli nie stwierdzono innych przyczyn wyjaśniających niepowodzenie odpowiedzi (np. krwawienie, zabieg chirurgiczny, inne choroby współistniejące) lub w przypadku wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.</p>
Droga podania	Podskórna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Luspatercept, czynnik promujący dojrzewanie komórek erytroidalnych, jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym, które wiąże się z wybranymi ligandami białek z nadrodziny transformującego czynnika wzrostu-β (TGF-β). Luspatercept tłumia sygnalizację Smad2/3 przez wiązanie się ze specyficznymi ligandami endogennymi (np. GDF-11, aktywina B), co powoduje dojrzewanie komórek erytroidalnych poprzez różnicowanie prekursorów erytroidalnych późnego stadium (normoblastów) w szpiku kostnym. Sygnalizacja Smad2/3 jest nieprawidłowo wysoka w modelach schorzeń charakteryzujących się nieefektywną erytropoezą, takich jak MDS i β-talasemia, oraz w szpiku kostnym pacjentów chorych na MDS.</p>

* Leczenie produktem leczniczym Reblozyl powinien rozpoczynać lekarz doświadczony w leczeniu chorób hematologicznych. Szczególne populacje: nie można sformułować konkretnych zaleceń dotyczących dawkowania w przypadku pacjentów z ALT lub AST $\geq 3 \times$ GGN lub uszkodzeniem wątroby stopnia ≥ 3 wg CTCAE oraz w przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami i czynności nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) z powodu braku danych; stosowanie produktu leczniczego Reblozyl u dzieci i młodzieży nie jest właściwe.

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 19 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 14. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pierwsze pozwolenie: 25.06.2020 r. Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/20/1452/001 25 mg fiołka, EU/1/20/1452/002 75 mg fiołka
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none">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 leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji związaną z beta-talazemią
Status leku sierociego	Tak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. Standardowe warunki dotyczące okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports</i> , PSURs)*.

* Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przedłoży pierwszy okresowo aktualizowany raport bezpieczeństwa dotyczący tego produktu w czasie do 6 miesięcy po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

3.1.1.1 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą oraz ciąża.

3.1.1.2 Przedawkowanie

Przedawkowanie luspaterceptu może spowodować wzrost wartości stężenia Hb powyżej pożądanej wartości. W przypadku przedawkowania leczenie luspaterceptem powinno zostać opóźnione do momentu, aż stężenie Hb osiągnie wartość ≤ 11 g/dl.

3.1.1.3 Działania niepożądane

Zespoły mielodysplastyczne

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Reblozyl (u co najmniej 15% pacjentów) były zmęczenie, biegunka, osłabienie, nudności, zawroty głowy, ból pleców i ból głowy. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi stopnia 3 lub wyższego (u co najmniej 2% pacjentów) były między innymi

omdlenie/ stan przedomdleniowy, zmęczenie, nadciśnienie tętnicze i osłabienie. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi (u co najmniej 2% pacjentów) były zakażenie układu moczowego, ból pleców i omdlenie.

Oslabienie, zmęczenie, zawroty głowy i ból głowy występowały częściej w trakcie pierwszych 3 miesięcy leczenia.

Przerwanie leczenia z powodu działania niepożądanego nastąpiło u 2,0% pacjentów leczonych luspaterceptem. Działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia w grupie leczonej luspaterceptem były zmęczenie i ból głowy.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów chorych na MDS. Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji organów i narządów MedDRA. W każdej klasie organów i narządów działania niepożądane wymieniono zgodnie z malejącą częstością występowania. Kategoria częstości odpowiadająca każdemu działaniu niepożądanemu jest zdefiniowana jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości, działania niepożądane uszeregowano według zmniejszającego się stopnia ciężkości.

Tab. 15. Działania niepożądane występujące u pacjentów chorych na MDS leczonych produktem leczniczym Reblozyl (Reblozyl ChPL).

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie, (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie oskrzeli	Bardzo często
	zakażenia dróg moczowych	Bardzo często
	zakażenia górnych dróg oddechowych	Często
	Grypa	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	nadwrażliwość*	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hiperurykemia	Często
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy	Bardzo często
	ból głowy	Bardzo często
	omdlenie/ stan przedomdleniowy	Często
Zaburzenia ucha i błędnika	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego lub pozycyjne zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Często
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie tętnicze~	Często
	zdarzenia zakrzepowo-zatorowe§	Często

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie, (%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka	Bardzo często
	nudności	Bardzo często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból pleców	Bardzo często
	ból stawów	Często
	ból kości	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie	Bardzo często
	osłabienie	Bardzo często
	reakcja w miejscu wstrzyknięcia#	Często

* Na dwrażliwość obejmuje obrzęk powiek, na dwrażliwość na lek, obrzęk twarzy, obrzęk okołoooczodołowy, obrzęk twarzy, obrzęk naczyńoruchowy, obrzęk warg, wysypkę polekową.

~ Reakcja nadciśnieniowa obejmuje samoistne nadciśnienie, nadciśnienie i przetom nadciśnieniowy.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują rumień w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia i wysypkę w miejscu wstrzyknięcia.

§ Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe obejmują zakrzepicę żył głębokich, zakrzepicę żył wrotnych, udar niedokrwieny i zatorowość płucną.

3.1.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie w Polsce produkt Reblozyl® (luspatercept) nie jest objęty refundacją.

3.1.2.1 Warunki refundacji

Oceniana technologia ma być dostępna w ramach programu lekowego.

Tab. 16. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	██████████ ██████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	nie dotyczy

Tab. 17. Wnioskowane wskazanie.

<p>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</p>	<p>Leczenie 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.</p>
<p>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</p>	<p>Do programu kwalifikowani są pacjenci w wieku 18 lat i powyżej, z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • anemią zależną od przetoczeń (≥ 2 jednostki KKCz w okresie 8 tygodni w ciągu 16 tygodni przed kwalifikacją do programu); • w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzyku wg R-IPSS; • z syderoblastami pierścieniowatymi (MDS-RS definiowane jest przy $\geq 15\%$ syderoblastów pierścieniowatych lub $\geq 5\%$ syderoblastów pierścieniowatych w przypadku obecności mutacji SF3B1); • u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi. <p>Wszystkie powyższe kryteria muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, są kwalifikowani pacjenci z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzyku (wg R-IPSS), z syderoblastami pierścieniowatymi, leczeni luspaterceptem w ramach innego sposobu finansowania terapii do czasu zakontraktowania przedmiotowego programu przez oddziały NFZ.</p>
<p>Określenie czasu leczenia luspaterceptem</p>	<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami zakończenia udziału w programie.</p>
<p>Kryteria wyłączenia z programu</p>	<p>Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ciąża; 2) niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet); 3) nadwrażliwość na luspatercept lub którąkolwiek substancję pomocniczą. <p>Kryteria zakończenia udziału w programie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) brak odpowiedzi na leczenie ocenionej po 8 cyklach leczenia. Odpowiedź na leczenie definiuje się jako spełnienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> a) okres niezależności od przetoczeń kkc ≥ 8 tyg.; b) zmniejszenie o co najmniej 50% liczby jednostek przetoczonych przez okres min 8 tyg. względem analogicznego okresu przed włączeniem pacjenta do programu; c) poprawa stężenia hemoglobiny o $\geq 1,5$ g/dl wykazana

	<p>w ≥ 2 kolejnych pomiarach i utrzymanej przez ≥ 8 tyg. w porównaniu do średniej z 2 pomiarów w okresie 16 tygodni poprzedzających włączenie pacjenta do programu;</p> <p>2) brak zmniejszenia zależności od przetoczeń po 3 cyklach leczenia przy maksymalnym poziomie dawki luspaterceptu;</p> <p>3) wystąpienie toksyczności na nieakceptowalnym poziomie, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>4) progresja choroby podstawowej (MDS);</p> <p>5) ciąża;</p> <p>6) odmowa stosowania przez kobiety mogące zajść w ciążę skutecznej metody antykoncepcji.</p>
Schemat dawkowania i sposób podawania leków	<p>Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>Kobiety mogące zajść w ciążę muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem leczniczym Reblozyl i przez okres co najmniej 3 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki.</p>
Badania wykonywane przy kwalifikacji do leczenia	<p>1) morfologia krwi;</p> <p>2) oznaczenie mutacji SF3B1 u chorych z obecnością syderoblastów pierścieniowatych $\geq 5\%$ i $\leq 15\%$;</p> <p>3) test ciążowy u kobiet mogących zajść w ciążę przed rozpoczęciem leczenia.</p> <p>Badania winny być wykonane w ciągu nie więcej niż 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia.</p>
Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia	<p>1) morfologia krwi przed każdym cyklem leczenia.</p>
Monitorowanie programu	<p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>

3.1.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania luspaterceptu ze środków publicznych 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.

Luspatercept nie jest obecnie refundowany w żadnej grupie limitowej.

- 1. Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do luspaterceptu** – brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej (Ustawa refundacyjna).
- 2. Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do luspaterceptu, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków** – brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej (Ustawa refundacyjna).

Luspatercept jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania (Ustawa refundacyjna).

W Analizie klinicznej wykazano, że stosowanie luspaterceptu daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do placebo – spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy zezwalających na utworzenie nowej grupy limitowej (patrz: Analiza kliniczna, Ustawa refundacyjna).

W związku z powyższym, ze względu na brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy i zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2 wskazujących na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej oraz uzyskiwane efekty zdrowotne i dodatkowe efekty zdrowotne wykazane w ramach Analizy klinicznej (spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 zezwalających na utworzenie odrębnej grupy limitowej) wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN (Ustawa refundacyjna).

W związku z powyższym, luspatercept kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Przyjęto, że podstawę limitu wyznaczać będzie opakowanie zawierające 75 mg luspaterceptu (Reblozyl 75 mg).



Tab. 18. Wnioskowana cena preparatu Reblozyl®.

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN*	Cena hurtowa brutto, PLN**	Wysokość limitu finansowania, PLN	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
████████	██████	██████	██████	██████	██████
████████	██████	██████	██████	██████	██████

* VAT 8%; ** marża hurtowa 5%.

3.1.2.3 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla Reblozyl w leczeniu niedokrwistości w przebiegu MDS-RS.

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

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz>
- Kanada - <http://www.cadth.ca> oraz <https://www.inesss.qc.ca/en/home.html>
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>
- Norwegia - <http://www.kunnskapsenteret.no/en/publications>

Tab. 19. Rekomendacje refundacyjne dla Reblozyl® (luspatercept) w leczeniu niedokrwistości w przebiegu MDS-RS.*

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2020	projekt dotyczący luspaterceptu w leczeniu niedokrwistości spowodowanej MDS jest zawieszony	firma Celgene nie była w stanie przedłożyć dokumentów w lutym 2020 i wnioskuje o odłożenie w czasie projektu
SMC	-	-

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
AWMSG 2021	leczenie dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych (MDS) bardzo niskiego, niskiego i pośredniego ryzyka z obecnością syderoblastów pierścieniowatych, którzy mieli niezadawalającą odpowiedź lub nie kwalifikują się do leczenia opartego na erytropoetynie	w związku z brakiem przedłożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny luspatercept (Reblozyl®) nie może zostać zatwierdzony do stosowania w ramach NHS Wales
NCPE	-	-
HAS	-	-
Zorginstituut Nederland 2020	choroba szpiku kostnego, w której wytwarzanie komórek krwi jest poważnie zaburzone (zespół mielodysplastyczny)	pozytywna
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021	leczenie dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych (MDS) bardzo niskiego, niskiego i pośredniego ryzyka z obecnością syderoblastów pierścieniowatych, którzy mieli niezadawalającą odpowiedź lub nie kwalifikują się do leczenia opartego na erytropoetynie	G-BA klasyfikuje zakres dodatkowej korzyści ze stosowania luspaterceptu jako niewymierny, ponieważ dane naukowe nie pozwalają na kwantyfikację efektów.
IQWiG 2020	leczenie dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych (MDS) bardzo niskiego, niskiego i pośredniego ryzyka z obecnością syderoblastów pierścieniowatych, którzy mieli niezadawalającą odpowiedź lub nie kwalifikują się do leczenia opartego na erytropoetynie	
Australian Government Department of Health	-	-
PBAC	-	-
PHARMAC	-	-
CADTH 2021	leczenie dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji (wymagającą przetoczeń co najmniej dwóch jednostek KKCz w ciągu 8 tygodni) z powodu zespołów mielodysplastycznych (MDS) od bardzo niskiego do pośredniego ryzyka z obecnością syderoblastów pierścieniowatych, którzy mieli niezadawalającą	w trakcie (planowana rekomendacja sierpień 2021)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	odpowiedź lub nie kwalifikują się do leczenia opartego na erytropoetynie	
INESS 2021	leczenie pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych (MDS) bardzo niskiego, niskiego i pośredniego ryzyka z obecnością syderoblastów pierścieniowatych	w trakcie
SBU	-	-
KUNNSKAPSENTERET	-	-

* przeszukiwanie miało miejsce 19.04.2021 r.

3.1.2.4 Refundowane technologie medyczne

Produkt Reblozyl® (luspatercept) nie jest obecnie refundowany w Polsce w żadnym wskazaniu, w tym w leczeniu niedokrwistości w przebiegu MDS.

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 (poziom odpłatności bezpłatny):
 - **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):⁴
 - **azacytydyna** - zespoły mielodysplastyczne o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rakowniczym (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,

⁴ 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).

- metotreksat - AML i MDS (niewymienione w wytycznych, PTOK 2020, IHiT 2010);
- o cyklofosfamid - MDS (niewymieniony w wytycznych, PTOK 2020, IHiT 2010);
- o 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;
- o 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:
 - o brak⁵.

Immunoglobulina jest stosowana u pacjentów z 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 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

⁵ w MDS jako wskazaniu pozarejestracyjnym (dlatego nie analizowano): cyklosporyna (leczenie paliatywne), danazol (analog steroidowy o silnych właściwościach przeciwgonadotropowych), posakonazol (u dzieci < 18 r.ż., lek przeciwgrzybiczy).

wykonuje się przeszczepienie szpiku kostnego, narażonych na wystąpienie przedłużonej ciężkiej neutropenii (Neupogen ChPL), pegfilgrastim i lipegfilgrastim (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).

Spośród 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 chorym w ramach leczenia wspomagającego/objawowego **koncentraty krwinek czerwonych** rozliczane są w ramach leczenia szpitalnego - zarówno koszt przetaczanych jednostek (przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z aferazy wycenione na 263 PLN wg Zarządzenia nr 55/2021/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 55/2021/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 55/2021/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 informacje przedstawione powyżej, **brak jest skutecznego leczenia przyczynowego refundowanego 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 **projekcie wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności** (Wykaz TLI).

Tab. 20. 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.

4 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (Rozporządzenie MZ).

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.” (Rozporządzenie MZ).

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w leczeniu MDS mogą być stosowane: ESA±G-CSF, HMA (m.in. AZA), ATG, leki cytostatyczne, LEN i LUS, a także przetoczenia KKCz, leki chelatujące żelazo (deferoksamina) i przeszczepienie komórek krwiotwórczych.

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. Pozostałe leki wymieniane w wytycznych nie są finansowane lub stosowane w MDS niższego ryzyka w Polsce lub ich udział jest znikomy (patrz rozdz. 3.1.2.4).

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne leczenia MDS (patrz rozdz. 2.7) oraz dostępne i refundowane opcje terapeutyczne w Polsce (patrz rozdz. 3.1.2.4) **brak jest skutecznego leczenia przyczynowego refundowanego w Polsce** we 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. 21. 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.

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).

Zgodnie z wytycznymi *European Medicines Agency* (EMA) dotyczącymi oceny terapii przeciwnowotworowych (załącznik dotyczący specyficznie oceny terapii w zespołach mielodysplastycznych) z 2013 roku, placebo dodawane „on top” do najlepszego leczenia wspomagającego (zgodnie z aktualnie dostępnymi opcjami terapeutycznymi) stanowi akceptowalny komparator w przypadku, kiedy nie jest dostępny żaden inny specyficzny aktywny lek w leczeniu danych objawów (EMA MDS).

4.2 Rekomendacje refundacyjne - wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Luspatercept nie był przedmiotem oceny AOTMiT. W poniższej tabeli zebrano stanowiska wydane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w odniesieniu do leków stosowanych w leczeniu zespołów mielodysplastycznych (i niedokrwistości z nimi związanej).

Reblozyl w leczeniu MDS został oceniony dwukrotnie przez AOTMiT w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych i w obu przypadkach uzyskał pozytywne opinie Rady Przejrzystości (RP) i Prezesa AOTMiT w oparciu o wyniki badania MEDALIST (AOTMiT BIP):

1) zlecenie nr 257/2020 dotyczące MDS SLD RS

- uzasadnienie pozytywnej opinii Prezesa:

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Reblozyl (luspatercept) we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny SLD RS (ICD10: D46.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Do analizy klinicznej włączono randomizowane badanie III fazy **MEDALIST** (Fenaux 2020), porównujące luspatercept (LUS) z placebo (PLC) u dorosłych pacjentów z niedokrwistością wymagającą transfuzji krwinek czerwonych (≥ 2 jednostki/8 tygodni) z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim lub średnim.

Efekt leczenia na korzyść LUS w stosunku do PLC zaobserwowano dla większości punktów końcowych związanych z niezależnością od transfuzji czerwonych krwinek (RBC - TI - ang. *red blood cell transfusion independence*).

Wyniki w 1-48 tyg. obserwacji wskazują, że niezależność od transfuzji czerwonych krwinek po co najmniej 12 tyg. leczenia uzyskano u 33% pacjentów w grupie LUS oraz 12% w grupie PLC. Różnice między badanymi grupami były istotne statystycznie.

W 1-24 tyg. leczenia odpowiedź erytroidalną uzyskano u 53% pacjentów w grupie luspaterceptu vs. u 12% pacjentów w grupie placebo. U 49% pacjentów w grupie LUS vs. 14% pacjentów w grupie PLC nastąpiło zmniejszenie transfuzji krwinek czerwonych o 4 jednostki/8 tygodni. Brak informacji dotyczącej o istotnych statystycznie różnicach między badanymi grupami.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi po niepowodzeniu leczenia darbepoetyną alfą w skojarzeniu z czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF - ang. *granulocyte colony-stimulating factor*), można zastosować luspatercept, a dopiero później należy rozważać inne opcje terapeutyczne.

Mając na uwadze powyższe przesłanki oraz charakterystykę wnioskowanej populacji (brak kwalifikacji do programu lekowego dotyczącego leczenia lenalidomidem) w ocenie Prezesa Agencji finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych jest uzasadnione.

- uzasadnienie pozytywnej opinii Rady Przejrzystości:

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek Zespoły mielodysplastyczne są heterogenną grupą nowotworów, których wspólnymi cechami są nieefektywna hematopoeza z cechami dysplazji, cytopenia (pancytopenia) we krwi obwodowej oraz tendencja do transformacji w ostrą

białaczkę szpikową. Częstość zachorowań szacuje się na 4/100 tys. osób/rok. Według polskiego rejestru mediana wieku zachorowań wynosi 71 lat. Rokowanie zależy od kategorii ryzyka. Mediana czasu przeżycia wynosi od około 6 lat w przypadku małego ryzyka do około 5 mies. w razie dużego ryzyka.

Wniosek dotyczy pacjentki chorej na zespół mielodysplastyczny (MDS) z dysplazją jednej linii komórkowej (SLD) i obecnością pierścieniowatych syderoblastów (RS) - ryzyko niskie. Była ona leczona darbepoetyną w skojarzeniu z G-CSF (ludzki czynnik wzrostu granulocytów). Od kilku lat chora wymaga regularnych przetoczeń KKCZ (średnio 3 jednostki/mies.). Wiąże się to z częstymi hospitalizacjami oraz narastającym ryzykiem powikłań narządowych związanych z przeładowaniem organizmu żelazem. W opinii Konsultanta Wojewódzkiego u pacjentki zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu technologie medyczne.

Produkt leczniczy Reblozyl, zgodnie z rejestracją z dnia 25 czerwca 2020 r., jest wskazany do stosowania m.in. w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu MDS o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim, z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Luspatercept, czynnik promujący dojrzewanie komórek erytroidalnych, jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym, które wiąże się z wybranymi ligandami białek z nadrodziny transformującego czynnika wzrostu-B (TGF-B). Luspatercept tłumi sygnalizację Smad2/3 przez wiązanie się ze specyficznymi ligandami endogennymi, co powoduje dojrzewanie komórek erytroidalnych poprzez różnicowanie prekursorów erytroidalnych późnego stadium (normoblastów) w szpiku kostnym.

Skuteczność stosowania luspaterceptu oceniono w ramach badania MEDALIST (Fenaux 2020) - wielośrodkowego, randomizowanego badania fazy III prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Zostali nim objęci pacjenci z niedokrwistością wymagającą transfuzji krwinek czerwonych (≥ 2 jednostki/8 tyg.) z powodu MDS o ryzyku bardzo niskim, niskim lub średnim, z niedostateczną odpowiedzią na leczenie czynnikiem stymulującym erytropoezę), niespełniający kryteriów kwalifikacyjnych do takiego leczenia lub wykazujący nietolerancję na to leczenie. Wykluczeni z badania byli pacjenci z delecją 5q.

Wyniki w 1-48 tyg. obserwacji wskazują, że niezależność od transfuzji czerwonych krwinek po co najmniej 12 tyg. leczenia uzyskano u 33% pacjentów w grupie LUS oraz 12% w grupie PLC (OR=4,05). Różnice między badanymi grupami były istotne statystycznie. Odpowiedź erytroidalną uzyskano u 59% pacjentów w grupie LUS vs. 17% w grupie PLC. U 54% pacjentów w grupie LUS vs. 21% pacjentów w grupie PLC nastąpiło zmniejszenie transfuzji krwinek czerwonych o 4 jednostki/8 tyg. Średni

wzrost poziomu hemoglobiny o ≥ 1 g/dl zaobserwowano u 41% pacjentów w grupie LUS vs. 11% w grupie PLC.

W świetle polskich wytycznych PTOK 2020, wobec chorych na MDS niższego ryzyka, u których nie ma odpowiedzi na leczenie, należy rozważyć zastosowanie azacytydyny, decytabiny, lenalidomidu lub luspaterceptu. Z kolei amerykańskie rekomendacje NCCN 2020 przewidują, że w przypadku pacjentów bez zespołu 5q ± inne cytogeniczne nieprawidłowości z pierścieniowatymi syderoblastami $\geq 15\%$ lub $\geq 5\%$ z mutacją SF3B1, po niepowodzeniu leczenia EPO lub rHuEPO + G-CSF lub darbepoetyny alfa + G-CSF, można zastosować luspatercept. Kolejną opcją, jaką należy rozważyć, jest lenalidomid, azacytydyna lub decytabina.

Bezpieczeństwo stosowania

Przedstawione w ChPL podsumowanie profilu bezpieczeństwa wskazuje, że do bardzo często występujących działań niepożądanych leku Reblozyl należą: zapalenie oskrzeli, zakażenie dróg moczowych, zawroty głowy, ból głowy, duszność, biegunka, nudności, ból pleców, zmęczenie, osłabienie.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. Oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym produktu leczniczego, można zatem wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt wnioskowanej terapii jest wysoki.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Można jednak przypuszczać, że jest to niewielka populacja, jako że zespoły mielodysplastyczne należą do chorób rzadkich.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wytyczne kliniczne wymieniają azacytydynę, decytabinę oraz lenalidomid jako możliwe do zastosowania w ocenianym wskazaniu. Azacytydyna i lenalidomid są aktualnie finansowane w programie lekowym B.84, jednak tylko u pacjentów z izolowaną delecją 5q (jest to też element wskazania rejestracyjnego). Z kolei decytabina jest zarejestrowana przez EMA jedynie w leczeniu ostrej białaczki szpikowej, zaś FDA zarejestrowała ją co prawda w leczeniu MDS, ale tylko u pacjentów z pośrednim i wysokim ryzykiem. W związku z powyższym po wykorzystaniu aktualnie refundowanych technologii lekowych alternatywą dla ocenianej technologii jest najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Główne przesłanki decyzji

Uwzględniając najnowsze wytyczne kliniczne, pozytywną opinię Konsultanta Wojewódzkiego, zgodność wnioskowanego wskazania z rejestracją dokonaną przez EMA oraz dowody wskazujące na skuteczność wnioskowanego leku, Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie leku Reblozyl ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

2) zlecenie nr 286/2020 dotyczące MDS

- uzasadnienie pozytywnej opinii Prezesa:

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii w wyżej wymienionym wskazaniu, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi luspatercept jest wskazywany jako zalecana technologia w ocenianym wskazaniu.

W randomizowanym badaniu III fazy **MEDALIST** (Fenaux 2020), porównującym luspatercept (LUS) z placebo (PLC) u dorosłych pacjentów z niedokrwistością wymagającą transfuzji krwinek czerwonych z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim lub średnim raportowano efekty na korzyść ocenianej technologii w stosunku do komparatora.

Zaobserwowano wyższą szansę niezależności od transfuzji czerwonych krwinek. Wyniki w okresie obserwacji obejmującym 1-48 tyg. wskazują, że niezależność od transfuzji czerwonych krwinek po co najmniej 12 tyg. leczenia uzyskano u 33% pacjentów w grupie LUS oraz 12% w grupie PLC a różnice między badanymi grupami były istotne statystycznie.

Korzyść z terapii odnotowano również dla odpowiedzi erytroidalnej. W 1-24 tyg. leczenia odpowiedź erytroidalną uzyskano u 53% pacjentów w grupie luspaterceptu vs. u 12% pacjentów w grupie placebo. U 49% pacjentów w grupie LUS vs. 14% pacjentów w grupie PLC nastąpiło zmniejszenie transfuzji krwinek czerwonych, choć nie podano informacji o istotności statystycznej różnic.

Mając na uwadze powyższe przesłanki oraz charakterystykę wnioskowanej populacji w ocenie Prezesa Agencji finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych jest uzasadnione.

- uzasadnienie pozytywnej opinii Rady Przejrzystości:

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Zespoły mielodysplastyczne (MDS, *myelodysplastic syndromes*) są heterogenną grupą nowotworów o różnym przebiegu naturalnym, których wspólnymi cechami są nieefektywna hematopoeza z cechami dysplazji, cytopenia we krwi obwodowej i tendencja do transformacji w ostrą białaczkę szpikową (AML, *acute myeloid leukemia*). Częstość zachorowań szacuje się na 4 przypadki/100 tys. osób/rok. Mediana wieku zachorowań wynosi 71 lat

według rejestru polskiego i 74 lata według rejestru europejskiego. Skutkiem następstw ocenianej choroby jest: przedwczesny zgon i obniżenie jakości życia [PTOK 2020]. Rokowanie zależy od kategorii ryzyka, a mediana czasu przeżycia wynosi od ~6 lat w przypadku małego ryzyka do ~5 mies. w przypadku dużego ryzyka.

Wnioskowana technologia nie jest obecnie refundowana w Polsce. W 2020 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczy w zbliżonym wskazaniu co analizowane, tj. zespół mielodysplastyczny SLD RS (ICD10: D46.1) w ramach RDTL. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne [SRP 300/2020, RPA 151/2020].

Przedmiotowy wniosek dotyczy 73-letniej pacjentki chorej na zespół mielodysplastyczny MDS-MLD, IPSS - ryzyko pośrednie I, która otrzymała dotychczasowe leczenie w postaci: CPD (Dekxametason 1mg, Cipronex 500mg co drugi dzień, Polfillin 400mg 2x1 tabl., Ecomer 3x1 tabl. - leczenie przerwano z powodu biegunki, najprawdopodobniej po chinolonie, w 01.2020 r.); kontynuacja Dexametason 4 mg następnie Metypred 4 mg 02.2020 bez efektu po miesiącu leczenia; Talidomid 100 mg/d 04.02-05.03.2020 leczenie przerwano z powodu toksycznego uszkodzenia mięszu wątroby przy braku poprawy parametrów morfologii; Azacytydyna 147mg/d 02.06-08.06.2020 (powikłane ciężkim zapaleniem płuc z towarzyszącym krwawieniem z dróg oddechowych). Pacjentka wymaga wielokrotnych przetoczeń KKP i KKCz. W kontrolnym mielogramie potwierdzono obecność syderoblastów pierścieniowatych.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W badaniu wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu III fazy z podwójnie ślepią próbą (MEDALIST, Fenaux 2020) zaobserwowano efekt leczenia na korzyść luspatercept (LUS) w stosunku do placebo (PLC) dla większości punktów końcowych, związanych z niezależnością od transfuzji czerwonych krwinek. Wyniki w 1-48 tyg. obserwacji wskazują, że niezależność od transfuzji czerwonych krwinek, po co najmniej 12 tyg. Leczenia, uzyskano u 33% pacjentów w grupie LUS oraz 12% w grupie PLC (OR=4,05; [95%CI: 1,83; 8,96;] (p<0,001). W 1-48 tyg. leczenia odpowiedź erytroidalną uzyskano u 59% pacjentów w grupie luspaterceptu vs. u 17% pacjentów w grupie placebo. Podczas 1-48 tygodnia leczenia średni wzrost stężenia hemoglobiny o ≥ 1 g/dl zaobserwowano u 41% pacjentów w grupie LUS vs. 11% w grupie PLC.

Bezpieczeństwo stosowania

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

Do najczęściej występujących AE w dowolnym stopniu ciężkości w grupie luspaterceptu należą: zmęczenie (27%), biegunka (22%), astenia (20%), mdłości (20%), zawroty głowy (20%) i niektórych przypadkach jest to odsetek wyższy niż dla grupy placebo (zmęczenie 13%; astenia 12%).

Zgodnie z ChPL do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu Reblozyl należą: zapalenie oskrzeli, zakażenie dróg moczowych, zawroty głowy, ból głowy, duszność, biegunka, nudności, ból pleców, zmęczenie, osłabienie.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Konkurencyjność cenowa

Szacowany koszt 3 miesięcznej terapii wnioskowanym produktem leczniczym jest (zaczemiono). Oceniany produkt leczniczy Reblozyl nie posiada leków biopodobnych/generycznych, które dopuszczono do obrotu w innym lub tym samym wskazaniu niż oceniane.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ze względu na brak danych, nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Można jednak przypuszczać, że będzie to niewielka populacja, z uwagi na fakt, że zespoły mielodysplastyczne należą do chorób rzadkich.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Biorąc pod uwagę art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach oraz odnalezione wytyczne kliniczne (NCCN 2020, PTOC 2020) można uznać, że dla ocenianej technologii lekowej alternatywę stanowi decytabina (Dacogen). Zgodnie z opublikowanymi wynikami badań (Kantarjian, 2006) odsetek obiektywnej odpowiedzi na leczenie (9%CR + 8%PR) był wyższy w grupie decytabiny 17% (15/89 pacjentów) w porównaniu do grupy BSC, w której żaden pacjent nie uzyskał odpowiedzi ($p < 0,001$). Dla pacjentów z potwierdzoną progresją choroby, wszystkie uzyskane odpowiedzi na leczenie były trwałe, z medianą czasu trwania 10,3 miesiąca (zakres 4,1 mies. - 13,9 mies.). Przeżycie całkowite było istotnie wydłużone wśród pacjentów z odpowiedzią na decytabinę w porównaniu z pacjentami, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie (23,5 mies. vs. 13,7 mies.; $p=0,007$). Decytabina skutkowała statystycznie lepszą jakością życia w porównaniu z BSC w kilku domenach kwestionariusza QOL. Nie odnotowano istotnej statystycznie (IS) różnicy pod względem częstości występowania zgonów między badanymi grupami (14% w grupie decytabiny vs. 22% w grupie BSC).

Brak bezpośrednich porównań pomiędzy technologią wnioskowaną i alternatywną uniemożliwia wnioskowanie o przewadze klinicznej jednej z nich. Natomiast szacunki dotyczące kosztów sugerują, że technologia wnioskowania (zaczerniono) z punktu widzenia płatnika publicznego.

Tab. 22. Stanowiska i rekomendacje AOTMiT w leczeniu zespołów mielo dysplastycznych (AOTMiT BIP, Zlecenie nr 8/2015*).

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko Rady Konsultacyjnej (RK)/Rady Przejrzystości (RP)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
Opinia RP nr 326/2020 z dnia 7 grudnia 2020 roku Opinia Prezesa nr 164/2020 z dnia 10 grudnia 2020 r. (zlecenie nr 286/2020)	Reblozyl (luspatercept) , proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, fiołki 75 mg, we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny (ICD10: D46.7) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).	Opinia Rady Przejrzystości: Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Reblozyl (luspatercept), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, fiołki 75 mg, we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny (ICD10: D46.7).	Opinia Prezesa: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357 z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Reblozyl (luspatercept), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, fiołki 75 mg, we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny (ICD10: D46.7), z wieloliniową dysplazją, z obecnością syderoblastów pierścieniowatych, z ryzykiem pośrednim I według Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego, zależnych od przetoczeń KKC i KKP, po niepowodzeniu leczenia glikokortykosteroidami, talidomidem oraz azacytydyną, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).
Opinia RP nr 300/2020 z dnia 9 listopada 2020 roku Opinia Prezesa nr 151/2020 z dnia 9 listopada 2020 r. (zlecenie nr 257/2020)	Reblozyl (luspatercept) , proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, fiołki 75 mg, we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny SLD RS (ICD10: D46.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL)	Opinia Rady Przejrzystości: Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Reblozyl (luspatercept), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, fiołka 100 mg, we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny SLD RS (ICD10: D46.1).	Opinia Prezesa: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Reblozyl (luspatercept) we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny w przebiegu dysplazji jednej linii komórkowej z obecnością

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko Rady Konsultacyjnej (RK)/Rady Przejrzystości (RP)	Rekomendacja Prezesa AOTM
Opinia RP nr 134/2019 z dnia 20 maja 2019 r. Opinia Prezesa nr 40/2019 z dnia 24 maja 2019 r.	Dacogen, decytabinum w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych: zespół mielodysplastyczny RAEB-2 w okresie transformacji do ostrej białaczki szpikowej (ICD-10: D46.9 / C92.0)	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Dacogen (decytabinum), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 50 mg, we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny RAEB-2 w okresie transformacji do ostrej białaczki szpikowej (ICD-10: D46.9/ C92.0), wyłącznie u pacjentów w wieku podeszłym, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii indukującej remisję oraz allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, a wcześniej leczonych azacytydyną.	pierścieniowatych syderoblastów (MDS SLD R5 - ang. myelodysplastic syndrome with multilineage dysplasia with ring sideroblasts) (ICD10: D46.1) z niskim ryzykiem, zależnych od przetoczeń KKCZ, u których stosowano darbopoetynę w skojarzeniu z czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF - ang. granulocyte colony-stimulating factor) oraz nie kwalifikują się do leczenia lenalidomidem w programie lekowym w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (...) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Dacogen (decytabinum) we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny RAEB-2 w okresie transformacji do ostrej białaczki szpikowej (ICD-10: D46.9/ C92.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.
Opinia RP nr 101/2018 z dnia 7 maja 2018 r. Opinia Prezesa nr 15/2018 z dnia 11 maja 2018 r.	Exjade, deferasirox, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej à 500 mg, we wskazaniu: zespoły mielodysplastyczne (ICD-10: D46) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Exjade (deferasirox), 500 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, we wskazaniu: zespoły mielodysplastyczne (ICD-10: D46).	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (...) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Exjade (deferasirox), 500 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, we wskazaniu: zespoły mielodysplastyczne (ICD-10: D46) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.
Opinia RP nr 148/2016 z dnia 16 maja 2016 r.	Danazolom: małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie; zespół	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną danazolom w zakresie wskazań do stosowania lub	-

Luspatercept (Reblozyl[®]) w leczeniu niedokrwistości w przebiegu zespołów mielodysplastycznych
- analiza problemu decyzyjnego

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko Rady Konsultacyjnej (RK)/Rady Przejrzystości (RP)	Rekomendacja Prezesa AOTM
Opinia RP nr 145/2016 z dnia 16 maja 2016 r.	mielodysplastyczny Ciclosporinum we wskazaniu: aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonych krwinek; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek	dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL: małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny. Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną ciclosporinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL: aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonych krwinek; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek. Lek powinien być w dalszym ciągu niedostępny dla chorych za odpłatnością ryczałtową, w ramach istniejących grup limitowych: 127.1, leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne oraz 138.2, leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne.	-
Opinia RP nr 77/2015 z dnia 23 marca 2015 r.	Binocrit; Epoetinum alfa; D46 Zespoły mielodysplastyczne; D46.0 Oporna niedokrwistość bez syderoblastów; D46.1 Oporna niedokrwistość z syderoblastami; D46.2 Oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów; D46.3	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków, zawierających substancję czynną epoetinum alfa (Binocrit, roztwór do wstrzykiwań, 5000 j.m., 6 amp.-strz., 5909990072477, Binocrit, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m., 6 amp.-strz., 5909990072552, Binocrit, roztwór do wstrzykiwań, 40000 j.m./ml, 6 amp.-strz. a 1 ml, 5909990845170),	-

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko Rady Konsultacyjnej (RK)/Rady Przejrzystości (RP)	Rekomendacja Prezesa AOTM
Opinia RP nr 76/2015 z dnia 23 marca 2015 r.	Oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów z transformacją; D46.4 Oporna niedokrwistość, nieokreślona; D46.7 Inne zespoły mielodysplastyczne; D46.9 Zespół mielodysplastyczny, nieokreślony	<p>w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, a mianowicie:</p> <p>D46 (zespoły mielodysplastyczne);</p> <p>D46.0 (oporna niedokrwistość bez syderoblastów);</p> <p>D46.1 (oporna niedokrwistość z syderoblastami);</p> <p>D46.2 (oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów);</p> <p>D46.3 (oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów z transformacją);</p> <p>D46.4 (oporna niedokrwistość, nieokreślona);</p> <p>D46.7 (inne zespoły mielodysplastyczne);</p> <p>D46.9 (zespół mielodysplastyczny, nieokreślony);</p> <p>w przypadku niskiego lub pośredniego-1 ryzyka wg IPSS bez del(5q), pod warunkiem ograniczenia jej stosowania do chorych z niedokrwistością objawową.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną darbepoetinum alfa (Aranesp, roztwór do wstrzykiwań, 500 µg/ml 1 wstrz. 1 ml, 5909990340330, Aranesp, roztwór do wstrzykiwań, 500 µg/ml 1 amp.-strz. a 1 ml, 5909990739035), w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, a mianowicie:</p> <p>D46 (zespoły mielodysplastyczne);</p> <p>D46.0 (oporna niedokrwistość bez syderoblastów);</p> <p>D46.1 (oporna niedokrwistość z syderoblastami);</p> <p>D46.2 (oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów);</p> <p>D46.3 (oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów z transformacją);</p>	-

Luspatercept (Reblozyl®) w leczeniu niedokrwistości w przebiegu zespołów mielodysplastycznych
- analiza problemu decyzyjnego

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko Rady Konsultacyjnej (RK)/Rady Przejrzystości (RP)	Rekomendacja Prezesa AOTM
		D46.4 (oporna niedokrwistość, nieokreślona); D46.7 (inne zespoły mielodysplastyczne); D46.9 (zespół mielodysplastyczny, nieokreślony); w przypadku niskiego lub pośredniego-1 ryzyka wg IPSS bez del(5q), pod warunkiem ograniczenia jej stosowania do chorych z niedokrwistością objawową	
Stanowiska RP nr 34/2015, 35/2015, 36/2015 i 37/2015 z dnia 30 marca 2015 roku Rekomendacja Prezesa nr 25/2015 z dnia 30 marca 2015 r.	Revlimid, lenalidomidum, kaps. twarde., 2,5 mg, 7 kaps., EAN 5909991185633; Revlimid, lenalidomidum, kaps. twarde., 2,5 mg, 21 kaps., EAN 5909991185626; Revlimid, lenalidomidum, kaps. twarde., 5 mg, 21 kaps., EAN 5909990086696; Revlimid, lenalidomidum, kaps. twarde., 10 mg, 21 kaps., EAN 5909990086702; w ramach programu lekowego "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)"	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 5 mg, 21 kaps., kod EAN 5909990086696, Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 10 mg, 21 kaps., kod EAN 5909990086702, Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 2,5 mg, 21 kaps., kod EAN 5909991185626 oraz Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 2,5 mg, 7 kaps., kod EAN 5909991185633 stosowanych w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe.”.	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: u Revlimid, lenalidomidum, kaps. twarde., 2,5 mg, 7 kaps., EAN 5909991185633; o Revlimid, lenalidomidum, kaps. twarde., 2,5 mg, 21 kaps., EAN 5909991185626; o Revlimid, lenalidomidum, kaps. twarde., 5 mg, 21 kaps., EAN 5909990086696; o Revlimid, lenalidomidum, kaps. twarde., 10 mg, 21 kaps., EAN 5909990086702; we wskazaniu: leczenie 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).
Opinia RP nr 358/2014 z dnia 8 grudnia 2014 r.	Thromboreductin, anagrelidum, kaps., 0,5 mg, 100 kaps., EAN 5909990670154, we wskazaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Thromboreductin (anagrelidum), kaps., 0,5 mg, 100 kaps, kod EAN: 5909990670154, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub	-

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko Rady Konsultacyjnej (RK)/Rady Przejrzystości (RP)	Rekomendacja Prezesa AOTM
	10: D46.7 inne zespoły mielodysplastyczne	sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. we wskazaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: D46.7 Inne zespoły mielodysplastyczne - w katalogu leków stosowanych w chemioterapii.	
Stanowisko RP nr 258/2014 z dnia 1 września 2014 r. Rekomendacja Prezesa nr 206/2014 z dnia 1 września 2014 r.	lenalidomid we wskazaniu ICD-10: D46 Zespoły mielodysplastyczne D46.0 Oporna niedokrwistość bez syderoblastów D46.1 Oporna niedokrwistość z syderoblastami D46.2 Oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów D46.3 Oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów z transformacją D46.4 Oporna niedokrwistość, nieokreślona D46.7 Inne zespoły mielodysplastyczne D46.9 Zespół mielodysplastyczny, nieokreślony	Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie lenalidomidu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D46 (zespoły mielodysplastyczne), D46.0 (oporna niedokrwistość bez syderoblastów), D46.1 (oporna niedokrwistość z syderoblastami), D46.2 (oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów), D46.3 (oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów z transformacją), D46.4 (oporna niedokrwistość, nieokreślona), D46.7 (inne zespoły mielodysplastyczne), D46.9 (zespół mielodysplastyczny, nieokreślony), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Dla leku powinien być stworzony program lekowy.	Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie lenalidomidu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D46 (zespoły mielodysplastyczne), D46.0 (oporna niedokrwistość bez syderoblastów), D46.1 (oporna niedokrwistość z syderoblastami), D46.2 (oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów), D46.3 (oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów z transformacją), D46.4 (oporna niedokrwistość, nieokreślona), D46.7 (inne zespoły mielodysplastyczne), D46.9 (zespół mielodysplastyczny, nieokreślony), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
Opinia RP nr 221/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.	Noxafil, posaconazolum, zawiesina doustna, 40 mg/ml, 105 ml, EAN 5909990335244; wskazanie: zespół mielodysplastyczny (MDS) u pacjentów poniżej 18 r. ż. przygotowywanych do przeszczepienia komórek krwiotwórczych; u pacjentów poniżej 18 r. ż. w przewlekłej chorobie ziarniakowej (D71) charakteryzującej się wysoką częstością grzybiczych zakażeń	Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Noxafil (posaconazolu) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego: - jako lek dostępny na receptę we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny (MDS) u pacjentów poniżej 18 r. ż. przygotowywanych do przeszczepienia komórek krwiotwórczych; - jako lek dostępny na receptę we wskazaniu: u pacjentów poniżej 18 r. ż. w przewlekłej chorobie ziarniakowej (D71) charakteryzującej się wysoką	-

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko Rady Konsultacyjnej (RK)/Rady Przejrzystości (RP)	Rekomendacja Prezesa AOTM
	narządowych; we wtórnej profilaktyce przeciwgrzybiczej po przeszczepieniu u krwiotwórczych komórek macierzystych u pacjentów poniżej 18 r.ż., ukierunkowanej na wcześniej występujące zakażenia grzybicze, do czasu stabilnego wszczepienia i zakończenia leczenia immunosupresyjnego; pacjenci poniżej 18 r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną wysokiego ryzyka, z nawrotem ostrej białaczki limfoblastycznej lub ostrej białaczki szpikowej;	częstością grzybiczych zakażeń narządowych; - jako lek dostępny na receptę we wskazaniu: we wtórnej profilaktyce przeciwgrzybiczej po przeszczepieniu u krwiotwórczych komórek macierzystych u pacjentów poniżej 18 r.ż., ukierunkowanej na wcześniej występujące zakażenia grzybicze, do czasu stabilnego wszczepienia i zakończenia leczenia immunosupresyjnego; - jako lek dostępny na receptę: pacjenci poniżej 18 r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną wysokiego ryzyka, z nawrotem ostrej białaczki limfoblastycznej lub ostrej białaczki szpikowej.	
Opinia RP nr 121/2014 z dnia 5 maja 2014 r.	Leki zawierające substancje czynne danazol w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancje czynne danazol w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny.	-
Opinia RP nr 119/2014 z dnia 5 maja 2014 r.	Leki zawierające substancje czynne ciclosporinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, w tym	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych zawierających ciclosporinum jako substancję czynną, w zakresie jej stosowania, dawkowania lub sposobu podawania we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego - aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów	-

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko Rady Konsultacyjnej (RK)/Rady Przejrzystości (RP)	Rekomendacja Prezesa AOTM
<p>Stanowisko RP nr 88/2014 z dnia 24 marca 2014 r.</p> <p>Stanowisko RP nr 89/2014 z dnia 24 marca 2014 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa nr 79/2014 z dnia 24 marca 2014 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa nr 80/2014 z dnia 24 marca 2014 r.</p>	<p>zespół mielodysplastyczny</p> <p>Noxafil, posaconazole, 40 mg/ml, zawiesina doustna, EAN 5909990335244, stosowany w ramach chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym; dostępny na receptę; w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z nowotworami hematologicznymi oraz po przeszczepie szpiku kostnego</p>	<p>T; wybiórcza aplazja układu czerwonych; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek.</p> <p>Lek powinien być dostępny dla chorych za odpłatnością ryczałtową, w ramach istniejących grup limitowych: 137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne oraz 138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne.</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leku Noxafil (posaconazole) we wskazaniu zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym, otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych. Rada uznaje za właściwe ograniczenie wskazań do szczegółowo zdefiniowanej grupy chorych z nowo rozpoznanymi: ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym i neutropenią lub z ich pierwszym nawrotem i neutropenią. Lek powinien być wydawany chorym bezpłatnie w ramach grupy limitowej: drugiej generacji azolowe leki przeciwgrzybicze. Warunkiem uznania za zasadne finansowania leku Noxafil (posaconazole) jest obniżenie jego ceny poniżej progu efektywności kosztowej. Tym</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Noxafil (posaconazole), 40 mg/ml, zawiesina doustna, we wskazaniu: zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML) lub zespołem mielodysplastycznym (MDS) otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych, z kategorią dostępności: lek stosowany w ramach chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym, wydawany pacjentom bezpłatnie w ramach odrębnej grupy limitowej, pod warunkiem obniżenia ceny leku lub wprowadzenia instrumentów dzielenia ryzyka pozwalających na uzyskanie efektywności kosztowej. Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Noxafil (posaconazole), 40</p>

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko Rady Konsultacyjnej (RK)/Rady Przejrzystości (RP)	Rekomendacja Prezesa AOTM
<p>Stanowisko RP nr 166/2013 z dnia 12 sierpnia 2013 r. Rekomendacja nr 103/2013 Prezesa AOTM z dnia 12 sierpnia 2013 r.</p>	<p>Vidaza (azacytydyna) we wskazaniu leczenie pacjentów dorosłych niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową, ostrą białaczką szpikową</p>	<p>samym Rada uznaje za konieczne obniżenie ceny leku lub wprowadzenie innych instrumentów dzielenia ryzyka pozwalających na uzyskanie efektywności kosztowej leku. Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Noxafil (pozakonazol), 40 mg/ml, zawiesina doustna, kod EAN 5909990335244, w ramach leków dostępnych w aptece na receptę, we wskazaniu: zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów po przeszczepieniu szpiku (ang. hematopoietic stem cell transplant - HSCT), którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych. Rada uważa za zasadne objęcie refundacją leku Vidaza (azacytydyna) we wskazaniu leczenie pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, z: zespołami mielodysplastycznymi (ang. <i>myelodysplastic syndromes, MDS</i>) o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (ang. <i>International Prognostic Scoring System, IPSS</i>), przewlekłą białaczką mielomonocytową (ang. <i>chronic myelomonocytic leukaemia, CMML</i>) z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej, ostrą białaczką szpikową (ang. <i>acute myeloid leukaemia, AML</i>) z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, w ramach odrębnej grupy limitowej i</p>	<p>mg/ml, zawiesina doustna, we wskazaniu: zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów po przeszczepieniu szpiku (HSCT), którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych. Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna) we wskazaniu leczenie pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, z: zespołami mielodysplastycznymi (ang. <i>myelodysplastic syndromes, MDS</i>) o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (ang. <i>International Prognostic Scoring System, IPSS</i>), przewlekłą białaczką mielomonocytową (ang. <i>chronic myelomonocytic leukaemia, CMML</i>) z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej, ostrą białaczką szpikową (ang. <i>acute myeloid leukaemia, AML</i>) z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii</p>

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko Rady Konsultacyjnej (RK)/Rady Przejrzystości (RP)	Rekomendacja Prezesa AOTM
<p>Stanowisko RP nr 46/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. Rekomendacja nr 30/2013 Prezesa AOTM z dnia 25 lutego 2013 r.</p>	<p>Podanie azacytydyny (Vidaza) w leczeniu pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową, ostrą białaczką szpikową</p>	<p>wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, w celu obniżenia kosztów terapii do poziomu efektywności kosztowej.</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia: podanie azacytydyny w leczeniu pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z:</p> <p>a) zespołami mielodysplastycznymi (ang. <i>myelodysplastic syndromes, MDS</i>) o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (ang. <i>International Prognostic Scoring System, IPSS</i>),</p> <p>b) przewlekłą białaczką mielomonocytową (ang. <i>chronic myelomonocytic leukaemia, CMML</i>) z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej,</p> <p>c) ostrą białaczką szpikową (ang. <i>acute myeloid leukaemia, AML</i>) z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO).</p> <p>Azacytydyna powinna być umieszczona w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii i wydawana bezpłatnie dla pacjenta, pod warunkiem obniżenia ceny leku do poniżej progu efektywności kosztowej.</p>	<p>nowotworów, w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania azacytydyny w leczeniu pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z: zespołami mielodysplastycznymi o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, przewlekłą białaczką mielomonocytową z 10-29% blastów w szpiku bez choroby mieloproliferacyjnej, a także ostrą białaczką szpikową z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją.</p> <p>W opinii Prezesa Agencji wskazane jest pozostawienie azacytydyny w programie chemioterapii niestandardowej, pod warunkiem obniżenia ceny leku poniżej progu efektywności kosztowej.</p>
<p>Stanowisko RP nr 18/2012 z dnia 16 marca 2012 r. Rekomendacja nr 11/2012 Prezesa</p>	<p>Podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne</p>	<p>Rada Przejrzystości po ponownym przeanalizowaniu świadczenia „Podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne” uważa za niezasadne jego usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły</p>

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko Rady Konsultacyjnej (RK)/Rady Przejrzystość (RP)	Rekomendacja Prezesa AOTM
AOTM z dnia 16 kwietnia 2012 r.		chemioterapii niestandardowej. U chorych z zespołem mielodysplastycznym Rada proponuje ograniczenie finansowania ocenianego świadczenia do podgrupy chorych z aberracją chromosomalną del(5q) i niedokrwistością wymagającą przetoczeń krwi. Rada uważa za zasadne podjęcie działań zmierzających do obniżenia ceny leku.	mielodysplastyczne/ mieloproliferacyjne”. Jednocześnie Prezes Agencji rekomenduje finansowanie ww. świadczenia w odniesieniu do podgrupy chorych z aberracją chromosomalną del(5q) i niedokrwistością wymagającą przetoczeń krwi. Ponadto Prezes przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystość, iż zasadne jest podjęcie działań zmierzających do obniżenia ceny leku.
Stanowisko RK nr 99/2011 z dnia 21 listopada 2011 r. Rekomendacja nr 83/2011 Prezesa AOTM z dnia 21 listopada 2011 r.	Podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne	Rada Konsultacyjna uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego sposobu finansowania i zmianę poziomu finansowania „Podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/ mieloproliferacyjne” poprzez refundację leku u pacjentów z MDS/MPD z aberracją chromosomalną del(5q) i niedokrwistością wymagającą przetoczeń krwi, w ramach programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, pod warunkiem znaczącego obniżenia kosztów terapii miesięcznej o co najmniej 50%.	Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/ mieloproliferacyjne”. Jednocześnie warunkiem utrzymania dotychczasowego sposobu finansowania jest obniżenie kosztów terapii miesięcznej o co najmniej 50%. Terapia powinna być skierowana do populacji pacjentów ze zidentyfikowaną i potwierdzoną aberracją chromosomalną del(5q) i niedokrwistością wymagającą przetoczeń, w przebiegu zespołów mielodysplastycznych/mieloproliferacyjnych.
Stanowisko RK nr 23/2011 z dnia 28 marca 2011 r. Rekomendacja nr 17/2011 Prezesa AOTM z dnia 28 marca 2011 r.	Leczenie zespołów mielodysplastycznych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna)	Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie zespołów mielodysplastycznych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna)”, poprzez umieszczenie preparatu Vidaza, w tym wskazaniu, w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny preparatu	Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „leczenie zespołów mielodysplastycznych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna)”, rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, poprzez umieszczenie produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna), stosowanego w wyżej wymienionym wskazaniu, w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.

Luspatecept (Reblozyl®) w leczeniu niedokrwistości w przebiegu zespołów mielodysplastycznych
- analiza problemu decyzyjnego

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko Rady Konsultacyjnej (RK)/Rady Przejrzystości (RP)	Rekomendacja Prezesa AOTM
Stanowisko RK nr 11/2011 z dnia 28 lutego 2011 r. Rekomendacja nr 7/2011 Prezesa AOTM z dnia 28 lutego 2011 r.	Leczenie zespołów mielodysplastycznych/mieloproliferacyjnych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec® (imatinib)	Widaza. Rada Konsultacyjna uważa za zasadne pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie zespołów mielodysplastycznych/ mieloproliferacyjnych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatinib)”.	Jednocześnie Prezes Agencji podkreśla potrzebę znacznego obniżenia ceny produktu. Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie zespołów mielodysplastycznych/mieloproliferacyjnych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatinib) rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej.

RP - Rada Przejrzystości.

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwić wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych, do akceptowalnych pierwszorzędowych punktów końcowych zaliczane są: odsetek wyleczeń, przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby/przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS).

W wyjątkowych przypadkach pierwszorzędowymi punktami końcowymi mogą być: czas do progresji choroby (ang. *time to progression*, TTP) lub czas do niepowodzenia leczenia (ang. *time to treatment failure*, TTF), kontrola objawów, czas do progresji objawowej (ang. *time to symptomatic tumour progression*, TTSP). Niezależnie od wyboru pierwszorzędowego punktu końcowego (OS lub PFS), powinny być raportowane: odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR; tj. odsetek chorych, u których obserwowano całkowitą lub częściową odpowiedź) i odsetek stabilizacji nowotworu (np. w 3. i 6. m-cu). Jako dodatkowe punkty końcowe w przypadku paliatywnego leczenia, przydatna jest ocena jakości życia zależnej od zdrowia lub samooceny wyników leczenia przez pacjenta.

Zgodnie z załącznikiem do wspomnianych wytycznych EMA (EMA 2012), dotyczących konkretnych nowotworów, w badaniach wstępnych obiektywna odpowiedź na leczenie może być akceptowalnym punktem końcowym we wczesnej ocenie leku, pomimo że mała częstość odpowiedzi na leczenie może powodować niedoszacowanie rzeczywistych korzyści klinicznych wynikających ze stosowania danego leku. W związku z tym, inne punkty końcowe pokazujące korzyści kliniczne oraz kontrolę paliatywną (kontrola bólu, utrata masy ciała, stan sprawności) powinny zostać uwzględnione w badaniu. Prognostyczne i predykcyjne markery molekularne i mechanizmy oporności powinny być aktywnie badane. W przypadku badań podtrzymujących w porównaniu do placebo/BSC, rekomendowanym punktem końcowym jest OS.

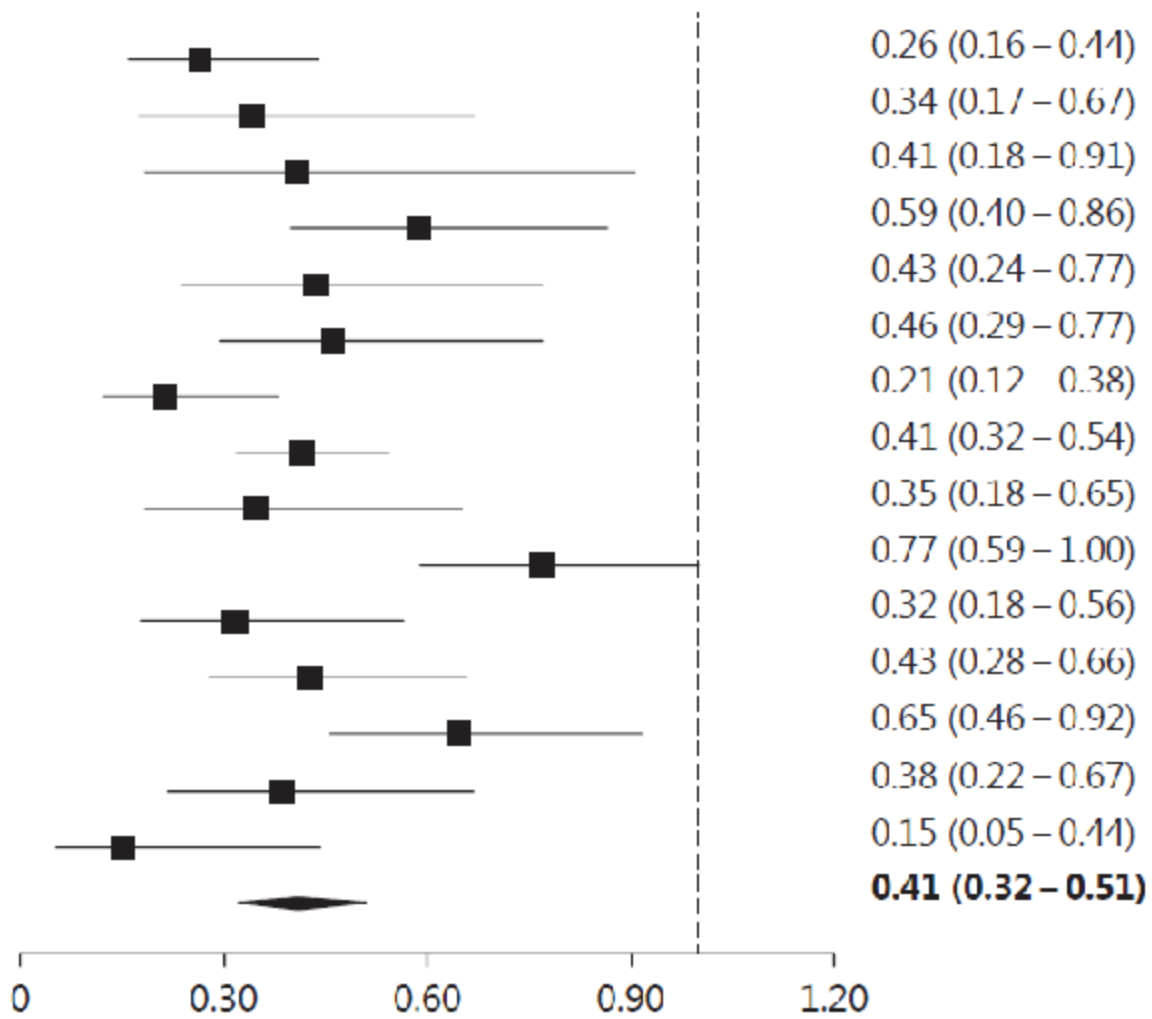
Zgodnie z wytycznymi FDA z 2007 r. (FDA 2007), dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapiach biologicznych, do ważnych punktów końcowych należą:

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS; konieczna randomizacja, niekonieczne zaślepienia badania);
- wyniki końcowe dotyczące objawów (samoocena wyników leczenia przez pacjenta, ang. *patient-reported outcomes*, PROs; badania randomizowane zaślepienie),
- przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie);
- odsetek odpowiedzi obiektywnych (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- odpowiedź całkowita (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- przeżycie wolne od progresji choroby (w tym od zgonu, ang. *progression-free survival*, PFS) lub czas do progresji (ang. *time to progression*, TTP; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie).

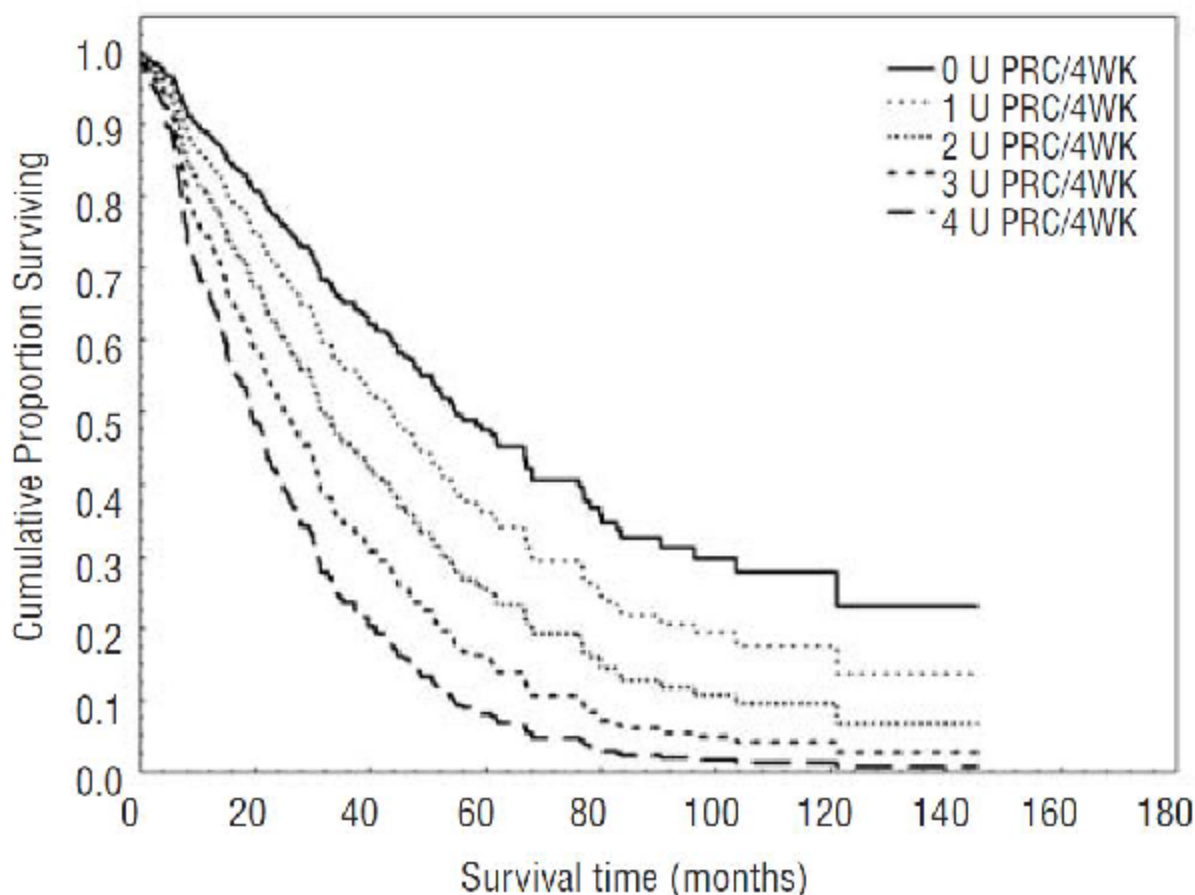
Progresja MDS do bardziej zaawansowanych stadiów lub do przewlekłej białaczki szpikowej powoduje pogorszenie rokowania. W związku z tym każde leczenie, które może opóźnić lub zapobiec progresji choroby ma pozytywny wpływ na wyniki kliniczne. Niezależność od przetoczeń także stanowi akceptowalny punkt końcowy w badaniach klinicznych dotyczących zespołów mielodysplastycznych (EMA MDS).

Wykazano, że zależność od przetoczeń jest niezależnym czynnikiem prognostycznym u chorych na MDS (Malcovati 2005, Malcovati 2007, Cazzola 2002, Cernak 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).

Ryc 7. Przeżycie całkowite (OS) u pacjentów z TI w porównaniu z pacjentami TD - metaanaliza, HR (95%CI) (Harnan 2016).



Ryc 8. Przeżycie pacjenta chorego na MDS według nasilenia obciążenia przetoczeniami KKCz (Malcovati 2006).



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

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

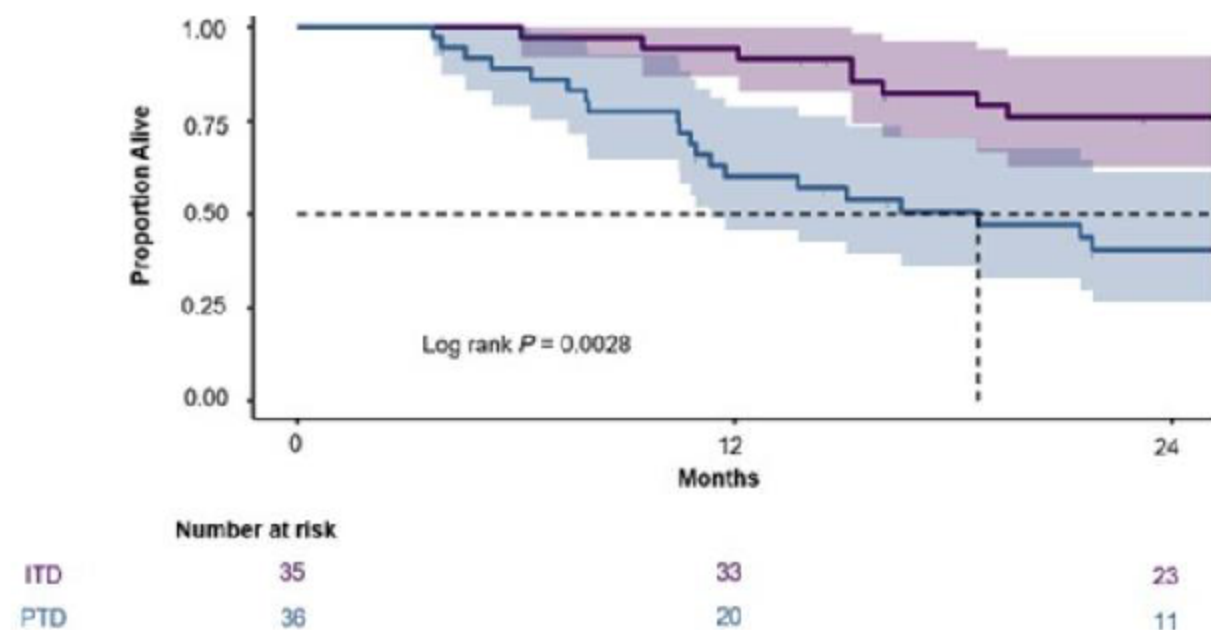
W latach 2008-2019 168 pacjentów z LR-MDS (tj. MDS niższego ryzyka, ang. *lower-risk MDS*) i RS $\geq 5\%$ zostało włączonych do kanadyjskiego rejestru MDS (MDS-CAN) i obserwowano ich przez ≥ 6 miesięcy, a mediana czasu obserwacji wynosiła 27,3 miesiąca (rozstęp międzykwartylowy 16,2-44,4 mies.). Po 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]⁶), ze zwiększonym prawdopodobieństwem hospitalizacji z jakiegokolwiek powodu (OR=1,30 [95%CrI: 1,15; 1,46]⁷), z powodów innych niż przetoczenie 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

⁶ HR - hazard względny (ang. *hazard ratio*); 95%CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*).

⁷ OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*), 95%CrI - 95% przedział wiarygodności (ang. *95% credible interval*).

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 ≥ 8 tygodni po początkowym wystąpieniu TD. Spośród 191 pacjentów, u których w latach 2008-2019 zdiagnozowano MDS-RS z 107 pacjentów wymagających ≥ 1 przetoczenia krwinek czerwonych w ciągu co najmniej jednego 8-tygodniowego cyklu w trakcie obserwacji 71 miało ≥ 2 oceny zależności od przetoczeń krwinek czerwonych 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 9. Przeżycie całkowite (OS) wśród pacjentów ze sporadyczną zależnością od przetoczeń KKCz (ITD) i pacjentów z uporczywą zależnością od przetoczeń KKCz (PTD) (ASH 2019).



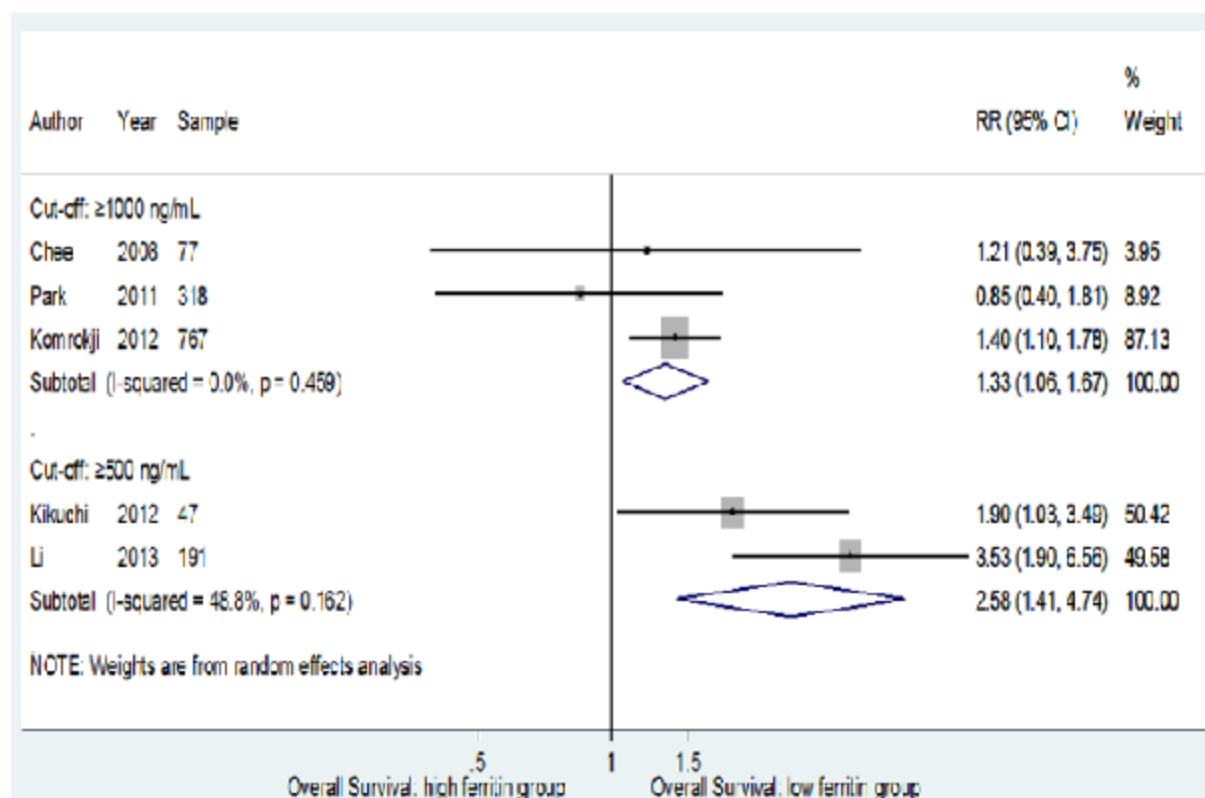
Objawy choroby w MDS i konieczność przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych mają negatywny wpływ na jakość życia związaną ze zdrowiem, która może zostać pogorszona w wyniku komplikacji związanych z przetoczeniami, w tym nadmiernej akumulacji żelaza (Oliva 2005, Szende 2009, Payne 2008).

Niższy poziom hemoglobiny związany 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 poziom hemoglobiny jest dodatnio skorelowany z HRQoL, chociaż

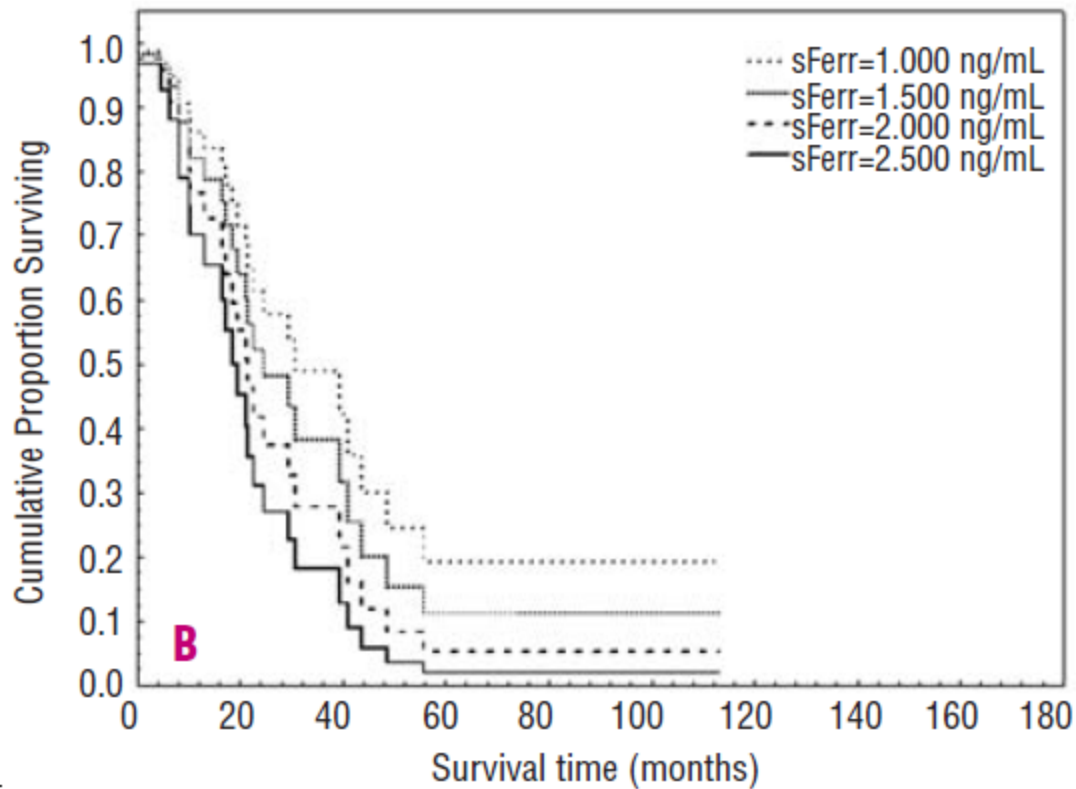
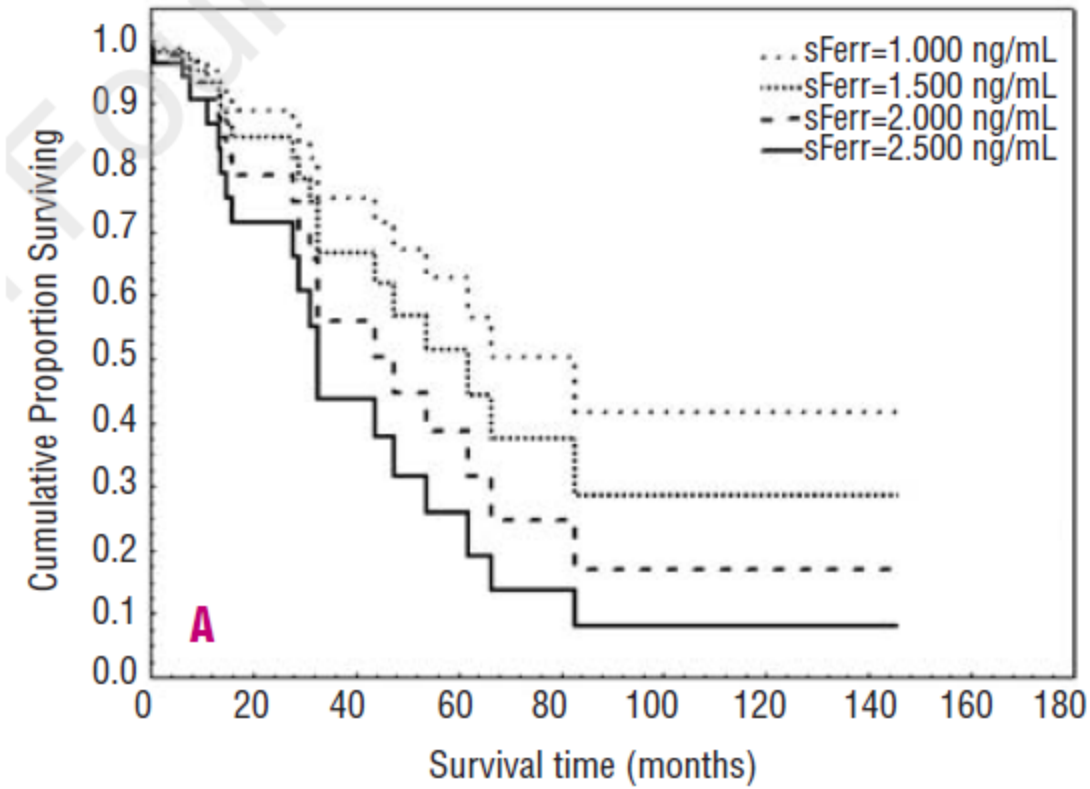
ta zależność nie jest liniowa (Sasha 2004). Zgodnie z wynikami porównania jakości życia zależnej od zdrowia (HRQoL) w zależności od poziomu hemoglobiny (chorzy z Hb ≥ 10 g/dl i chorzy z Hb < 10 g/dl) wśród pacjentów chorych na MDS o stopniu ryzyka niskim lub pośrednim-1 wg IPSS, niski poziom Hb jest istotnie związany ze zmniejszoną HRQoL we wszystkich domenach EQ-5D (Stauder 2018).

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

Ryc 10. Wykres typu forest plot dla analizy podgrup dotyczących powiązania OS i poziomu ferrytyny w surowicy (SF) w zależności od wartości granicznych SF (Pileggi 2017).



Ryc 11. Przeżycie chorych na MDS zależnych od przetoczeń według przeciążenia żelazem (poziomu ferrytyny w surowicy, sFerr) (Malcovati 2006).



s

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.

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).

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz dostępność danych klinicznych, ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

w ramach oceny skuteczności:

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS),
 - czas do progresji do AML,
 - poprawa jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. *health-related quality of life*, HRQoL) (zgodnie z oceną wg Kwestionariusza Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka w zakresie jakości życia [ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*, EORTC QLQ-C30]),
 - odpowiedź na leczenie, czyli niezależność od przetoczeń (ang. *transfusion independent*, TI) koncentratu krwinek czerwonych (KKCz/RBC, ang. *red blood cells*) (RBC-TI):
 - 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 (ang. *duration of response*, DoR),:
 - czas trwania najdłuższej odpowiedzi,
 - łączny czas trwania niezależności od przetoczeń KKCz ≥ 8 tyg.,
 - zmniejszenie liczby przetaczanych jednostek koncentratu czerwonych krwinek:
 - zmiana liczby przetaczanych jednostek koncentratu czerwonych krwinek w odniesieniu do wartości początkowych w tyg. 9-24,
 - zmiana liczby przetaczanych jednostek koncentratu czerwonych krwinek w odniesieniu do wartości początkowych w tyg. 33-48,
 - zmniejszenie obciążenia przetoczeniami KKCz o $\geq 50\%$ przez ≥ 24 tyg.,
 - odpowiedź erytroidalna (HI-E, w tyg. 1-24 i 1-48):
 - odsetek chorych z odpowiedzią erytroidalną,
 - zmniejszenie zapotrzebowania na KKCz o ≥ 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):
 - zmiana stężenia hemoglobiny (Hb):
-

- 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;
- w ramach oceny bezpieczeństwa (częstość i ciężkość zdarzeń niepożądanych, ZN):
- 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.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

5.1 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne, opracowania wtórne (spełniające kryteria przeglądów systematycznych) oraz badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

6 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania leku Reblozyl® (luspatercept) 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 przypadku wprowadzenia finansowania luspaterceptu w analizowanym wskazaniu, byłby on jedynym refundowanym skutecznym leczeniem przyczynowym możliwym do zastosowania w tej grupie chorych.

Tab. 23. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<p>dorośli pacjenci z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.
Interwencja (I)	luspatercept + BSC
Komparator (C)	placebo + BSC
Efekty zdrowotne (O)	<p>w ramach oceny skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS), • czas do progresji do AML, • 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]), • 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"> ○ 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,

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> o przez 16 tygodni lub dłużej w tygodniach od 1 do 24, o 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 (ang. <i>duration of response</i>, DoR): <ul style="list-style-type: none"> o czas trwania najdłuższej odpowiedzi, o łączny czas trwania niezależności od przetoczeń KKCz ≥ 8 tyg., • zmniejszenie liczby przetaczanych jednostek koncentratu czerwonych krwinek: <ul style="list-style-type: none"> o zmiana liczby przetaczanych jednostek koncentratu krwinek czerwonych w odniesieniu do wartości początkowych w tyg. 9-24, o zmiana liczby przetaczanych jednostek koncentratu krwinek czerwonych w odniesieniu do wartości początkowych w tyg. 33-48, o zmniejszenie obciążenia przetoczeniami KKCz o $\geq 50\%$ przez ≥ 24 tyg., • odpowiedź erytroidalna (HI-E, w tyg. 1-24 i 1-48): <ul style="list-style-type: none"> o odsetek chorych z odpowiedzią erytroidalną, o zmniejszenie zapotrzebowania na przetoczenia KKCz o ≥ 4 j. na 8 tyg., o 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): • zmiana stężenia hemoglobiny (Hb): <ul style="list-style-type: none"> o średni wzrost stężenia hemoglobiny o $\geq 1,0$ g/dl (w tyg. 1-24 i 1-48), o zmiany średniego stężenia Hb w czasie w odniesieniu do wartości początkowych, • korzyść kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> o odsetek chorych z korzyścią kliniczną, o czas trwania korzyści klinicznej, • wzrost liczby granulocytów obojętnochłonnych, • wzrost liczby płytek krwi, • zmniejszenie/zmiana stężenia ferrytyny w surowicy; <p>w ramach oceny bezpieczeństwa (częstość i ciężkość zdarzeń niepożądanych, ZN):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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,

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane powodujące zgon,• zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,• zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki,• poszczególne zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none">• badania randomizowane z grupą kontrolną• badania wtórne• badania oceniające efektywność praktyczną

BSC - najlepsza terapia wspomagająca (ang. *best supportive care*).

Należy podkreślić, że wnioskowane wskazanie dotyczy MDS, a zatem **choroby rzadkiej** (OrphaNet), 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 ultraradkich. 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 utylitarnego 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 sierociego 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 zapewniania 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;
4. Zastąpienie dowodu dostępności oświadczeniem dot. wprowadzenia do obrotu produktu nie później niż w dniu wejścia w życie decyzji o objęciu refundacją.

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% (Pogłód 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]

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.

7 Aneks

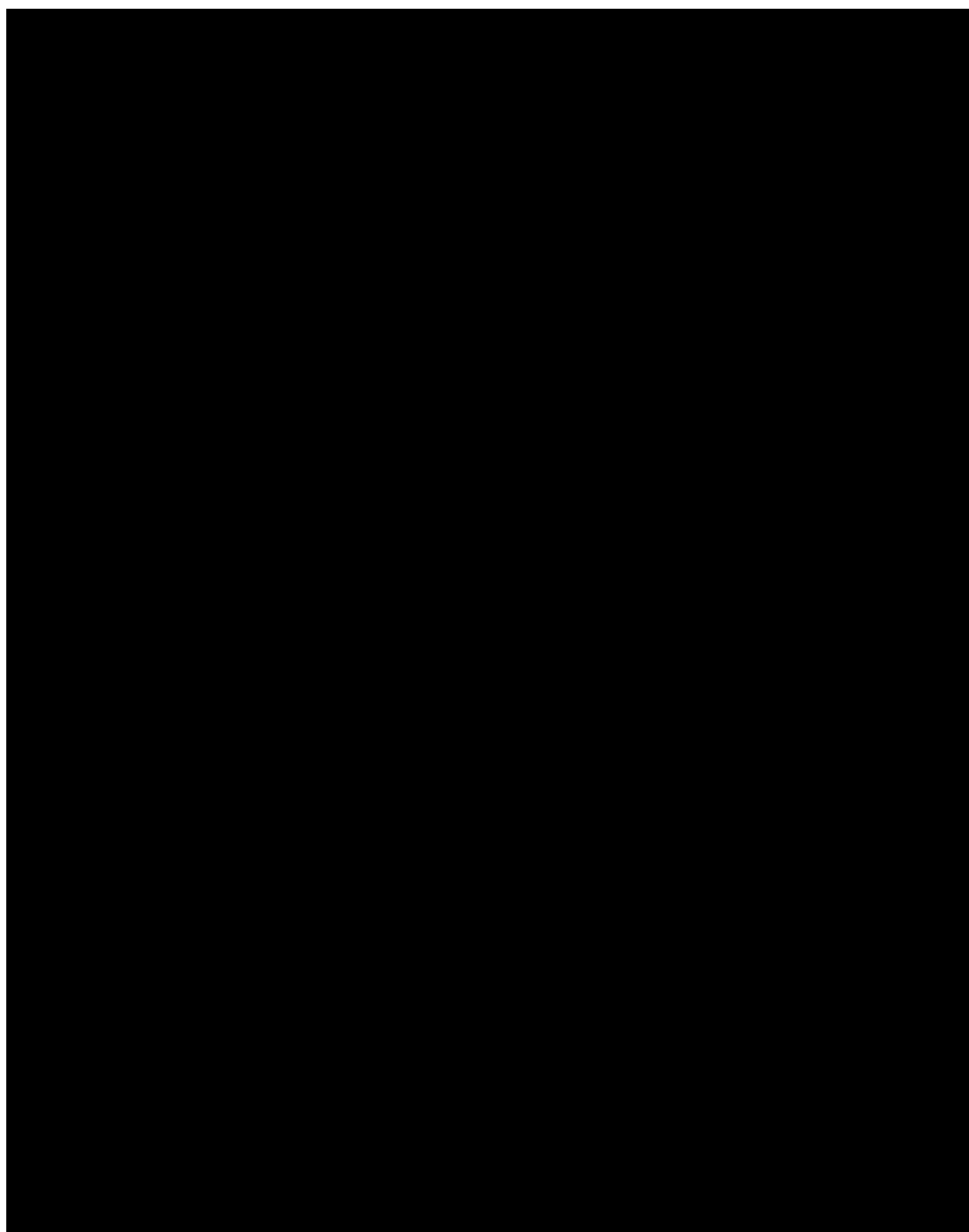
7.1 Badanie ankietowe: LUSPATERCEPT (REBLOZYL®) w leczeniu niedokrwistości w przebiegu zespołów mielodysplastycznych

[Redacted content]

⁸ Wg zmodyfikowanego Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego dla MDS (R-IPSS, ang. *revised International Prognostic Scoring System*).

⁹ 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) - 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, WHO 2016).

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



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

¹⁹ Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, Garcia-Manero G, Buckstein R, Santini V, Díez-Campelo M, Finelli C, Cazzola M, Ilhan O, Sekeres MA, Falantes JF, Arrizabalaga B, Salvi F, Gai V, Vyas P, Bowen D, Sellslag D, DeZem AE, Jurcic JG, Germing U, Götze KS, Quesnel B, Beyne-Rauzy O, Cluzeau T, Voso MT, Mazure D, Vellenga E, Greenberg PL, Hellström-Lindberg E, Zeidan AM, Adès L, Verma A, Savona MR, Laadem A, Benzohra A, Zhang J, Rampersad A, Dunshee DR, Linde PG, Sherman ML, Komrokji RS, List AF. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med.* 2020 Jan 9;382(2):140-151. doi: 10.1056/NEJMoa1908892.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Spis rysunków

Ryc. 1. Liczby chorych na MDS w poszczególnych grupach wiekowych na podstawie danych SEER (SEER 2013-2017)	37
Ryc. 2. Dostosowane do wieku współczynniki zachorowalności na MDS w poszczególnych grupach wiekowych na podstawie danych SEER (SEER 2013-2017).	37
Ryc. 3. Miejsce stosowanie luspaterceptu w leczeniu MDS.	49
Ryc. 4. Szacowanie potencjału populacyjnego.	77

Spis tabel

Tab. 1. Klasyfikacja zespołów mielodysplastycznych wg WHO z 2016 r. (WHO 2016)	20
Tab. 2. Charakterystyka zespołów mielodysplastycznych według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO 2016)	20
Tab. 3. Kryteria diagnostyczne zespołów mielodysplastycznych według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2008 r. (WHO 2008).....	22
Tab. 4. Międzynarodowy system prognostyczny IPSS dla zespołów mielodysplastycznych a czas przeżycia chorych i ryzyko transformacji w AML (Greenberg 2009, NCCN 2021)	23
Tab. 5. Indeks prognostyczny zespołów mielodysplastycznych oparty na klasyfikacji WHO (PTOK 2020).....	24
Tab. 6. Zmodyfikowany międzynarodowy system prognostyczny R-IPSS dla zespołów mielodysplastycznych a czas przeżycia chorych i ryzyko transformacji w AML (Greenberg 2012, NCCN 2021, PTOK 2020)	25
Tab. 7. Minimalne kryteria rozpoznania zespołu mielodysplastycznego (Valent 2007, PTOK 2020).....	28
Tab. 8. Mediana przeżycia w zależności od charakterystyki klinicznej pacjenta oraz czas, w którym u 25% chorych rozwija się AML patrz tabela poniżej (Greenberg 2012)	31
Tab. 9. Analiza wytycznych polskich i zagranicznych obowiązujących w terapii MDS z nakierowaniem na MDS-RS	50
Tab. 10. Polskie dane epidemiologiczne na temat MDS-RS i 5q- (Mądry 2015, Waszczuk-Gajda 2016, Drozd-Sokołowska 2017)	75
Tab. 11. Szacowana realna liczebność chorych leczonych luspaterceptem.	78
Tab. 12. Szacowanie wielkości populacji wg AOTMiT.....	78
Tab. 13. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	81
Tab. 14. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	83
Tab. 15. Działania niepożądane występujące u pacjentów chorych na MDS leczonych produktem leczniczym Reblozyl (Reblozyl ChPL)	84
Tab. 16. Wnioskowany sposób finansowania.	85
Tab. 17. Wnioskowane wskazanie.....	86
Tab. 18. Wnioskowana cena preparatu Reblozyl®.	89
Tab. 19. Rekomendacje refundacyjne dla Reblozyl® (luspatercept) w leczeniu niedokrwistości w przebiegu MDS-RS.*	89
Tab. 20. Potencjalne komparatory i przyczyny ich odrzucenia (AOTMiT Reblozyl)	94
Tab. 21. Potencjalne komparatory i przyczyny ich odrzucenia (AOTMiT Reblozyl)	96
Tab. 22. Stanowiska i rekomendacje AOTMiT w leczeniu zespołów mielodysplastycznych (AOTMiT BIP, Zlecenie nr 8/2015*).....	104
Tab. 23. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	125

Bibliografia


- Accofil ChPL** Accofil. Charakterystyka Produktu Leczniczego: http://leki.urpl.gov.pl/files/31_Accofil.pdf (stan na 19.04.2021).
- Adebonojo 1999** Adebonojo SA, Bowser AN, Moritz DM, Corcoran PC. Impact of Revised Stage Classification of Lung Cancer on Survival: A Military Experience. *Chest* 1999 Jun;115(6):1507-13.
- Analiza kliniczna** ██████████ Luspatercept (Reblozyl®) w leczeniu niedokrwistości w przebiegu zespołów mielodysplastycznych. Analiza kliniczna, 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 (stan na 19.04.2021).
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- AOTMiT BP** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Biuletyn Informacji Publicznej, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> (stan na 19.04.2021).
- 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).
- AOTMiT RK-99-2011** Agencja Oceny Technologii Medycznych. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 99/2011 z dnia 21 listopada 2011 r. w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne” http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-99-2011-zespoly_mielodysplastyczne/Stanowisko_RK_AOTM_99_2011_Revlimid_MDS-MPD.pdf (stan na 19.04.2021).
- AOTMiT RP-83-2011** Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rekomendacja nr 83/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 21 listopada 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne” http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-99-2011-zespoly_mielodysplastyczne/RP_83_2011_Revlimid_lenalidomid.pdf (stan na 19.04.2021).
- AOTMiT RP-11-2012** Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rekomendacja nr 11/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 16 kwietnia 2012 r. w sprawie usunięcia świadczenia „podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne”, z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012/SRP/R-18-2012-Revlimid/RP_11_2012_Revlimid.pdf (stan na 19.04.2021).
-

- ASH 2019** Buckstein R. Persistent Red Blood Cell (RBC) Transfusion Is Associated with Increased Mortality Risk in Transfusion-Dependent (TD) Patients with Myelodysplastic Syndromes (MDS) with Ring Sideroblasts (RS+). *Blood* (2019) 134 (Supplement_1): 3012.
- AWMSG 2021** All Wales Medicines Strategy Group. Luspatercept (Reblozyl®). AWMSG advice. <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/luspatercept-reblozyl/> (stan na 19.04.2021)
- Badanie rynkowe** [REDACTED]
- BCSH 2013** Killick SB, Carter C, Culligan D, Dalley C, Das-Gupta E, Drummond M, Enright H, Jones GL, Kell J, Mills J, Mufti G, Parker J, Raj K, Sternberg A, Vyas P, Bowen D; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 2014 Feb;164(4):503-25. doi: 10.1111/bjh.12694. Epub 2013 Dec 23.
- Belgia 2013** Meers S, Breems D, Bries G, Delforge MA, Graux C, Ravoet C, Selleslag D, Noens L; Belgian Haematological Society. Management of myelodysplastic syndromes in adults: guidelines from the Belgian Haematological Society. *Acta Clin Belg*. 2013 Jul-Aug;68(4):253-62.
- Belgia 2018** Meers S. The diagnosis and treatment of lower risk myelodysplastic syndromes in the year 2018: update of the MDS guidelines. *BELG J HEMATOL* 2018;9(2):48-56.
- Bennett 2009** Bennett JM. Zespół mieloplastyczny. Podręcznik dla pacjenta. MDS foundation 2009.
- Blohmer 2005** Blohmer JU, Dunst J, Harrison L et al.: Cancer-Related Anemia: Biological Findings, clinical Implication and impact on Quality of Life. *Oncology* 2005; 61 (suppl. 1):12-21.
- Blood report** Rethinking blood use in Europe to improve outcomes for patients. *Blood and Beyond*, <https://bloodandbeyond.com/blood-and-beyond-report/> (stan na 19.04.2021).
- Budziszewska 2017** Budziszewska BK, Więckowska B, Lech-Marańda E, Mikołajczyk T, Dągieł 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.
- CADTH 2021** CADTH. Luspatercept. <https://www.cadth.ca/luspatercept-0> (stan na 19.04.2021).
- Cappellini 2014** Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V. Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassemia (TDT), 3rd edition. Thalassemia International Federation; 2014. ISBN-13: 978-9963-717-06-4.
- 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.
- 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.
-

DZP&PEX sie roce	Domański Zakrzewski Palinka sp. k., PEX PharmaSequence Sp. z o.o. Choroby rzadkie dostępność terapii: przegląd rozwiązań i rekomendacje dla Polski. 2020.
Drozd-Sokołowska 2017	Drozd-Sokołowska JE, Mądry K, Waszczuk-Gajda A, Żółtak T, Sikorska A, Mital A, Wajs J, Semeńczuk G, Szmigielska-Kapton A, Szczepańska M, Wasilewska E, Szweduk P, Hołojda J, Wątek M, Stella-Hołowicka 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 19.04.2021).
Dwilewicz-Trojaczek 2020	Dwilewicz-Trojaczek J. Zespoły mielodysplastyczne (MDS) - kierunki diagnostyki chorych z niedokrwistością uzależnionych od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (KKCz). Nowa Hematologia 2020.
Edlin 2009	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 EP825	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).
ELN 2013	Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, Adès L, et al; European Leukemia Net. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. Blood. 2013 Oct 24;122(17):2943-64. doi: 10.1182/blood-2013-03-492884. Epub 2013 Aug 26.
ELN 2014	European LeukemiaNet. Recommendations for the management of MDS, MDS pocket card 2014: https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/mds/recommendations/index_eng.html (stan na 19.04.2021).
EMA CHMP	European Medicines Agency. Reblozyl: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/reblozyl (stan na 19.04.2021).
EMA MDS	European Medicines Agency updates guideline on evaluation of anticancer medicines. Appendix 4. Condition-specific guidance. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137127.pdf (stan na 19.04.2021).
ESMO 2020 (Fenaux 2021)	Fenaux P, Haase D, Santini V, et al. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021 Feb;32(2):142-156. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.002. Epub 2020 Nov 19.
FAB	Benett J. M, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. Brit J Haematol 1982; 51: 189-99.

FDA Reblozyl	Food and Drug Administration. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Reblozyl: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process (stan na 19.04.2021).
Fedeli 2014	Fedeli U, Schievano E, Saugo M, Rodeghiero F. Mortality from myelodysplastic syndromes: A multiple causes of death approach. <i>American Journal of Hematology</i> 2014;89(4).
Fenaux 2013	Fenaux P, Adès L. How we treat lower-risk myelodysplastic syndromes. <i>Blood</i> . 2013 May 23;121(21):4280-6. doi: 10.1182/blood-2013-02-453068. Epub 2013 Apr 10.
Fenaux 2019	Fenaux P, Kiladjian JJ, Platzbecker U. Luspatercept for the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes and primary myelofibrosis. <i>Blood</i> . 2019 Feb 21;133(8):790-794. doi: 10.1182/blood-2018-11-876888. Epub 2019 Jan 2.
Fenaux 2020 (MEDALIST)	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.
G-BA 2021	Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Luspatercept (Myelodysplastische Syndrome (MDS)). https://www.g-ba.de/beschluesse/4666/ (stan na 19.04.2021).
Giagounidis 2017	Giagounidis A. Current Treatment Algorithm for the Management of Lower-Risk MDS. <i>Hematology Am Soc Hematol Educ Program</i> 2017;2017(1):453-459. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.453.
Ginzburg 2011	Ginzburg Y, Rivella S. β -thalassemia: a model for elucidating the dynamic regulation of ineffective erythropoiesis and iron metabolism. <i>Blood</i> . 2011 Oct 20; 118(16): 4321-4330.
Goldberg 2010	Goldberg SL, Chen E, Corral M, et al. Incidence and Clinical Complications of Myelodysplastic Syndromes Among United States Medicare Beneficiaries. <i>J Clin Oncol</i> . 2010 Jun 10;28(17):2847-52. doi: 10.1200/JCO.2009.25.2395. Epub 2010 Apr 26.
Goldberg 2012	Goldberg SL, Chen E, Sasane M, et al. Economic Impact on US Medicare of a New Diagnosis of Myelodysplastic Syndromes and the Incremental Costs Associated With Blood Transfusion Need. <i>Transfusion</i> . 2012 Oct;52(10):2131-8. doi: 10.1111/j.1537-2995.2012.03626.x. Epub 2012 Apr 9.
Greenberg 1997	Greenberg P, Cox C, Le Beau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. <i>Blood</i> 1997; 89: 2079-88.
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, Magalhães 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. <i>Blood</i> . 2012 Sep 20;120(12):2454-65. Epub 2012 Jun 27.
GUS	Główny Urząd Statystyczny. Baza Demografia, Wyniki badań bieżących: http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx (stan na 19.04.2021).
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 19.04.2021).
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. <i>Blood</i> . 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.
- Hematoonkologia** Hematoonkologia. Zespoły mielodysplastyczne - aktualności. Luspatercept - skuteczna terapia niedokrwistości u pacjentów z nowotworami mieloproliferacyjnymi: <https://hematoonkologia.pl/zespoły-mielodysplastyczne/news/id/3787-luspatercept-skuteczna-terapia-niedokrwistości-u-pacjentów-z-nowotworami-mieloproliferacyjnymi> (stan na 19.04.2021).
- HiT 2010** Warzocha K. Praktyczne zalecenia leczenia zespołów mielodysplastycznych ze szczególnym uwzględnieniem zastosowania lenalidomidu w przypadku obecności del(5q). *Hematologia* 2010;1(1):71-9.
- INESSS 2021** INESSS. ÉVALUATION EN MODE CONTINU. <https://www.inesss.qc.ca/en/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-d'inscription/evaluation-en-mode-continu.html> (stan na 19.04.2021).
- IQWIG 2020** IQWIG. [G20-16] Luspatercept (myelodysplastische Syndrome) - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. <https://www.iqwig.de/projekte/g20-16.html> (stan na 19.04.2021).
- 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 (stan na 19.04.2021).
- 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.
- Kasper 2005** Kasper, Dennis L; Braunwald, Eugene; Fauci, Anthony; et al. (2005). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th ed.. New York: McGraw-Hill. pp. 625.
- Krwiodawcy.org** Krwiodawcy.org. Krwiodawstwo w liczbach, <https://krwiodawcy.org/statystyki/> (stan na 19.04.2021).
- Li 2019** Li Z, Tang D, Tang J, et al. Estimating Life-Year Loss of Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes in Europe. *EHA 2019*:PS1503.
- List 2004** List AF, Vardiman J, Issa JP, DeWitte TM. Myelodysplastic syndromes. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program* 2004;297-317.
- Malcovati 2005** Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglio 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
-

	<p>M, Aul C, Cazzola M. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. <i>J Clin Oncol</i>. 2007 Aug 10;25(23):3503-10.</p>
Malcovati 2011	<p>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). <i>Haematologica</i> 2011 Oct;96(10):1433-40. doi: 10.3324/haematol.2011.044602. Epub 2011 Jun 9.</p>
Mądry 2015	<p>Mądry K, Machowicz R, Waszczuk-Gajda A, Drozd-Sokołowska J, Hołowiecka BS, Wiater E, Mital A, Obara A, Szmiągowska-Kapłon A, Kołkowska-Leśniak A, Sikorska A, Subocz E, Mędrak 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, Świdowska A, Jędrzejczak WW, Dwilewicz-Trojaczek J. Demographic, Hematologic, and Clinical Features of Myelodysplastic Syndrome Patients: Results from the First Polish Myelodysplastic Syndrome Registry. <i>Mądry 2015: Acta Haematol</i>. 2015;134(2):125-34. doi: 10.1159/000375149. Epub 2015 Apr 24.</p>
Mikołowska 2020	<p>Mikołowska 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. <i>J Trans Med</i> 2020;13(1):29-66.</p>
Najwyższa Izba Kontroli	<p>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.</p>
Narodowe Centrum Krwi	<p>Narodowe Centrum Krwi. Statystyka, https://www.gov.pl/web/nck/statystyka (stan na 19.04.2021).</p>
NCCN 2021	<p>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).</p>
NCI 2019	<p>National Cancer Institute. Myelodysplastic Syndromes Treatment (PDQ®)-Health Professional Version, 2019: https://www.cancer.gov/types/myeloproliferative/hp/myelodysplastic-treatment-pdq (stan na 19.04.2021).</p>
Neupogen ChPL	<p>Neupogen. Charakterystyka Produktu Leczniczego: http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=14729 (stan na 19.04.2021).</p>
NeoRecormon ChPL	<p>NeoRecormon. Charakterystyka Produktu Leczniczego: https://www.roche.pl/content/dam/roche/xx/roche-pl/roche_poland_rwd/pl_PL/documents/SmPC/neo-recormon_wielodawkowy.pdf (stan na 19.04.2021).</p>
NFZ przetoczenia	
NICE 2020	<p>National Institute for Health and Care Excellence. Nice pathways. Myelodysplastic syndromes and myeloproliferative disorders, https://pathways.nice.org.uk/pathways/blood-and-immune-system-conditions/blood-condition#content=view-node%3Anodes-myelodysplastic-syndromes-and-myeloproliferative-disorders (stan na 19.04.2021).</p>
NICE GUID-TA10508	<p>National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal, Luspatercept for treating anaemia caused by myelodysplastic</p>

	Syndromes, Final scope: https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10508/documents (stan na 19.04.2021).
NIK	NIK o systemie krwiodawstwa i krwiolecznictwa, https://www.nik.gov.pl/aktualnosci/nik-o-systemie-krwiodawstwa-i-krwiolecznictwa.html (stan na 19.04.2021).
NMDS 2019	Guidelines for the diagnosis and treatment of Myelodysplastic. Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia. Nordic MDS Group. 9th update, November 2019: https://nmads.org/index.php/for-patients/23-guidelines (stan na 19.04.2021).
Nordic MDS Group 2019	Guidelines for the diagnosis and treatment of Myelodysplastic. Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia. Nordic MDS Group. 9th update, November 2019: https://www.nmads.org/index.php/guidelines (stan na 19.04.2021).
Nowelizacja UR projekt	Por. Stanowisko Konfederacja Lewiatan z dnia 24 października 2016 r. (znak: KL/436/217/2117/DB/2016), 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 (stan na 19.04.2021).
NPCR projekt	Projekt uchwały Rady Ministrów ws. przyjęcia Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich, dostęp: https://www.gov.pl/web/zdrowie/projekt-uchwaly-rady-ministrow-w-sprawie-przyjecia-dokumentu-plan-dla-chorob-rzadkich---pre-konsultacje (stan na 19.04.2021).
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2021 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych (stan na 23.04.2021).
Oliva 2005	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.
Oliva 2011	Oliva EN, Schey C, Hutchings AS. A review of anemia as a cardiovascular risk factor in patients with myelodysplastic syndromes. <i>Am J Blood Res.</i> 2011;1(2):160-6.
Orphan EMA	EMA. Orphan Medicines Figures. [Online] 04 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/orphan-medicines-figures-2000-2019_en.pdf (stan na 19.04.2021).
OrphaNet	OrphaNet. Alphabetical list of rare diseases. https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Search_List.php?lng=EN (stan na 19.04.2021).
Orphan EU	Orphan medicines in the EU. [Online] https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/leaflet-orphan-medicines-eu_en.pdf (stan na 19.04.2021).
pan-London 2020	RM Partners, South East London Cancer Alliance, North Central and East London Cancer Alliance 2020. Pan London Haemato Oncology Clinical Guidelines. Acute Leukaemias and Myeloid Neoplasms Part 5: Myelodysplastic Syndromes. January 2020: https://rmpartners.nhs.uk/haemato-oncology-clinical-guidelines/ (stan na 19.04.2021).
Payne 2008	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.
- Pogłód 2018** Pogłód R, Rosiek A, Michalewska B, Lachert E, Grabarczyk P, Uhrynowska M, Łętowska M. Analiza poważnych niepożądanych zdarzeń i poważnych niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych w Polsce w latach 2011-2014. Część I. Poważne zdarzenia niepożądane i reakcje poprzetoczeniowe związane z obcogrupowym przetoczeniem składnika krwi. *Journal of Transfusion Medicine* 2018;11(1):8-28.
- Pogłód 2018b** Pogłód R, Rosiek A, Michalewska B, Kubis J, Grabarczyk P, Uhrynowska M, Lachert E, Łętowska M. Analiza poważnych niepożądanych zdarzeń i poważnych niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych w Polsce w latach 2011-2014. Część II. Reakcje poprzetoczeniowe niezwiązane z obcogrupowym przetoczeniem składników krwi. *Journal of Transfusion Medicine* 2018;11(3):75-90.
- 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** 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,lekami%20w%20latach%202018%2D2022.&text=racjonalne%20stosowanie%20%E2%80%93%20promowanie%20e%20efektywnego%20kosztowo,pracownik%C3%B3w%20s%C5%82u%C5%BCby%20zdrowia%20i%20pacjent%C3%B3w> (stan na 19.04.2021).
- Poltransplant** Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne ds. Transplantacji Poltransplant. *Poltransplant Biuletyn Informacyjny*. 2020;1(29). <https://www.poltransplant.org.pl/biuletyny.html> (stan na 27.08.2020).
- Porter 2007** Porter JB. Concepts and goals in the management of transfusional iron overload. *Am J Hematol* 2007; 82(12):1136-1139.
- PTOK 2013** Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego w Nowotworach Złośliwych 2013 rok. Tom II. Krzakowski M, Warzocha K (red). Gdańsk 2013. Dwilewicz-Trojaczek J. Zespoły mielodysplastyczne.
- 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 19.04.2021)
- Reblozyl ChPL** European Medicines Agency. Reblozyl®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/reblozyl> (stan na 19.04.2021)
- 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 (stan na 19.04.2021).
- 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, Pogód 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 z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- 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#se arch=mds (stan na 07.10.2020).
- 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.
- Shasha 2004** Shasha D, Cremieux P, Harrison L. Relationship Between Hemoglobin Levels and Quality of Life During Radiation Therapy Plus Concomitant or Sequential Chemotherapy in Patients With Cancer and Anemia Treated With Epoetin Alfa. *J Natl Compr Canc Netw*. 2004 Sep;2(5):509-17. doi: 10.6004/jnccn.2004.0040.
- Shimazaki 2002** Shimazaki K, Ohshima K, Suzumiya J, Kawasaki C, Kikuchi M. Apoptosis and prognostic factors in myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma*. 2002 Feb;43(2):257-60.
- SIE, SIES & GITMO 2010** Santini V, Alessandrino PE, Angelucci E, Barosi G, Billio A, Di Maio M, Finelli C, Locatelli F, Marchetti M, Morra E, Musto P, Visani G, Tura S. Clinical management of myelodysplastic syndromes: update of SIE, SIES, GITMO practice guidelines. *Leukemia Research* 34 (2010) 1576-1588.
- Sobieszek 2013** Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego w Nowotworach Złośliwych 2013 rok. Tom II. Krzakowski M, Warzocha K (red). Gdańsk 2013. Prochorec-Sobieszek M. Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu krwiotwórczego.
- Stauder 2018** Stauder R, Yu G, Koinig KA, et al. Health-related Quality of Life in Lower-Risk MDS Patients Compared With Age- And Sex-Matched Reference Populations: A European LeukemiaNet Study. *Leukemia*. 2018 Jun;32(6):1380-1392. doi: 10.1038/s41375-018-0089-x. Epub 2018 Mar 6.
- Szende 2009** Szende A, Schaefer C, Goss TF, Heptinstall K, Knight R, Lübbert M, Deschler B, Fenaux P, Mufti GJ, Killick S, List AF. Valuation of transfusion-free living in MDS: results of health utility interviews with patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2009 Sep 8;7:81.
- Thymoglobuline ChPL** Thymoglobuline. Charakterystyka Produktu Leczniczego: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=6669> (stan na 19.04.2021).
- 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.
- Valent 2007** Valent P, Horny HP, Bennett JM, et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: consensus statements and report from a working conference. *Leuk. Res.* 2007;31:727-36.
-

Vardiman 2012	Vardiman J. The classification of MDS: from FAB to WHO and beyond. <i>Leuk Res.</i> 2012 Dec;36(12):1453-8. doi: 10.1016/j.leukres.2012.08.008. Epub 2012 Aug 30.
Vogelzang 1997	Vogelzang NJ, Breitbart W, Cella W et al. Patient, caregiver and oncologist perceptions of cancer-related fatigue. Results of tripart assessment survey. <i>Semin Hematol</i> 1997; 34 (suppl. 2): 4-12.
Waszczuk-Gajda 2016	Waszczuk-Gajda A, Mądry K, Machowicz R, Drozd-Sokołowska J, Stella-Hołowicka 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. <i>Adv Clin Exp Med.</i> 2016 Jul-Aug;25(4):633-41. doi: 10.17219/acem/62397.
WHO 2001	Vardiman JW1, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. <i>Blood.</i> 2002 Oct 1;100(7):2292-302.
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. <i>Blood.</i> 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. <i>Blood.</i> 2016 May 19;127(20):2391-405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544. Epub 2016 Apr 11.
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.
Włochy 2010	Santini V, Alessandrino PE, Angelucci E, Barosi G, Billio A, Di Maio M, Finelli C, Locatelli F, Marchetti M, Morra E, Musto P, Visani G, Tura S. Clinical management of myelodysplastic syndromes: update of SIE, SIES, GITMO practice guidelines. <i>Leukemia Research</i> 34 (2010) 1576-1588.
Wykaz TLI	Agencja Oceny Technologii Lekowych i Taryfikacji. Wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 26 lutego 2021 r.
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. <i>Acta Haematologica Polonica</i> 2010;41(1):101-4.
Zarządzenia NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa NFZ: https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/ (stan na 19.04.2021).
Zlecenie nr 8/2015	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Revlimid, lenalidomidum, kaps. twarde., 2,5 mg, 7 kaps., EAN 5909991185633; Revlimid, lenalidomidum, kaps. twarde., 2,5 mg, 21 kaps., EAN 5909991185626; Revlimid, lenalidomidum, kaps. twarde., 5 mg, 21 kaps., EAN 5909990086696; Revlimid, lenalidomidum, kaps. twarde., 10 mg, 21 kaps., EAN 5909990086702; w ramach programu lekowego "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)". http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/3831-008-2015-zlc (stan na 19.04.2021).
Zorginstituut Nederland 2020	Zorginstituut Nederland. Sluis voor dure geneesmiddelen: https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-

ZUS

samenwerkingsverbanden/ horizon scan-geneesmiddelen/ sluis-voor-dure-geneesmiddelen (stan na 19.04.2021).

Zakład Ubezpieczeń Społecznych (ZUS). Portal Statystyczny ZUS. Absencja chorobowa z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS, I-IV kwartał. <http://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytulu-choroby-wlasnej-osob-ubezpieczonych-w-zus> (stan na 19.04.2021).