



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Reblozyl (luspatercept) we wskazaniu:

**niedokrwistość zależna od transfuzji związana
z beta-talasemią**

Opracowanie analityczne **oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego**
0018b/2020

Data ukończenia: 19.02.2021

Wykaz wybranych skrótów

AE	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT/Agencja	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
ATG	globulina antytymocytarna
BSC	najlepsza terapia podtrzymująca (ang. <i>best supportive care</i>)
BT	beta-talasemia (ang. <i>beta-thalassemia</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja Leków i Technologii w Zdrowiu (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności
DALY	lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i>)
eCRF	elektroniczny formularz obserwacji klinicznej uczestnika badania (ang. <i>electronic case report form</i>)
ECOG	skala sprawności wg ECOG (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	Europejski publiczny raport oceniający(ang. <i>European public assessment report</i>)
ESA	czynnik stymulujący erytropoezę (ang. <i>erythropoiesis-stimulating agent</i>)
EUR	Euro
GBD	Globalne Obciążenie Chorobami (ang. <i>Global Burden of Disease</i>)
Hb/HGB	hemoglobina
HbA	prawidłowa hemoglobina dorosłych
HbF	hemoglobina płodowa
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (ang. <i>hepatitis B virus</i>)
HCT	transplantacja komórek hematopoetycznych (ang. <i>Hematopoietic Cell Transplantation</i>)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (ang. <i>hepatitis C virus</i>)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności, ludzki wirus upośledzenia odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HLA	ludzkie antygeny leukocytarne (ang. <i>Human Leukocyte Antigen</i>)
HRQoL	jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. <i>health-related quality of life</i>)
IPSS-R	Zmieniony Międzynarodowy Progностyczny System Punktacji (ang. <i>Revised International Prognostic Scoring System</i>)
IQWiG	Instytut Jakości i Skuteczności w Ochronie Zdrowia / Wspólny Komitet Federalny (niem. <i>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen/Gemeinsamer Bundesausschuss</i>)
KKCz	koncentrat krwinek czerwonych
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LUS	luspatercept
LY	lata życia (ang. <i>Life Years</i>)
LYG	zaoszczędzone lata życia (ang. <i>Life Years Gained</i>)
MDS	zespoły mielodysplastyczne (ang. <i>myelodysplastic syndromes</i>)

MRI LIC	rezonans magnetyczny obrazujący stężenie żelaza w wątrobie (ang. <i>magnetic resonance imaging liver iron concentration</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NBP	Narodowy Bank Polski
NCI CTCAE	(ang. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PLC	placebo
PLN/zł	polski złoty
RWE	dowody świata rzeczywistego (ang. <i>real world evidence</i>)
TGF-β	transformujący czynnik wzrostu beta (ang. <i>transforming growth factor β</i>)
TLV	Szwedzka Agencja Świadczeń Stomatologicznych i Farmaceutycznych (szw. <i>Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket</i>)
UE	Unia Europejska
YLL	utrącone lata życia (ang. <i>years of life lost</i>)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	2
Spis treści	4
1. Kluczowe informacje / podsumowanie	6
2. Przedmiot analizy	12
3. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	13
3.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego	13
3.1.1. Informacje ogólne	14
3.1.2. Kryteria populacji docelowej.....	14
3.1.3. Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)	16
3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej	17
3.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT.....	22
3.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.....	22
3.1.4. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych wymienionych w obwieszczeniu MZ.....	22
3.1.5. Dostępność opcji finansowania nieuwzględnionych w obwieszczeniu MZ.....	22
3.5. Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	22
4. Wielkość populacji docelowej	23
4.1. Szacowanie wielkości populacji	23
4.2. Podsumowanie szacowania populacji	23
5. Jakość dowodów naukowych.....	24
5.1. Opis badań rejestracyjnych leku	24
5.1.1. Opis komparatora	30
5.1.2. Punkty końcowe	30
5.1.3. Ocena jakości badania	31
5.1.4. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	32
5.1.5. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania	32
5.2. Podsumowanie jakości materiału dowodowego	32
6. Ocena siły interwencji.....	33
6.1. Ocena skuteczności klinicznej	33
6.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania.....	36
6.3. Podsumowanie siły interwencji	37
7. Ocena farmakoekonomiczna	39
7.1. Dane wejściowe do modelu i założenia	39
7.1.1. Analiza kliniczna	39
7.1.2. Analiza ekonomiczna.....	39
7.2. Oszacowanie kosztów terapii i komparatora	39
7.3. Wyniki modelu farmakoekonomicznego	43

7.3.1.	Analiza kliniczna	43
7.3.2.	Analiza ekonomiczna.....	43
7.4.	Przegląd opublikowanych analiz HTA	44
7.5.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	44
7.6.	Dyskusja analiz farmakoekonomicznych	45
8.	Ocena niepewności wnioskowania	46
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego.....	46
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)	46
8.3.	Niepewność założeń modelu ekonomicznego.....	46
8.4.	Niepewności związane z modelowaniem	46
8.5.	Niepewność dodatkowych danych.....	46
9.	Wnioski.....	47
9.1.	Jakość materiału dowodowego.....	47
9.2.	Siła interwencji	47
9.3.	Analiza farmakoekonomiczna	47
9.4.	Niepewności wnioskowania	47
10.	Piśmiennictwo	49
11.	Załączniki	51
13.1.	Fragmety raportu EPAR.....	51
13.2.	Cennik technologii lekowych.....	54
13.3.	Strategia wyszukiwania publikacji.....	55
13.4.	Diagram selekcji analiz farmakoekonomicznych	55
13.5.	Założenia do określenia populacji docelowej oraz wskaźników oceny efektywności terapii i oczekiwanych korzyści zdrowotnych	55

1. Kluczowe informacje / podsumowanie

1. CHARAKTERYSTYKA TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

Przedstawienie informacji o produkcie leczniczym

- Produkt leczniczy Reblozyl, którego substancją czynną jest luspatercept, wskazany jest do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji związaną z beta-talasemią.¹
- Reblozyl jest również wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów, z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych (ang. myelodysplastic syndromes, MDS) o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia.²
- Reblozyl uzyskał grupę ATC: B03XA06, czyli należy do leków z grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciw niedokrwistości, inne leki przeciw niedokrwistości. Został uznany za „lek sierocy” (lek stosowany w rzadkich chorobach) w dniu 29 lipca 2014 r. w leczeniu talasemii beta *intermedia* i *major*^{3,4} natomiast pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie UE uzyskał: 25 czerwca 2020 r.⁵
- Podawany podskórnie raz na 3 tygodnie dawką dobraną indywidualnie z przedziału od 0,8 mg/kg do 1,25mg/kg. 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.

2. OCENA POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Zdefiniowanie stanu klinicznego

- Beta-talasemia jest chorobą dziedziczną, polegającą na niedostatecznej produkcji beta-globiny, składnika hemoglobiny. Poszczególne postacie choroby różnią się ciężkością przebiegu, mogą zagrażać życiu z powodu ciężkiej niedokrwistości i wiążą się z koniecznością wielokrotnych transfuzji krwi oraz ryzykiem powikłań z nimi związanych.^{6,7} β -talasemia dziedziczona jest jako cecha autosomalna recesywna i uważa się, że wywodzi się głównie z tych rejonów świata, gdzie występował zarodziec malarii, a obecność tych mutacji w populacji stanowiła selektywną ochronę przed malarią.⁸

Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

- Szacuje się, że co roku rodzi się około 60 tysięcy nowych nosicieli β -talasemii, a w sumie około 1,5% ogólnej populacji ludzkiej na ziemi (80–90 mln) to nosiciele tej niedokrwistości, przy czym 10–13% mieszka w Europie Północnej i Ameryce. Śmierć pacjentów z najcięższymi postaciami β -talasemii najczęściej następuje z powodu przewlekłej niedokrwistości i jej powikłań (hemosyderoza wtórna), takich jak nadciśnienie płucne, niewydolność serca lub wątroby.⁹
- Szacowana utrata lat życia w pełnym zdrowiu (YLLs) w związku z talasemią wynosi 0,47 na 100 tys., natomiast lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALYs) w związku z talasemią: 0,57 na 100 tys.
- Przyjmując, że jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (HRQoL) jest odwrotnością wagi niesprawności stanu zdrowia, użyteczność dla beta-talasemii major może wynosić od 0,988 dla

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 11.01.2021]

² https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 11.01.2021]

³ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/reblozyl/> [data dostępu: 08.01.2021]

⁴ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3141300> [data dostępu: 11.01.2021]

⁵ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/reblozyl/authorisation-details-section> [data dostępu: 08.01.2021]

⁶ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3141300> [data dostępu: 11.01.2021]

⁷ https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/reblozyl-epar-medicine-overview_pl.pdf [data dostępu: 05.01.2021]

⁸ P.Turowski, M. Uhrynowska, E. Brojer, *Talasemie — patofizjologia, podstawy molekularne i diagnostyka*, Hematologia 2013; 4, 3: 239–256.

⁹ P.Turowski, M. Uhrynowska, E. Brojer, *Talasemie — patofizjologia, podstawy molekularne i diagnostyka*, Hematologia 2013; 4, 3: 239–256.

beta-talasemii major bez anemii do 0,729 dla beta-talasemii major z ciężką infekcją z ciężką niedokrwistością.

- Według danych Global Burden of Disease (GBD) z 2019 r. wskaźniki dla talasemii w Polsce wynoszą:
 - Utracone lata życia (YLLs, ang. Years of Life Lost), współczynnik (ang. rate) na 100 tys.:
 - Ogółem: 0,47 (95%CI: 0,38; 0,59),
 - Kobiety: 0,47 (95%CI: 0,37; 0,62),
 - Mężczyźni: 0,46 (95%CI: 0,35; 0,60).
 - Lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALY, ang. disability adjusted life-years), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 0,57 (95%CI: 0,45; 0,74),
 - Kobiety: 0,56 (95%CI: 0,44; 0,74),
 - Mężczyźni: 0,58 (95%CI: 0,44; 0,76).

Wytyczne praktyki klinicznej

- Według wytycznych klinicznych (Children's Hospital & Research Center Oakland Hematology/Oncology Department¹⁰ oraz The Thalassaemia International Federation¹¹) metodą leczenia talasemii jest transplantacja komórek hematopoetycznych komórek macierzystych. Nieznany jest wpływ stosowania leku na możliwość wykonaniu przeszczepu komórek hematopoetycznych w późniejszym okresie. Za komparator należy przyjąć najlepszą terapię podtrzymującą (ang. best supportive care, BSC), czyli transfuzje KKCz.

Wcześniejsze oceny Agencji odnoszące się do konkretnego stanu klinicznego

- Produkt leczniczy Reblozyl, we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji związaną z beta-talasemią, nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

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

- Zarówno w programach lekowych jak i w wykazie leków refundowanych Obwieszczenia Ministra Zdrowia¹² z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r., nie odnaleziono terapii przy wskazaniu: beta-talasemia.
- Przetoczenia KKCz są terapią refundowaną.

3. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Szacowana wielkość populacji

- Szacunkowa liczba pacjentów dotkniętych beta-talasemią, *major* i *minor*, dotyka około 1 na 10 000 osób w Unii Europejskiej. Odpowiadało to łącznie około 51 000 osób. Oznaczenie liczby pacjentów dotkniętych chorobą szacuje się i ocenia na podstawie danych z Unii Europejskiej (UE 28), Norwegii, Islandii i Liechtensteinu. Stanowi to populację 512 900 000 (Eurostat 2014).¹³
- Górny próg prevalencji beta-talasemii *minor* w Polsce wyniósł 1,4%.¹⁴ Nie odnaleziono danych dotyczących osób chorujących na beta-talasemię *major* w Polsce. Z tego powodu do szacowania populacji przyjęto dane z Eurostat.
- Szacowana populacja pacjentów dotkniętych beta-talasemią, *major* i *minor* wynosi: ok. 3 800 osób (przy założeniu że chorobowość wynosi 1 przypadek na 10 tys. osób, a populacja Polski stanowi 38 mln).

¹⁰ <https://thalassemia.com/documents/SOCGuidelines2012.pdf> [data dostępu: 14.01.2021]

¹¹ https://thalassaemia.org.cy/wp-content/uploads/2017/08/GuidelinesTDT_English.pdf [data dostępu: 14.01.2021]

¹² Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r.

¹³ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3141300> [data dostępu: 11.01.2021]

¹⁴ J.Kościelak, Prevalencja b-talasemii minor w Polsce, Probl Hig Epidemiol 2009, 90(3): 322-324.

- Szacowana populacja w pierwszym roku: ok. 380 osób (przy założeniu że w pierwszym roku leczonych będzie 10% osób z populacji ogólnej).
- Szacowana populacja w drugim roku: ok. 1 140 osób (przy założeniu że w drugim roku leczonych będzie 30% osób z populacji ogólnej)
- W okresie stabilnym: ok. 1 900 osób (przy założeniu że okresie stabilnym leczonych będzie 50% osób z populacji ogólnej).

4. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

Podsumowanie jakości materiału dowodowego – przedstawienie informacji o badaniach rejestracyjnych

- Głównym badaniem rejestracyjnym było badanie BELIEVE¹⁵: randomizowane, zaślepione, wielośrodkowe, z grupą kontrolną. Komparatorem było placebo. Przyjęte punkty końcowe były punktami zastępczymi. Nie oceniano punktów odnoszących się do śmiertelności, jakości życia i wyleczenia. Czas przyjmowania terapii był indywidualny dla każdego pacjenta – od 48 tyg. do 96 tyg. ze średnią wynoszącą 64 tyg. w obu grupach.
- Istotność statystyczną wykazano w zakresie następujących punktów końcowych:
 - odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie zależności od transfuzji czerwonych krwinek o $\geq 33\%$ w stosunku do wartości wyjściowej ze zmniejszeniem o co najmniej 2 jednostki w ciągu 12 kolejnych tygodni (od 13. do 24.) w porównaniu z okresem odstępu co najmniej 12 tygodni przed leczeniem,
 - odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie zależności od transfuzji czerwonych krwinek o $\geq 33\%$ w stosunku do wartości wyjściowej ze zmniejszeniem o co najmniej 2 jednostki w ciągu 12 kolejnych tygodni (od 37. do 48.) w porównaniu z okresem odstępu co najmniej 12 tygodni przed leczeniem.
 - odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie zależności od transfuzji czerwonych krwinek o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej ze zmniejszeniem o co najmniej 2 jednostki w ciągu 12 kolejnych tygodni (od 37. do 48.) w porównaniu z okresem odstępu co najmniej 12 tygodni przed leczeniem.
- Czas obserwacji był zbyt krótki aby móc określić zdarzenia niepożądane oraz ewentualne korzyści występujące w długim okresie czasowym.

5. OCENA SIŁY INTERWENCJI

Podsumowanie siły interwencji – przedstawienie informacji na temat wyników z badań rejestracyjnych

- Punkty końcowe odnoszące się do:
 - Śmiertelności - brak punktów końcowych odnoszących się do śmiertelności;
 - Jakości życia - brak punktów końcowych odnoszących się do jakości życia;
 - Wyleczenia - brak punktów końcowych odnoszących się do wyleczenia;
 - Surogatowych punktów końcowych:
 - Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie zależności od transfuzji czerwonych krwinek o $\geq 33\%$ w stosunku do wartości wyjściowej ze zmniejszeniem o co najmniej 2 jednostki w ciągu 12 kolejnych tygodni (od 13. do 24.) w porównaniu z okresem odstępu co najmniej 12 tygodni przed leczeniem.
 - Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie zależności od transfuzji czerwonych krwinek o $\geq 33\%$ w stosunku do wartości wyjściowej ze zmniejszeniem o co najmniej 2 jednostki w ciągu

¹⁵ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02604433> [data dostępu: 11.01.2021]

12 olejnych tygodni (od 37. do 48.) w porównaniu z okresem odstępu co najmniej 12 tygodni przed leczeniem.

- Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie zależności od transfuzji czerwonych krwinek o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej ze zmniejszeniem o co najmniej 2 jednostki w ciągu 12 kolejnych tygodni (od 13. do 24.) w porównaniu z okresem odstępu co najmniej 12 tygodni przed leczeniem.
- Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie zależności od transfuzji czerwonych krwinek o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej ze zmniejszeniem o co najmniej 2 jednostki w ciągu 12 kolejnych tygodni (od 37. do 48.) w porównaniu z okresem odstępu co najmniej 12 tygodni przed leczeniem.
- Istotą przeprowadzonego badania rejestracyjnego jest sprawdzenie możliwości innego leczenia, mającego na celu zmniejszenie zapotrzebowania na transfuzje.
- W badaniu BELIEVE¹⁶ posługiwano się zastępczymi punktami końcowymi. Nie wykazano wpływu na przeżycie, wyleczenie czy jakość życia.
- Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie obciążenia transfuzjami o co najmniej 33% w stosunku do wartości wyjściowej ze zmniejszeniem o co najmniej 2 jednostki krwinek czerwonych w 12-tygodniowym okresie (w tygodniach od 13. do 24.), był większy w grupie z luspaterceptem (LUS) niż w grupie placebo (PLC) (21,4% vs. 4,5%, $p < 0,001$). Ten sam parametr mierzony między 37. a 48. tyg. wyniósł 19,6% w grupie LUS i 3,6% w grupie PLC ($p < 0,001$).
- Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie obciążenia transfuzjami o co najmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowej ze zmniejszeniem o co najmniej 2 jednostki krwinek czerwonych w 12-tygodniowym okresie (w tygodniach od 13. do 24.) stanowił 7,6% w grupie z LUS, w grupie PLC - 1,8% ($p < 0,001$). Ten sam parametr mierzony między 37. a 48. tyg. wyniósł 10,3% w grupie LUS i 0,9% w grupie PLC ($p < 0,001$).
- Analiza na podstawie wyników badania BELIEVE wykazała, że spadek liczby przetaczanych jednostek KKCz, przyjmując luspatercept, jest niewielki. Różnica między średnią liczbą przetaczanych jednostek KKCz w ciągu roku wynosi 3 jednostki na korzyść terapii z Reblozylem (29 jednostek/rok w terapii samymi przetoczeniami; 26 jednostek w terapii Reblozyl + przetoczenia).
- U większości uczestników badania wystąpiły zdarzenia niepożądane (najczęściej były to ból pleców, zakażenia górnych dróg oddechowych, ból głowy). Przynajmniej jedno poważne zdarzenie niepożądane (SAE) zgłoszono w okresie leczenia u 15,2% (95%CI, 10,8 do 20,6) pacjentów w grupie luspaterceptu i 5,5% (95%CI, 2,0 do 11,6) pacjentów w grupie placebo.
- Nie wykazano, że lek prowadzi do wyleczenia lub że wydłuża życie (krótki czas obserwacji).
- Nieznane jest działanie długoterminowe.

6. OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

□ Koszty terapii

- Oszacowane koszty rocznej terapii lekiem Reblozyl wyniosły od [redacted] dla wariantu kosztów minimalnych, poprzez [redacted] dla wariantu kosztów średnich, do [redacted] dla wariantu kosztów maksymalnych. Koszty rocznej terapii lekiem Reblozyl wraz z towarzyszącymi jej przetoczeniami wahają się od [redacted] do [redacted].
- Różnica pomiędzy kosztami rocznej terapii samymi przetoczeniami, a kosztami rocznej terapii lekiem wraz z przetoczeniami, dla wszystkich przyjętych wariantów (koszty minimalne, średnie i maksymalne leku oraz koszty minimalne i maksymalne przetoczeń), generuje [redacted] (od [redacted] do [redacted]), wskazując tym samym, że interwencja z lekiem [redacted].
- We wszystkich wariantach kosztowych przyjęto:
 - cenę leku za opakowanie dostępną w [redacted], przeliczoną i uśrednioną na mg substancji czynnej;

¹⁶ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02604433> [data dostępu: 11.01.2021]

- kurs euro przeliczonego na złotówki wg średniego kursu NBP z dnia 10.02.2021 r.;
- 70 kg jako masę ciała pacjenta;
- 17 cykli leczenia w roku, każdy trwający 21 dni.

Tabela 1. Różnica pomiędzy kosztami rocznej terapii samymi przetoczeniami, a kosztami rocznej terapii lekiem wraz z przetoczeniami [PLN] w różnych wariantach

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

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

Przedstawienie informacji na temat oceny farmakoekonomicznej

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne oraz analizy HTA

- W wyniku wyszukiwania systematycznego i na stronach internetowych agencji HTA odnaleziono analizę ekonomiczną dla leku w trakcie opracowania (TLV Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket 2020¹⁷).

¹⁷ <https://www.tlv.se/lakemedel/clin/klakemedelsuppdraget/pagaende-halsoekonomiska-bedomningar.html> [data dostępu: 05.01.2020]

-
- W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla ocenianego leku odnaleziono informacje na niemieckiej stronie (IQWiG¹⁸) dotyczące rocznych kosztów terapii na pacjenta, które wynoszą od 88 059,83 EUR do 118 043,41 EUR. Rekomendacje kanadyjskie (CADTH¹⁹) są w trakcie opracowywania.

7. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

□ Główne zidentyfikowane niepewności wnioskowania

Główne zidentyfikowane niepewności wnioskowania dotyczyły samego materiału dowodowego (punkty końcowe nie odnosiły się bezpośrednio do przeżycia, w badaniu nie wykazano poprawy jakości życia), jak i innych danych (szacowanie populacji, [redacted])

Celem terapii nie powinno być zmniejszanie zależności od transfuzji a poprawa stanu klinicznego pacjenta. Wyniki badań, ze względu na konstrukcję nie dostarczają dowodów na korzyści kliniczne, relacja bezpieczeństwa do ewentualnych korzyści związanych z ograniczeniem transfuzji budzi wątpliwości, z uwagi na konieczność wieloletniego stosowania. Zważając na niedobory krwi w systemie krwiolecznictwa, zmniejszenie zapotrzebowania na krew może stanowić dodatkowy walor.

¹⁸ <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsoekonomie/g20-15-luspatercept-beta-thalassaemie-bewertung-gemaess-35a-abs-1-satz-11-sgb-v.13314.html> [data dostępu: 05.01.2020]

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

8. Przedmiot analizy

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Reblozyl 25 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Reblozyl 75 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań						
Substancja czynna	Luspatercept						
Oceniane wskazanie	Niedokrwistość zależna od transfuzji związaną z beta-talasemią.						
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Niedokrwistość zależna od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych (ang. myelodysplastic syndromes, MDS) o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia.						
Warunki dopuszczenia do obrotu	Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.						
Dawkowanie	<p>Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Reblozyl to 1,0 mg/kg raz na 3 tygodnie.</p> <p>W przypadku pacjentów, u których nie nastąpi odpowiedź, definiowana jako zmniejszenie zależności od transfuzji czerwonych krwinek o co najmniej jedną trzecią po podaniu ≥ 2 kolejnych dawek (6 tygodni) w dawce początkowej wynoszącej 1,0 mg/kg, dawka powinna zostać zwiększona do 1,25 mg/kg. Dawki nie należy zwiększać do wartości powyżej maksymalnej dawki wynoszącej 1,25 mg/kg co 3 tygodnie. Jeśli u pacjenta nastąpi utrata odpowiedzi (zależność od transfuzji czerwonych krwinek ponownie się zwiększy po początkowej odpowiedzi), dawka powinna zostać zwiększona o jeden poziom dawki.</p> <p>W przypadku zwiększenia poziomu Hb o wartość > 2 g/dl w ciągu 3 tygodni leczenia luspaterceptem przy braku transfuzji, dawka produktu leczniczego Reblozyl powinna zostać zmniejszona o jeden poziom dawki. Jeśli poziom Hb wynosi $\geq 11,5$ g/dl przy braku transfuzji przez co najmniej 3 tygodnie, podanie dawki powinno zostać opóźnione do momentu, aż poziom Hb osiągnie wartość $\leq 11,0$ g/dl. W przypadku towarzyszącego szybkiego wzrostu poziomu Hb (> 2 g/dl w ciągu 3 tygodni przy braku transfuzji) należy rozważyć zmniejszenie dawki do jednego poziomu w dół (minimum 0,8 mg/kg) po podaniu dawki z opóźnieniem. Nie należy zmniejszać dawki poniżej poziomu 0,8 mg/kg.</p> <table border="1" data-bbox="517 1176 1259 1256"> <thead> <tr> <th>Aktualna dawka</th> <th>Zmniejszenie dawki</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1,25 mg/kg</td> <td>1 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>1 mg/kg</td> <td>0,8 mg/kg</td> </tr> </tbody> </table> <p>Jeżeli u pacjenta wystąpią utrzymujące się działania niepożądane stopnia 3 lub wyższego związane z leczeniem, leczenie powinno zostać opóźnione do momentu poprawy w zakresie toksyczności lub powrotu do stanu wyjściowego. Po opóźnieniu podania dawki pacjenci powinni ponownie rozpocząć leczenie od poprzedniej dawki lub zmniejszoną dawką zgodnie z wytycznymi dotyczącymi zmniejszania dawki.</p>	Aktualna dawka	Zmniejszenie dawki	1,25 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	0,8 mg/kg
Aktualna dawka	Zmniejszenie dawki						
1,25 mg/kg	1 mg/kg						
1 mg/kg	0,8 mg/kg						
Droga podania	Podanie podskórne.						
Mechanizm działania	Luspatercept, czynnik promujący dojrzewanie komórek erytroidalnych, jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym, które wiąże się z wybranymi ligandami białek z nadrodziny transformującego czynnika wzrostu- β (TGF- β). Luspatercept tłumy sygnalizację Smad2/3 przez wiązanie się ze specyficznymi ligandami endogennymi (np. GDF-11, aktywina B), co powoduje dojrzewanie komórek erytroidalnych poprzez różnicowanie prekursorów erytroidalnych późnego stadium (normoblastów) w szpku kostnym. Sygnalizacja Smad2/3 jest nieprawidłowo wysoka w modelach schorzeń charakteryzujących się nieefektywną erytropoezą, takich jak MDS i β -talasemia, oraz w szpku kostnym pacjentów z MDS.						
Grupa ATC	Kod: B03XA06 Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciw niedokrwistości, inne leki przeciw niedokrwistości						
Status leku sierocego	29 lipca 2014 r.						
Data dopuszczenia do obrotu	25 czerwca 2020 r. Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/20/1452/001 EU/1/20/1452/002						
Podmiot odpowiedzialny	Celgene Europe B.V. Winthontlaan 6 N 3526 KV Utrecht Holandia						

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

9. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

3.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego

Talasemie to heterogenna grupa genetycznie uwarunkowanych niedokrwistości hemolitycznych wynikających z zaburzeń syntezy białkowych części hemoglobiny (Hb), spowodowanych mutacjami w kodujących je genach, w wyniku których dochodzi do obniżenia lub całkowitego braku ekspresji poszczególnych łańcuchów globin, a w konsekwencji do zachwiania wzajemnych proporcji między różnymi typami Hb występującymi u człowieka. Najczęściej zaburzenia dotyczą ekspresji α (alfa)-globiny (α -talasemia) lub β (beta)-globiny (β -talasemia).²⁰

Beta-talasemia obejmuje trzy główne postacie:

- Heterozygotyczna - łagodniejsza (thalassemia β *minor*). Przebiega zwykle bez objawów podmiotowych. Zwykle pod koniec 1. rż. pojawia się powiększenie śledziony. Występuje niedokrwistość mikrocytowa i hipochromiczna, erythrocyty mają tarczowaty kształt i zasadowe nakrapianie oraz zwiększoną oporność osmotyczną. Stężenie żelaza i ferrytyny w surowicy jest prawidłowe lub zwiększone. W elektroforezie Hb wykrywa się zwiększone stężenie HbA₂ (u wszystkich chorych >3,5%) i nieco zwiększone stężenie HbF (u>50%). W szpiku hiperplazja układu czerwokrwinkowego, liczne złogi żelaza. Postać ta nie wymaga leczenia.
- Pośrednia (thalassemia *intermedia*)
- Homozygotyczna - ciężka (thalassemia β *major*), zwana zmiennie „anemią Cooleya” i „anemią śródziemnomorską”.²¹ Objawy pojawiają się między 3. a 6. mż (są to: żółtaczką, czasem brązowa pigmentacja skóry; powiększenie wątroby i śledziony; owrzodzenia skóry w okolicy kostek; kamica żółciowa; upośledzenie wzrostu dziecka; czaszka „szczotkowata” i twarz mongoidalna). Występuje ciężka niedokrwistość hemolityczna z retikulocytopenią. Cechy erythrocytów są takie, jak w postaci heterozygotycznej. W elektroforezie Hb stwierdza się brak HbA, małą, prawidłową lub zwiększoną (u>4%) ilość HbA₂ oraz zwiększone stężenie HbF (u niemal wszystkich). U dziecka dochodzi do opóźnienia rozwoju, owrzodzeń skóry kończyn dolnych, złamań kości, nawracających zakażeń. Rozwija się hemochromatoza i w związku z licznymi przetoczeniami krwi mogą wystąpić zakażenia wirusowe (HCV, HIV).^{22 23}

Beta-talasemia *intermedia* różni się od talasemii *major* łagodniejszą postacią niedokrwistości, później występującymi objawami klinicznymi i tym, że pacjenci często nie wymagają regularnych transfuzji. Liczba transfuzji w ciągu roku jest wskaźnikiem, który odróżnia klinicznie β -talasemię *intermedia* od β -talasemii *major*. Jeśli wymagania transfuzyjne osiągają więcej niż 8 jednostek na rok, wtedy β -talasemia *intermedia* jest reklasyfikowana na β -talasemię *major*. Jednak różnorodność i szerokie spektrum objawów klinicznych, a także liczba mutacji prowadzących do powstania β -talasemii *intermedia* u części pacjentów mogą się objawiać prawie bezobjawową postacią *intermedia* z niewielką niedokrwistością, zaś u pozostałych pacjentów inne rodzaje mutacji mogą prowadzić do ciężkich przypadków powodujących objawy kliniczne między 2. a 6. rokiem życia, z możliwym opóźnieniem wzrostu i rozwoju.^{24, 25}

β -talasemia dziedziczona jest jako cecha autosomalna recesywna i uważa się, że wywodzi się głównie z tych rejonów świata, gdzie występował zarodek malarii, a obecność tych mutacji w populacji stanowiła selektywną ochronę przed malarią.²⁶ Przykładowe mutacje prowadzące do β -talasemii przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3. Przykładowe mutacje w genie β -globiny

Nazwa mutacji	Typ talasemii	Rodzaj mutacji
-101 (C>T)	β +	Substytucja C na T na 101 nt promotora β -globiny
IVS-1-6 (T>C)	β +	Substytucja T na C na 6 nt 1. intronu β -globiny

²⁰ P.Turowski, M. Uhrynowska, E. Brojer, Talasemie — patofizjologia, podstawy molekularne i diagnostyka, Hematologia 2013; 4, 3: 239–256.

²¹ R. Galanello, R. Origa, Beta-thalassemia. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:11. Published 2010 May 21. doi:10.1186/1750-1172-5-11

²² P. Gajewski (red.), Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018, s.1735-1736.

²³ P.Turowski, M. Uhrynowska, E. Brojer, Talasemie — patofizjologia, podstawy molekularne i diagnostyka, Hematologia 2013; 4, 3: 239–256.

²⁴ Galanello R., Origa R. Beta-thalassemia. Orphanet J. Rare Dis. 2010; 5: 11.

²⁵ P.Turowski, M. Uhrynowska, E. Brojer, Talasemie — patofizjologia, podstawy molekularne i diagnostyka, Hematologia 2013; 4, 3: 239–256.

²⁶ P.Turowski, M. Uhrynowska, E. Brojer, Talasemie — patofizjologia, podstawy molekularne i diagnostyka, Hematologia 2013; 4, 3: 239–256.

Nazwa mutacji	Typ talasemii	Rodzaj mutacji
CD39 (C>T)	β^0	Substytucja C na T na 39. kodonie β -globiny
CD6 -A	β^0	Delecja A na 6. kodonie β -globiny
AAATAAA na AATGAA	β^+	Substytucja A na G w miejscu <i>polyA</i> β -globiny
CD41/42 (-TTCT)	β^0	Delecja 4 nts między 41. i 42. kodonem β -globiny
IVS-II-745 (C>G)	β^+	Substytucja C na G na 745 nt 2. intronu β -globiny
-87 (C>G)	β^+	Zamiana C na G na 87 nt promotora β -globiny
C — cytozyna; G — guanina; A — adenina; T — tymidyna; IVS (intervening sequence) — intron; CD — kodon; β^+ — resztkowa produkcja β -globiny w zmutowanym genie; β^0 — całkowity brak produkcji β -globiny w zmutowanym genie; nt — nukleotydy		

Źródło: P. Turowski, M. Uhrynowska, E. Brojer, *Talasemie — patofizjologia, podstawy molekularne i diagnostyka*, Hematologia 2013; 4, 3: 239–256; <https://journals.viamedica.pl/hematologia/article/view/36211/34403> [data dostępu: 12.01.2021]

Szacuje się, że co roku rodzi się około 60 tysięcy nowych nosicieli β -talasemii, a w sumie około 1,5% ogólnej populacji ludzkiej na ziemi (80–90 mln) to nosiciele tej niedokrwistości, przy czym 10–13% mieszka w Europie Północnej i Ameryce. Śmierć pacjentów z najcięższymi postaciami β -talasemii najczęściej następuje z powodu przewlekłej niedokrwistości i jej powikłań (hemosyderoza wtórna), takich jak nadciśnienie płucne, niewydolność serca lub wątroby.²⁷

Fragmenty EPAR (European public assessment report) Reblozyl z zakresu choroby w Załączniku 13.1.

3.1.1. Informacje ogólne

Beta-talasemia jest chorobą dziedziczną, w której pacjenci nie są w stanie wytworzyć wystarczającej ilości beta-globiny, składnika hemoglobiny - białka znajdującego się w krwinkach czerwonych, które przenoszą tlen w organizmie. Beta-talasemia *major* jest ciężką postacią choroby, w której pacjenci wymagają częstych transfuzji krwi, podczas gdy beta-talasemia *intermedia* jest postacią mniej ciężką, która może się nasilać z wiekiem. Zarówno beta-talasemia *intermedia*, jak i *major* są spowodowane defektami w genie odpowiedzialnym za produkcję beta-globiny, jednego ze składników hemoglobiny, co powoduje niską lub zerową produkcję beta-globiny. Beta talasemia *intermedia* i *major* to długotrwałe, wyniszczające choroby. Mogą zagrażać życiu z powodu ciężkiej niedokrwistości (mała liczba czerwonych krwinek z powodu braku hemoglobiny), konieczności wielokrotnych transfuzji krwi i ryzyka powikłań z nimi związanych.^{28,29}

3.1.2. Kryteria populacji docelowej

Zgodnie z ChPL³⁰ produkt leczniczy Reblozyl jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji związaną z beta-talasemią.

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

Populacja rzeczywista badania rejestracyjnego obejmowała pacjentów spełniających dodatkowe ściśle określone kryteria kwalifikacji dotyczące m.in.: wcześniejszych terapii czy sprawności ogólnej.

Kluczowe kryteria włączenia do badania rejestracyjnego³¹:

- Chęć uczestnictwa w badaniu i przestrzeganie harmonogramu wizyt badawczych i innych wymagań protokołu.
- Udokumentowana diagnoza β -talasemii lub hemoglobiny E/ β -talasemii. (Dopuszczalna jest β -talasemia z mutacją i/lub namnażaniem alfa globiny).
- Regularna transfuzja krwi, definiowana jako: 6-20 jednostek krwinek czerwonych w ciągu 24 tygodni przed randomizacją i brak okresu wolnego od transfuzji przez \geq 35 dni w tym okresie.

²⁷ P. Turowski, M. Uhrynowska, E. Brojer, *Talasemie — patofizjologia, podstawy molekularne i diagnostyka*, Hematologia 2013; 4, 3: 239–256.

²⁸ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3141300> [data dostępu: 11.01.2021]

²⁹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/reblozyl-epar-medicine-overview_pl.pdf [data dostępu: 05.01.2021]

³⁰ ChPL Reblozyl https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 12.02.2021]

³¹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02604433> [data dostępu: 12.02.2021]

- Stan sprawności: wynik Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 lub 1.
- Bycie niezdolnym do zajęcia w ciążę lub stosowanie skutecznych metod kontroli urodzeń.

Kluczowe kryteria wykluczenia³²:

- Wszelkie istotne schorzenia, nieprawidłowości laboratoryjne lub choroby psychiczne, które uniemożliwiłyby uczestnikowi udział w badaniu.
- Każdy stan, w tym występowanie nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, które narażają osobę na niedopuszczalne ryzyko, jeśli miałby uczestniczyć w badaniu.
- Każdy stan, który utrudnia interpretację danych z badania.
- Rozpoznanie hemoglobiny S / β -talasemii lub alfa (α)-talasemii (np. Hemoglobina H).
- Dowody na czynne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV), jak wykazano dodatnim wynikiem testu HCV-RNA o wystarczającej czułości lub aktywnym zakaźnym zapaleniem wątroby typu B, na co wskazuje obecność HBsAg i / lub HBVDNA-dodatniego lub znanego pozytywnego ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV).
- Zakrzepica żył głębokich lub udar wymagający interwencji medycznej \leq 24 tygodnie przed randomizacją.
- Wyklucza się stosowanie przewlekłej terapii przeciwzakrzepowej, chyba że leczenie zostało przerwane co najmniej 28 dni przed randomizacją. Dozwolone są terapie przeciwzakrzepowe stosowane w profilaktyce operacji lub zabiegów wysokiego ryzyka, a także heparyna o niskiej masie cząsteczkowej (LMW) w zakrzepicy żył powierzchownych i przewlekła aspiryna.
- Liczba płytek krwi $> 1000 \times 10^9 / l$
- Słabo kontrolowana cukrzyca w ciągu 24 tygodni przed randomizacją, zdefiniowana jako krótkotrwała (np. przełom hiperosmolarny lub ketonowy) i / lub historia cukrzycowych powikłań sercowo-naczyniowych (np. udar mózgu lub zawał mięśnia sercowego).
- Leczenie innym badanym lekiem lub urządzeniem \leq 28 dni przed randomizacją.
- Wcześniejsza ekspozycja na sotatercept (ACE-011) lub luspatercept (ACE-536).
- Stosowanie środka stymulującego erytropoezę (ESA) \leq 24 tygodnie przed randomizacją.
- Leczenie chelatacją żelaza, jeśli rozpoczęto \leq 24 tygodnie przed randomizacją (dozwolone, jeśli rozpoczęto $>$ 24 tygodnie przed lub w trakcie leczenia).
- Leczenie hydroksymocznikiem \leq 24 tygodnie przed randomizacją.
- Kobiety w ciąży lub karmiące.
- Niekontrolowane nadciśnienie. Kontrolowane nadciśnienie w tym protokole jest uważane za \leq stopnia 1 zgodnie z NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) w wersji 4.0.
- Poważne uszkodzenie narządów, w tym:
 - a) Choroba wątroby z aminotransferazą alaninową (ALT) $>$ 3 x górna granica normy (GGN) lub marskość wątroby w wywiadzie;
 - b) Choroba serca, niewydolność serca według klasyfikacji New York Heart Association (NYHA) 3 lub wyższej, lub istotna arytmia wymagająca leczenia lub niedawny zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy od randomizacji.
 - c) Choroby płuc, w tym zwłóknienie płuc lub nadciśnienie płucne, które mają znaczenie kliniczne, tj. \geq 3. stopnia wg NCI CTCAE wersja 4.0.
 - d) Klirens kreatyniny < 60 ml / min (według wzoru Cockrofta-Gaulta).
- Białkomocz \geq stopnia 3 według NCI CTCAE wersja 4.0.
- Przewlekłe ogólnoustrojowe glikokortykoidy \leq 12 tygodni przed randomizacją (dozwolona jest fizjologiczna terapia zastępcza w przypadku niewydolności kory nadnerczy). Dozwolone jest jednodniowe leczenie glikokortykoidami (np. w celu zapobiegania lub leczenia reakcji poprzetoczeniowych).

³² <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02604433> [data dostępu: 12.02.2021]

- Poważna operacja ≤ 12 tygodni przed randomizacją.
- Historia ciężkich reakcji alergicznych lub anafilaktycznych lub nadwrażliwości na rekombinowane białka lub substancje pomocnicze w badanym produkcie.
- Leki cytotoksyczne, immunosupresanty ≤ 28 dni przed randomizacją (np. globulina antytymocytarna (ATG) lub cyklosporyna)
- Historia nowotworów złośliwych z wyjątkiem:
 - a) Raka skóry niebędącego czerniakiem po resekcji.
 - b) Leczony rak szyjki macicy in situ.
 - c) W opinii badacza inny guz lity bez rozpoznanej aktywnej choroby.

PODSUMOWANIE

Omawiane wskazanie rejestracyjne luspaterceptu obejmuje dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji związaną z beta-talazemią. Natomiast populacje badane w ramach badania stanowiącego podstawę dopuszczenia do obrotu obejmowały pacjentów, u których potwierdzono β -talazemię lub hemoglobinę E/ β -talazemię i którzy regularnie otrzymywali transfuzje (6 do 20 jednostek koncentratu krwinek czerwonych, bez okresu wolnego od transfuzji ≥ 35 dni, w ciągu 24 tygodni przed randomizacją), a także ograniczonych pod względem sprawności ogólnej.

Biorąc pod uwagę brak pełnej zgodności pomiędzy populacją objętą wskazaniem rejestracyjnym a populacją badania rejestracyjnego, populacja docelowa powinna zostać ściśle określona kryteriami kwalifikacji, zgodnymi z populacją rzeczywistą badań rejestracyjnych, stanowiących podstawę dopuszczenia do obrotu. Umożliwi to bezpośrednie porównanie wyników badania klinicznego i wyników RWE (ang. real world evidence).

W przypadku przyjęcia uzasadnienia do zastosowania kryteriów zgodnych z rejestracyjnymi należy liczyć się z mniejszą skutecznością i gorszymi wynikami dotyczącymi bezpieczeństwa (dotyczy monitorowania efektywności klinicznej w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego).

3.1.3. Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Zgodnie z przygotowanym przez Instytut Miar Zdrowia i Ewaluacji raportem dot. globalnego obciążenia chorobami (GBD, ang. Global Burden of Disease) w 2019 r. wagi niesprawności dla beta-talazemii major zostały oszacowane i wynoszą od 0,012 dla beta-talazemii major bez anemii do 0,271 dla beta-talazemii major z ciężką infekcją i ciężką niedokrwistością. Średnie wagi niesprawności dla poszczególnych faz przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4. Wagi niesprawności w poszczególnych fazach i typach beta-talazemii wg GBD 2019 (0-pełne zdrowie, 1-zgon)

Faza i typ choroby	Średnia waga niesprawności (95% CI)
Beta-talazemia major bez anemii (ang. <i>Beta-thalassaemia major, without anemia</i>)	0.012 (0.006-0.023)
Beta-talazemia major z ciężką niedokrwistością (ang. <i>Beta-thalassaemia major, with severe anemia</i>)	0.159 (0.109-0.22)
Beta-talazemia major z umiarkowaną niedokrwistością (ang. <i>Beta-thalassaemia major, with moderate anemia</i>)	0.063 (0.04-0.095)
Beta-talazemia major z łagodną niedokrwistością (ang. <i>Beta-thalassaemia major, with mild anemia</i>)	0.016 (0.008-0.031)
Beta-talazemia major z ciężką infekcją z ciężką niedokrwistością (ang. <i>Beta-thalassaemia major, severe infection with severe anemia</i>)	0.271 (0.19-0.37)

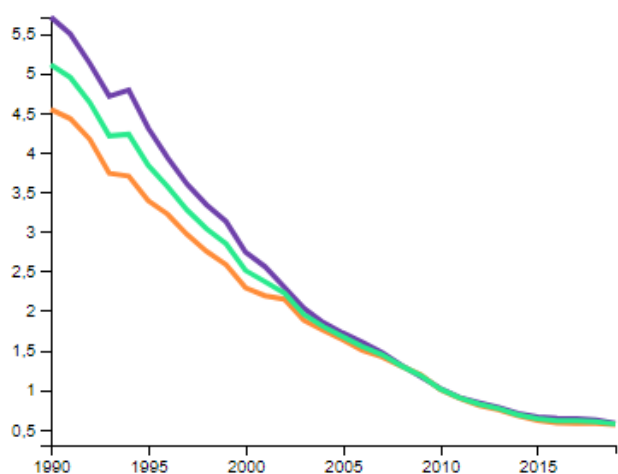
Źródło: GBD 2019.

Przyjmując, że jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (HRQoL) jest odwrotnością wagi niesprawności stanu zdrowia, użyteczność dla beta-talazemii major może wynosić od 0,988 dla beta-talazemii major bez anemii do 0,729 dla beta-talazemii major z ciężką infekcją z ciężką niedokrwistością.

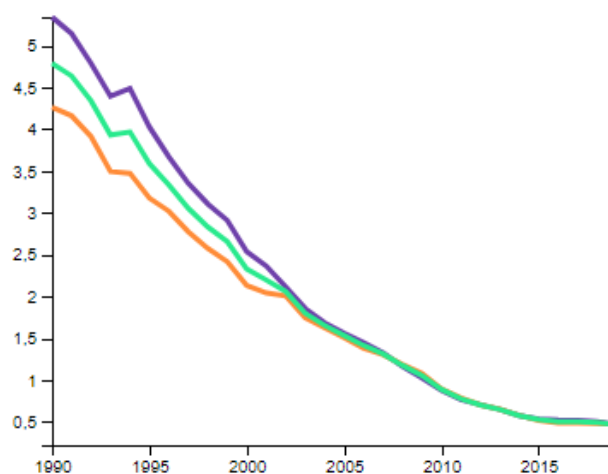
Według danych Global Burden of Disease (GBD) z 2019 r. wskaźniki dla talasemii w Polsce wynoszą:

- Utracone lata życia (YLLs, ang. Years of Life Lost), współczynnik (ang. rate) na 100 tys.:
 - Ogółem: 0,47 (95%CI: 0,38; 0,59),
 - Kobiety: 0,47 (95%CI: 0,37; 0,62),
 - Mężczyźni: 0,46 (95%CI: 0,35; 0,60).
- Lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALY, ang. disability adjusted life-years), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 0,57 (95%CI: 0,45; 0,74),
 - Kobiety: 0,56 (95%CI: 0,44; 0,74),
 - Mężczyźni: 0,58 (95%CI: 0,44; 0,76).

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



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



Legend

- Poland, Males, All Ages, Thalassemiias
- Poland, Females, All Ages, Thalassemiias
- Poland, Both sexes, All Ages, Thalassemiias

Rysunek 1. DALY oraz YLL z powodu talasemii w Polsce w latach 1990 – 2019

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

3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

W ramach przeglądu wytycznych praktyki klinicznej zidentyfikowano 2 dokumenty dotyczące talasemii:

- Standardy postępowania w przypadku talasemii,
- Wytyczne dotyczące zarządzania talasemią zależną od transfuzji.

Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej w talasemii przedstawiono w Tabeli 5.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja	Data	Kraj / Region	Link	Rekomendowane interwencje
<p>Children's Hospital & Research Center Oakland Hematology/Oncology Department</p>	<p>2012</p>	<p>USA</p>	<p>https://thalassemia.com/documents/SOCGuidelines2012.pdf</p>	<p>☐ Transfuzje krwi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Transfuzja krwi jest podstawą opieki nad osobami z talasemią <i>major</i> i wieloma z typem <i>intermedia</i>. Cel transfuzji jest dwojaki: złagodzenie anemii i stłumienie nieskutecznej erytropoezy. Przewlekłe transfuzje zapobiegają większości poważnych powikłań rozwojowych, kostnych i neurologicznych związanych z talasemią <i>major</i>. Jednak gdy już się rozpoczęły, powikłania związane z transfuzją stają się głównym źródłem zachorowalności. • Ciągła ocena wymagań dotyczących transfuzji jest konieczna zarówno w przypadku talasemii <i>major</i>, jak i <i>intermedia</i>. • Sama niedokrwistość nie wskazuje na potrzebę przewlekłej transfuzji. Niedokrwistość powinna być powiązana się ze znacznym pogorszeniem jakości życia lub chorobami towarzyszącymi. Czynniki do rozważenia obejmują: słaby wzrost; niezdolność do utrzymania codziennych zajęć i czynności, takich jak chodzenie do szkoły i praca; dowody dysfunkcji narządów; dowody choroby serca; nadciśnienie płucne; i dysmorficzne zmiany kości. • Decyzja o rozpoczęciu regularnych transfuzji jest jasna, gdy początkowy poziom hemoglobiny jest znacznie poniżej 6 g/dl. Aby ocenić potrzebę rutynowych transfuzji dziecka z powodu talasemii, należy wykluczyć niedokrwistość spowodowaną posocznicą lub infekcją wirusową. Oceny można dokonać wstrzymując transfuzję i monitorując tygodniowy poziom hemoglobiny. Jeśli poziom hemoglobiny spadnie poniżej 7 g/dl dwukrotnie, w odstępie dwóch tygodni, należy rozpocząć regularne transfuzje. Pacjenci ze stężeniem hemoglobiny poniżej 7 g/dl mogą czasami wymagać regularnych transfuzji w przypadku zaburzeń wzrostu, wyraźnych zmian kostnych lub hematopoezy pozaszpikowej. • Celem terapii transfuzjami jest zapewnienie prawidłowego wzrostu i poziomu aktywności oraz zapobieganie zmianom kostnym związanym z przerostem szpiku. Odpowiednia terapia transfuzyjna zmniejszy również powiększenie śledziony i hipersplenizm oraz zmniejszy wchłanianie żelaza w diecie. • Celem transfuzji jest maksymalne wyłączenie erytropoezy. Transfuzje należy zasadniczo wykonywać w odstępach od trzech do czterech tygodni. (W przypadku starzejących się pacjentów może być konieczna transfuzja co dwa tygodnie.) Transfuzje należy planować z wyprzedzeniem i utrzymywać według ustalonego harmonogramu. Umożliwia to pacjentom i rodzinom ustalenie rutyny i poprawi jakość życia. • Ilość krwi otrzymanej w dniu transfuzji jest określana na podstawie poziomu hemoglobiny przed transfuzją. Celem jest utrzymanie poziomu hemoglobiny przed transfuzją między 9 a 10 g/dl. Próby utrzymania stężenia hemoglobiny przed transfuzją powyżej 10 g/dl zwiększają zapotrzebowanie na transfuzję i szybkość obciążenia żelazem. Transfuzje należy wykonywać w warunkach ambulatoryjnych z doświadczonym zespołem transfuzjologicznym, który stosuje odpowiednie środki ostrożności (opaski identyfikacyjne pacjenta/krewi). Krew należy przetaczać z szybkością 5 ml/kg na godzinę, a hemoglobina po transfuzji nie powinna przekraczać 14 g/dl.

Organizacja	Data	Kraj / Region	Link	Rekomendowane interwencje
				<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z ciężką niedokrwistością (stężenie hemoglobiny poniżej 5 g/dl) lub z zaburzeniami czynności serca, szybkość transfuzji należy zmniejszyć do 2 ml/kg na godzinę, aby uniknąć przeciążenia płynami. U niektórych pacjentów mogą być konieczne leki moczopędne, np. furosemid (1 do 2 mg/kg). • Jeśli występuje niewydolność serca, należy utrzymywać wyższe stężenia hemoglobiny przed transfuzją (10 do 12 g/dl) wykonując transfuzje o mniejszych objętościach co 1–2 tygodnie. • Splenektomia jest wskazana u pacjentów zależnych od transfuzji, gdy hipersplenizm zwiększa zapotrzebowanie na krew i uniemożliwia odpowiednią kontrolę żelaza w organizmie podczas chelatacji. <p>☐ Przeszczep komórek hematopoetycznych</p> <ul style="list-style-type: none"> • Transplantacja komórek hematopoetycznych (HCT, Hematopoietic Cell Transplantation) jest obecnie jedyną metodą leczenia talasemii. HCT opiera się na chemioterapii w wysokich dawkach w celu wyeliminowania komórek wytwarzających talasemię w szpiku i zastępuje je zdrowymi komórkami dawcy ze szpiku kostnego lub krwi pępowinowej, zwykle pobranymi z dopasowania ludzkiego antygenu leukocytów (HLA): identyczne rodzeństwo. Terapię tę należy rozważyć w przypadku wszystkich pacjentów, którzy mają odpowiedniego dawcę. Zalecane jest wczesne skierowanie do ośrodka transplantacyjnego, ponieważ HCT daje lepsze wyniki u młodszych pacjentów. • Po udanym HCT wskazane jest ciągłe leczenie istniejącego wcześniej przeciążenia żelazem.
The Thalassaemia International Federation	2014	Cypr	<p style="text-align: center;">https://thalassaemia.org.cy/wp-content/uploads/2017/08/GuidelinesTDT_English.pdf</p>	<p>☐ Transfuzja krwi</p> <ul style="list-style-type: none"> • W celu podjęcia decyzji, komu należy przetoczyć krew, należy uwzględnić: <ul style="list-style-type: none"> • Potwierdzona diagnoza talasemii. • Kryteria laboratoryjne: <ul style="list-style-type: none"> - Poziom hemoglobiny (Hb) <7 g/dl dwukrotnie, w odstępie >2 tygodni (z wyłączeniem wszystkich innych przyczyn dodatkowych, takie jak infekcje) LUB • Kryteria kliniczne niezależnie od poziomu hemoglobiny: <ul style="list-style-type: none"> - Hemoglobina > 7 g/dl z którymkolwiek z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> Zmiany twarzy Słaby wzrost Złamania Klinicznie istotna hematomoeza pozaszpikowa. • Pacjenci z talasemią <i>major</i> powinni otrzymywać ubogoleukocytarny koncentrat krwinek czerwonych z minimalną zawartością hemoglobiny wynoszącą 40g. Redukcja do 1×10^6 lub mniej leukocytów w jednostce jest uważana za krytyczny próg wyeliminowania niepożądanych reakcji przypisywanych zanieczyszczeniu białych krwinek. • Zalecane leczenie talasemii <i>major</i> obejmuje regularne podawanie krwi przez całe życie; transfuzje, zwykle podawane co dwa do pięciu tygodni, w celu podtrzymania przedtransfuzyjnego poziomu hemoglobiny powyżej 9-10,5 g/dl. Ten schemat transfuzji wspomaga normalny wzrost, umożliwia normalną aktywność fizyczną, w większości odpowiednio hamuje aktywność szpiku kostnego pacjentów i minimalizuje gromadzenie się żelaza podczas transfuzji. Wyższy docelowy poziom hemoglobiny przed transfuzją, wynoszący 11-12 g/dl, może być odpowiedni dla pacjenci z chorobami serca, klinicznie istotną hematomoezą pozaszpikową lub innymi schorzeniami i dla tych pacjentów, którzy nie osiągają odpowiedniego

Organizacja	Data	Kraj / Region	Link	Rekomendowane interwencje
				<p>zahamowania kości aktywność szpiku kostnego na niższym poziomie hemoglobiny. Czasami ból pleców pojawia się przed krwią transfuzji i może również odpowiadać na wyższy poziom hemoglobiny przed transfuzją. Mimo że krótsze odstępy między transfuzjami mogą zmniejszyć ogólne zapotrzebowanie na krew, wybór interwału musi uwzględniać inne czynniki, takie jak szkoła lub harmonogram pracy pacjenta i inne kwestie związane ze stylem życia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Decyzja o rozpoczęciu terapii transfuzyjnej, która będzie trwać całe życie, powinna być podjęta na podstawie ostatecznej diagnozy talasemii. Diagnoza ta powinna uwzględniać defekt molekularny, nasilenie niedokrwistości przy powtarzanych pomiarach, poziom nieskutecznej erytropoezy i stan kliniczny (np. brak rozwoju lub zmiany kostne). • Hemoglobina po transfuzji nie powinna być większa niż 14-15 g/dl jako że wyższa wartość hemoglobiny po transfuzji grozi nadlepkocścią i udarem. Hemoglobinę po transfuzji należy od czasu do czasu mierzyć, aby ocenić tempo spadku poziomu hemoglobiny pomiędzy transfuzjami. Spadek ten może być pomocny w ocenie skutków zmian w transfuzyjnym reżimie, stopieniu hipersplenizmu lub niewyjaśnionych zmian w odpowiedzi na transfuzję. Zatem obecnie akceptowana średnia wartość docelowa wynosi 12 g/dl z hemoglobiną po transfuzji 14-15 g/dl i hemoglobiny przed transfuzją 9,0-10,5 g/dl. To ogólne podejście wykazało, że transfuzja promuje normalny wzrost, umożliwiając normalną aktywność fizyczną odpowiednio hamując czynność szp ku kostnego i minimalizując gromadzenie się żelaza podczas transfuzji większości pacjentów. <p><input type="checkbox"/> Przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjentom z talasemią należy zaproponować przeszczepienie hemopoetycznych komórek macierzystych (i rodziny) w młodym wieku lub przed rozwinięciem powikłań spowodowanych przeciążeniem żelazem, jeśli dostępne jest rodzeństwo identyczne z HLA. Można użyć szp ku kostnego lub krwi pępowinowej od rodzeństwa z identycznym HLA. Dopasowanego niespokrewnionego dawcę można wybrać jako dawcę do przeszczepu, pod warunkiem spełnienia wysokich kryteriów zgodności dla obu klas HLA. <p><input type="checkbox"/> Alternatywne i nowe podejścia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obecnie nie zalecamy stosowania środków indukujących HbF lub innych środki pobudzających erytropoezę poza kontekstem badań klinicznych. Jednakże, zwracamy uwagę, że istnieje obszerna literatura sugerująca, że hydroksymocznik może być skutecznym i pomagać niektórym pacjentom z β-talasemią, w tym także tym, którzy mają regularne transfuzje, tym którzy wymagają jedynie przerywanych transfuzji lub którzy są niezależni od transfuzji. Jeśli pacjent nie wykazuje odpowiednich odpowiedzi na inne terapie i chce wypróbować inny środek terapeutyczny, próba z hydroksymocznikiem może być przydatny. Ważne jest monitorowanie objawów toksyczności hydroksymocznika, w szczególności poprzez monitorowanie leukopenii. Ponadto dyskomfort żołądkowo-jelitowy i przebarwienia lub inne zmiany skórne mogą być związane ze stosowaniem hydroksymocznika i powinny być ściśle monitorowane. Zalecamy rozpoczęcie leczenia hydroksymocznikiem w określonej dawce 15 mg/kg/dobę doustnie z monitorowaniem morfologii krwi co 4 tygodnie. Zalecamy eskalację dawki o 2,5-5 mg/kg/dzień co 8 tygodni przy ścisłym monitorowaniu prowadzonym w odstępach

Organizacja	Data	Kraj / Region	Link	Rekomendowane interwencje
				4-tygodniowych. Generalnie dążymy do określenia maksymalnej tolerowanej dawki poprzez zapewnienie bezwzględna liczba neutrofilii pozostaje >2,0 X 10 ⁹ /l.

Źródło: Standards of Care Guidelines for Thalassemia 2012, <https://thalassemia.com/documents/SOCGuidelines2012.pdf> [data dostępu: 14.01.2021]

Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia, 3rd Edition, The Thalassaemia International Federation, 2014 [data dostępu: 14.01.2021]

PODSUMOWANIE

- Metodą leczenia talasemii jest transplantacja komórek hematopoetycznych komórek macierzystych.
- Nieznany jest wpływ stosowania leku na możliwość wykonaniu przeszczepu komórek hematopoetycznych w późniejszym okresie.
- Za komparator należy przyjąć najlepszą terapię podtrzymującą (ang. best supportive care, BSC), czyli transfuzje KKCz.

3.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Reblozyl, we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji związaną z beta-talazemią, nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

- I. Leczenie niedokrwistości:
 - Przetoczenia KKCz – zwykle 1-3 jednostki co 3-5 tyg. (w okresie wzrostu i dojrzewania stężenie Hb powinno wynosić >9-10 g/dl)
 - Splenektomia – zalecana w przypadku >50% wzrostu zapotrzebowania na przetoczenia KKCz w ciągu roku
 - Suplementacja kwasu foliowego, witaminy C i cynku
 - Allogeniczny przeszczep szpiku kostnego – w postaci o ciężkim przebiegu; wyleczenie 50-90% chorych w zależności od zaawansowania choroby i obecności powikłań
- II. Zapobieganie hemosyderozie – przy stężeniu ferrytyny >1000 ng/ml, za pomocą deferoksaminy, deferazyroksu lub deferypronu
- III. Leczenie następstw narządowych hemochromatozy w razie ich wystąpienia.³³

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

Zarówno w programach lekowych jak i w wykazie leków refundowanych Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r., nie odnaleziono terapii przy wskazaniu: beta-talazemia.

3.1.5. Dostępność opcji finansowania nieuwzględnionych w obwieszczeniu MZ

Nie dotyczy.

PODSUMOWANIE:

- Transfuzja krwi jest podstawową opcją leczenia osób z talazemią *major* i *intermedia*. Przetoczenia KKCz są terapią refundowaną.
- Transplantacja komórek hematopoetycznych (ang. Hematopoietic Cell Transplantation, HCT) jest obecnie jedyną metodą wyleczenia talazemii.

3.5. Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Beta-talazemia jest chorobą dziedziczną, w której pacjenci nie są w stanie wytworzyć wystarczającej ilości beta-globiny, składnika hemoglobiny - białka znajdującego się w krwinkach czerwonych, które przenoszą tlen w organizmie. Beta-talazemie to długotrwałe, wyniszczająca choroby. Mogą zagrażać życiu z powodu ciężkiej niedokrwistości, konieczności wielokrotnych transfuzji krwi i ryzyka powikłań z nimi związanych.^{34, 35}

Szacowana utrata lat życia w pełnym zdrowiu (YLLs) w związku z talazemią wynosi (współczynnik na 100 tys.): 0,47. Lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALYs) w związku z talazemią (współczynnik na 100 tys.) wynoszą: 0,57.

³³ P. Gajewski (red.), Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018, s.1735-1736.

³⁴ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3141300> [data dostępu: 11.01.2021]

³⁵ https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/reblozyl-epar-medicine-overview_pl.pdf [data dostępu: 05.01.2021]

10. Wielkość populacji docelowej

4.1. Szacowanie wielkości populacji

Szacunkowa liczba pacjentów dotkniętych beta-talazemią, *major* i *minor*, dotyka około 1 na 10 000 osób w Unii Europejskiej. Odpowiadało to łącznie około 51 000 osób. Oznaczenie liczby pacjentów dotkniętych chorobą szacuje się i ocenia na podstawie danych z Unii Europejskiej (UE 28), Norwegii, Islandii i Liechtensteinu. Stanowi to populację 512 900 000 (Eurostat 2014).³⁶

Górny próg prevalencji beta-talazemii *minor* w Polsce wyniósł 1,4%.³⁷ Nie odnaleziono danych dotyczących osób chorujących na beta-talazemię *major* w Polsce. Z tego powodu do szacowania populacji przyjęto dane z Eurostat.

Szacowana populacja pacjentów dotkniętych beta-talazemią, *major* i *minor* wynosi: ok. 3 800 osób (przy założeniu że chorobowość wynosi 1 przypadek na 10 tys. osób, a populacja Polski stanowi 38 mln).

Szacowana populacja w pierwszym roku: ok. 380 osób (przy założeniu że w pierwszym roku leczonych będzie 10% osób z populacji ogólnej).

Szacowana populacja w drugim roku: ok. 1 140 osób (przy założeniu że w drugim roku leczonych będzie 30% osób z populacji ogólnej)

W okresie stabilnym: ok. 1 900 osób (przy założeniu że okresie stabilnym leczonych będzie 50% osób z populacji ogólnej).

4.2. Podsumowanie szacowania populacji

- Szacowana populacja wynosi: ok. 3 800 osób.
- Szacowana populacja w pierwszym roku: ok. 380 osób.
- Szacowana populacja w drugim roku: ok. 1 140 osób.
- W okresie stabilnym: ok. 1 900 osób.

³⁶ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3141300> [data dostępu: 11.01.2021]

³⁷ J.Kościełak, Prevalencja b-talazemii minor w Polsce, Probl Hig Epidemiol 2009, 90(3): 322-324.

11. Jakość dowodów naukowych

5.1. Opis badań rejestracyjnych leku

Poniżej przedstawiono charakterystykę badania rejestracyjnego, stanowiącego podstawę dopuszczenia do obrotu dla luspaterceptu we wskazaniu niedokrwistość zależna od transfuzji związaną z beta-talasemią (Tabela 6).

Tabela 6. Skrótowa charakterystyka badań rejestracyjnych

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Kryteria włączenia/wyłączenia	Liczebność	Interwencja	Długość obserwacji
BELIEVE 2020	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02604433	Celgene Acceleron Pharma, Inc	- wieloośrodkowe, - 2 ramiona, - randomizowane badanie III fazy	-podwójnie zaślepienie (badanie zostało odślepienie w celu analiz, gdy wszyscy pacjenci otrzymali co najmniej 48-tygodniowe leczenie lub przegrali leczenie.), - z grupą kontrolną otrzymującą placebo,	<u>Pierwszorzędowy:</u> 1. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie zależności od transfuzji czerwonych krwinek o $\geq 33\%$ w stosunku do wartości wyjściowej ze zmniejszeniem o co najmniej 2 jednostki w ciągu 12 kolejnych tygodni (od 13. do 24.) w porównaniu z okresem odstępu co najmniej 12 tygodni przed leczeniem. <u>Pozostałe (wybrane):</u> 1. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie zależności od transfuzji czerwonych krwinek o $\geq 33\%$	<u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> 1. Pacjenci w wieku 18 lat lub starsi, u których potwierdzono β -talasemię lub hemoglobinę E/ β -talasemię i którzy regularnie otrzymywali transfuzje (6 do 20 jednostek koncentratu krwinek czerwonych, bez okresu wolnego od transfuzji ≥ 35 dni, w ciągu 24 tygodni przed randomizacją). <u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u> 1. Pacjenci z rozpoznaniem hemoglobiny S/ β -talasemii lub α -talasemii. 2. Pacjenci z poważnym uszkodzeniem narządu (choroba wątroby, choroba serca, choroba płuc,	<u>Liczba pacjentów (N=336):</u> Grupa LUS: 224 Grupa PLC: 112	interwencja: Grupa LUS: luspatercept w dawce 1,0 mg/kg co 3 tyg. Grupa PLC: placebo	- Pacjenci z grup przyjmujących luspatercept i placebo byli leczeni przez co najmniej 48 tygodni i maksymalnie 96 tygodni. Po odślepieniu pacjenci z grupy przyjmującej placebo mogli przejść do grupy otrzymującej luspatercept.

					<p>w stosunku do wartości wyjściowej ze zmniejszeniem o co najmniej 2 jednostki w ciągu 12 kolejnych tygodni (od 37. do 48.) w porównaniu z okresem odstępu co najmniej 12 tygodni przed leczeniem.</p> <p>2. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie zależności od transfuzji czerwonych krwinek o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej ze zmniejszeniem o co najmniej 2 jednostki w ciągu 12 kolejnych tygodni (od 13. do 24.) w porównaniu z okresem odstępu co najmniej 12 tygodni przed leczeniem.</p> <p>3. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie zależności od transfuzji czerwonych krwinek o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej ze zmniejszeniem o co najmniej 2 jednostki w ciągu 12 kolejnych</p>	<p>niewydolność nerek).</p> <p>3. Pacjenci z niedawno przebytą zakrzepicą żył głębokich lub udarem.</p> <p>4. Pacjenci zakażeni HCV, HBV, HIV.</p> <p>5. Pacjenci stosujący wcześniejsze leczenie czynnikiem stymulującym erytropoezę (ESA) lub hydroksymoczniki ≤ 24 tyg. przed randomizacją.</p> <p>6. Pacjenci z wcześniejszą ekspozycją na sotatercept lub luspatercept.</p>			
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Kryteria włączenia/wyłączenia	Liczebność	Interwencja	Długość obserwacji
					tygodni (od 37. do 48.) w porównaniu z okresem odstępu co najmniej 12 tygodni przed leczeniem. Średnia zmiana obciążenia transfuzjami w stosunku do wartości wyjściowej w tygodniach od 13. do 24.				

Skróty: ESA - czynnik stymulujący erytropoezę (ang. erythropoiesis-stimulating agent, ESA); LUS – luspatercept; PLC – placebo
Źródło: opracowanie własne na podstawie: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02604433> [data dostępu: 11.01.2021]

Wyszukiwanie badań w toku przeprowadzono w dniu 03.02.2021 r. na stronie www.clinicaltrials.gov z użyciem terminu „luspatercept”. Wyszukiwanie ograniczono do badań ze statusem: „not yet recruiting”, „recruiting”, „enrolling by invitation”, „active, not recruiting”, „terminated”. Wyniki przedstawiono w Tabeli 7.

Tabela 7. Wyniki wyszukiwania badań oceniających luspatercept w rejestrze National Institutes of Health – clinicaltrials.gov

Nr identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT04064060 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04064060?term=Luspatercept&recrs=abdfim&draw=2&rank=1	A Study to Evaluate Long-term Safety in Subjects Who Have Participated in Other Luspatercept (ACE-536) Clinical Trials	Metodyka: badanie typu rollover jednoramienne IIIB fazy, bez zaślepienia (open-label) Cel: długoterminowa ocena bezpieczeństwa u pacjentów, którzy uczestniczyli w innych badaniach klinicznych Luspatercept (ACE-536)	Data rozpoczęcia: 12 sierpnia 2019 r. Data zakończenia: 25 marca 2030 r. Sponsor: Celgene Liczba uczestników: 665 Status: W procesie rekrutacji
NCT04477850 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04477850?term=Luspatercept&recrs=abdfim&draw=2&rank=2	A Study to Evaluate the Efficacy, Pharmacokinetics and Safety of Luspatercept (ACE-536) for the Treatment of Anemia Due to IPSS-R Very Low, Low, or Intermediate Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) in Chinese and Japanese Subjects With Ring Sideroblasts Who Require Red Blood Cell Transfusions	Metodyka: badanie jednoramienne II fazy, bez zaślepienia (open-label) Cel: ocena skuteczności, farmakokinetyki i bezpieczeństwa luspaterceptu (ACE-536) w leczeniu niedokrwistości z powodu IPSSR o bardzo niskim, niskim lub średnim ryzyku zespołów mielodysplastycznych (MDS) u pacjentów z Chin i Japonii z syderoblastami pierścieniowymi, którzy wymagają transfuzji RBC.	Data rozpoczęcia: 11 września 2020 r. Data zakończenia: 25 sierpnia 2023 r. Sponsor: Celgene Liczba uczestników: 30 Status: Jeszcze nie rekrutuje

Nr identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT03194542 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03194542?term=Luspatercept&recrs=abdfim&draw=2&rank=3	A Safety and Efficacy Study to Evaluate Luspatercept in Subjects With Myeloproliferative Neoplasm-associated Myelofibrosis Who Have Anemia With and Without Red Blood Cell-transfusion Dependence	Metodyka: badanie jednoramienne II fazy, bez zaślepienia (open-label) Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania luspaterceptu u osób z mielofibrozą i niedokrwistością związaną z MPN, z zależnością od transfuzji RBC i bez niej.	Data rozpoczęcia: 15 listopada 2017 r. Data zakończenia: 16 czerwca 2021 r. Sponsor: Celgene Liczba uczestników: 103 Status: W procesie rekrutacji
NCT04539236 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04539236?term=Luspatercept&recrs=abdfim&draw=2&rank=	Luspatercept and Lenalidomide (L2) in Lower-risk, Non-del(5q) MDS Patients	Metodyka: badanie jednoramienne I i II fazy, bez zaślepienia (open-label) Cel: ocena, czy połączenie lenalidomidu i luspaterceptu przyczyni się do poprawy leczenia niedokrwistości u osób z MDS o niższym ryzyku.	Data rozpoczęcia: Styczeń 2021 r. Data zakończenia: Sierpień 2022 r. Sponsor: Mikkael Sekeres MD Liczba uczestników: 50 Status: Jeszcze nie rekrutuje
NCT04143724 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04143724?term=Luspatercept&recrs=abdfim&draw=2&rank=5	Study of Safety & PK of Luspatercept (ACE-536) in Pediatric Subjects Who Require Regular RBC Transfusions Due to Beta (β)-Thalassemia.	Metodyka: badanie IIA fazy, bez zaślepienia (open-label), nierandomizowane Cel: ocena bezpieczeństwa i farmakokinetyki luspaterceptu u dzieci i młodzieży, które wymagają regularnych transfuzji β-talidemii.	Data rozpoczęcia: 15 kwietnia 2021 r. Data zakończenia: 4 grudnia 2021 r. Sponsor: Celgene Liczba uczestników: 48 Status: Jeszcze nie rekrutuje
NCT03900715 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03900715?term=Luspatercept&recrs=abdfim&draw=2&rank=6	An Efficacy and Safety Study of Luspatercept (ACE-536) for the Treatment of Anemia Due to IPSS-R Very Low, Low or Intermediate Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) in Japanese Subjects Who Are Not Requiring Red Blood Cell Transfusion	Metodyka: badanie jednoramienne I i II fazy, bez zaślepienia (open-label) Cel: ocena skuteczności, bezpieczeństwa i farmakokinetyki luspatercept (ACE-536) w leczeniu niedokrwistości spowodowanej zespołem mielodysplastycznym (MDS) o bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzyku (International prognostic scoring system-Revised, IPSS-R) u Japończyków, którzy nie wymagają transfuzji krwinek czerwonych (RBC).	Data rozpoczęcia: 20 maja 2019 r. Data zakończenia: 19 listopada 2021 r. Sponsor: Celgene Liczba uczestników: 20 Status: W procesie rekrutacji
NCT04717414 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04717414?term=Luspatercept&recrs=abdfim&draw=2&rank=7	An Efficacy and Safety Study of Luspatercept (ACE-536) Versus Placebo in Subjects With Myeloproliferative Neoplasm-Associated Myelofibrosis on Concomitant JAK2 Inhibitor Therapy and Who Require Red Blood Cell Transfusions (INDEPENDENCE)	Metodyka: badanie III fazy, podwójnie zaślepienie, randomizowane Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu Luspatercept w porównaniu z placebo u pacjentów ze zwłóknieniem szpiku związanym z nowotworami mieloproliferacyjnymi (MPN) i niedokrwistością	Data rozpoczęcia: 28 lutego 2021 r. Data zakończenia: 11 sierpnia 2025 r. Sponsor: Celgene Liczba uczestników: 309 Status: Jeszcze nie rekrutuje

Nr identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
		podczas jednoczesnego leczenia inhibitorami kinazy Janus 2 (JAK2) i którzy wymagają transfuzji krwinek czerwonych (RBC).	
NCT03342404 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03342404?term=Luspatercept&recrs=abdfim&draw=2&rank=8	A Study to Determine the Efficacy and Safety of Luspatercept in Adults With Non Transfusion Dependent Beta (β)-Thalassemia (BEYOND)	Metodyka: badanie III fazy, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane placebo Cel: określenie skuteczności i bezpieczeństwa Luspaterceptu (ACE-536) u dorosłych z nietransfuzjo-zależną beta (B) -talasemią.	Data rozpoczęcia: 1 lutego 2018 r. Data zakończenia: 14 marca 2022 r. Sponsor: Celgene Liczba uczestników: 145 Status: Aktywny, nie rekrutuje
NCT02604433 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02604433?term=Luspatercept&recrs=abdfim&draw=2&rank=9	An Efficacy and Safety Study of Luspatercept (ACE-536) Versus Placebo in Adults Who Require Regular Red Blood Cell Transfusions Due to Beta (β) Thalassemia (BELIEVE)	Metodyka: badanie III fazy, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane placebo Cel: określenie skuteczności i bezpieczeństwa luspaterceptu (ACE-536) z najlepszą opieką wspomagającą (BSC) w porównaniu z placebo i BSC u dorosłych, którzy wymagają regularnego przetaczania krwinek czerwonych z powodu (β)-talasemii.	Data rozpoczęcia: 2 maja 2016 r. Data zakończenia: 24 listopada 2017 r. Sponsor: Celgene Liczba uczestników: 336 Status: Aktywny, nie rekrutuje
NCT02631070 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02631070?term=Luspatercept&recrs=abdfim&draw=2&rank=10	A Study of Luspatercept (ACE-536) to Treat Anemia Due to Very Low, Low, or Intermediate Risk Myelodysplastic Syndromes (MEDALIST)	Metodyka: badanie III fazy, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane placebo Cel: określenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania luspaterceptu (ACE-536) w porównaniu z placebo u uczestników z niedokrwistością którzy zostali zakwalifikowani do kategorii International Prognostic Scoring System-Revised (IPSS-R) bardzo niskiego, niskiego lub pośredniego ryzyka zespołu mielodysplastycznego (MDS), mają obecne pierścieniowe sideroblasty i wymagają ciągłych transfuzji RBC.	Data rozpoczęcia: 9 lutego 2016 r. Data zakończenia: 21 listopada 2017 r. Sponsor: Celgene Liczba uczestników: 229 Status: Aktywny, nie rekrutuje
NCT03682536 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03682536?term=Luspatercept&recrs=abdfim&draw=3&rank=11	Efficacy and Safety Study of Luspatercept (ACE-536) Versus Epoetin Alfa for the Treatment of Anemia Due to IPSS-R Very Low, Low or Intermediate Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) in ESA Naïve Subjects Who Require Red Blood Cell Transfusions (COMMANDS)	Metodyka: badanie III fazy, randomizowane, bez zaślepienia Cel: porównanie skuteczności i bezpieczeństwa luspaterceptu (ACE-536) z Epoetyną Alfa w leczeniu niedokrwistości z powodu IPSS-R bardzo niskiego, niskiego lub	Data rozpoczęcia: 2 stycznia 2019 r. Data zakończenia: 28 listopada 2022 r. Sponsor: Celgene Liczba uczestników: 350 Status: W procesie rekrutacji

Nr identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
		pośredniego ryzyka zespołu mielodysplastycznego u osób nieleczonych wcześniej ESA, które wymagają transfuzji krwinek czerwonych.	
<p>NCT03755518 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03755518?term=Luspatercept&recrs=abdfim&draw=3&rank=12</p>	<p>A Safety Trial of Fedratin b in Subjects With DIPSS, Intermediate or High-Risk Primary Myelof brosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis and Previously Treated With Ruxolitinib With Concomitant Luspatercept for Subjects With Anemia (FREEDOM)</p>	<p>Metodyka: badanie jednoramienne III fazy, bez zaślepienia (open-label)</p> <p>Cel: ocena bezpieczeństwa i tolerancji luspaterceptu podawanego jednocześnie z fedratyn bem w leczeniu niedokrwistości u pacjentów z MF związanym z MPN, którzy są zależni od transfuzji erytrocytów (Grupa A) lub nie są zależni od transfuzji (Grupa B)..</p>	<p>Data rozpoczęcia: 27 marca 2019 r. Data zakończenia: 19 czerwca 2023 r. Sponsor: Celgene Liczba uczestników: 110 Status: W procesie rekrutacji</p>

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

5.1.1. Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym jako komparator zastosowano placebo. Wg EMA Assessment report: Porównanie z placebo jest dopuszczalne ze względu na populację docelową, dla której żaden produkt leczniczy nie jest zarejestrowany w UE.³⁸

Wg EMA Assessment report: Dotychczas, nie było dostępnej (zatwierdzonej) terapii lub szeroko stosowanej w celu rozwiązania problemu leżącej u podstaw nieskutecznej erytropoezy i niedokrwistości β -talasemii, będącej źródłem chorobowości klinicznej i obniżonej jakości życia. U pacjentów z β -talasemią zależną od transfuzji, transfuzja i terapia chelatująca żelazo wykazały wyraźną korzyść dotyczącą przeżycia. Jednak regularne i przewlekłe leczenie transfuzyjne nadal stanowi wyzwanie dla jakości życia pacjentów, a także stanowi obciążenie dla zdrowia publicznego. Ponadto przeładowanie żelazem przez transfuzję wymaga monitorowania stanu przeładowania i leczenia chelatacją żelaza. Skuteczność i bezpieczeństwo obecnych chelatorów żelaza nie są idealne, z ciągłymi wyzwaniami w zakresie przestrzegania zaleceń, dostępu i przystępności cenowej.

Przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych jest uznaną opcją u pacjentów z β -talasemią zależną od transfuzji, ale jej stosowanie jest ograniczone do małych grup młodszych pacjentów z dostępnymi dobranymi dawkami. Splenektomia jest głównie ograniczona do pacjentów z powiększeniem śledziony lub hipersplenizmem ze względu na wysokie ryzyko infekcji i chorób naczyniowych po zabiegu.

W związku z powyższym, istnieje niezaspokojona potrzeba opracowania nowych terapii, które mogą złagodzić nieskuteczną erytropoezę i anemię β -talasemii, a następnie zapobiec rozwojowi chorobowości i złej jakości życia.³⁹

Transfuzje krwinek czerwonych są główną interwencją wspomagającą u pacjentów z talasemią *major* i są stosowane sporadycznie w talasemii *intermedia*.⁴⁰

WNIOSKI:

- Za komparator przyjmuje się transfuzje KKCz będące najlepszą terapią podtrzymującą (BSC, best supportive care) dla danej populacji z beta-talasemią.

5.1.2. Punkty końcowe

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności - brak punktów końcowych odnoszących się do śmiertelności;
- Jakości życia - brak punktów końcowych odnoszących się do jakości życia;
- Wyleczenia - brak punktów końcowych odnoszących się do wyleczenia;
- Surogatowych punktów końcowych:
 1. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie zależności od transfuzji czerwonych krwinek o $\geq 33\%$ w stosunku do wartości wyjściowej ze zmniejszeniem o co najmniej 2 jednostki w ciągu 12 kolejnych tygodni (od 13. do 24.) w porównaniu z okresem odstępu co najmniej 12 tygodni przed leczeniem.
 2. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie zależności od transfuzji czerwonych krwinek o $\geq 33\%$ w stosunku do wartości wyjściowej ze zmniejszeniem o co najmniej 2 jednostki w ciągu 12 kolejnych tygodni (od 37. do 48.) w porównaniu z okresem odstępu co najmniej 12 tygodni przed leczeniem.
 3. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie zależności od transfuzji czerwonych krwinek o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej ze zmniejszeniem o co najmniej 2 jednostki

³⁸ Assessment report Reblozyl International non-proprietary name: luspatercept Procedure No. EMEA/H/C/004444/0000 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/reblozyl-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 11.01.2021]

³⁹ EMA, Reblozyl, Assessment report, 30 kwietnia 2020

⁴⁰ [Venée N. Tubman](#), Guidelines for the Standard Monitoring of Patients with Thalassemia: Report of the Thalassemia Longitudinal Cohort, J Pediatr Hematol Oncol. 2015

w ciągu 12 kolejnych tygodni (od 13. do 24.) w porównaniu z okresem odstępu co najmniej 12 tygodni przed leczeniem.

4. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie zależności od transfuzji czerwonych krwinek o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej ze zmniejszeniem o co najmniej 2 jednostki w ciągu 12 kolejnych tygodni (od 37. do 48.) w porównaniu z okresem odstępu co najmniej 12 tygodni przed leczeniem.

5.1.3. Ocena jakości badania

Dokonano oceny wiarygodności (ryzyka błędu systematycznego) badania BELIEVE według *The Cochrane Collaboration* (Tabela 8). Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu w większości domen (4 z 7). Dla pozostałych domen ryzyko oceniono jako nieznane.

Tabela 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego według The Cochrane Collaboration (BELIEVE)

Domena	Ocena	Komentarz
Randomizacja	Niskie ryzyko	Pacjenci byli losowo przydzielani w stosunku 2:1 do leczenia luspaterceptem lub placebo. Randomizacja została dodatkowo stratyfikowana według regionu geograficznego.
Użycie kodu alokacji	Niskie ryzyko	Randomizacja, wydawanie leków, zmniejszanie/miareczkowanie dawki i odstawianie leku były realizowane za pomocą systemu IRT. Upoważniony personel ośrodka musiał kontaktować się z IRT w celu randomizacji, przydzielenia badanego leku na początku każdego cyklu, zarejestrowania redukcji lub miareczkowania dawki oraz przerwania leczenia. Potwierdzenie każdego wezwania miało być przesłane do ośrodka badawczego i do Celgene.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie ryzyko	Badanie było prowadzone metodą podwójnego zaślepienia (<i>double-blind</i>). Osoby badane, personel ośrodka badawczego i przedstawiciele Celgene, z wyjątkiem wyznaczonych osób (np. farmaceuty w ośrodku badawczym), pozostawali zaślepieni dopóki wszyscy uczestnicy nie ukończyli 48-tygodniowego leczenia lub nie przerwali leczenia przed osiągnięciem 48 tygodni leczenia, lub w momencie odślepienia badania (zgodnie z zaleceniem DMC) i baza danych została zablokowana. Wyznaczona osoba (np. farmaceuta) w ośrodku badawczym używała strzykawki (dokładnie dopasowanej do strzykawki użytej do sporządzenia roztworu luspatercept) i jałowego normalnego roztworu soli fizjologicznej (0,9% chlorku sodu do wstrzykiwań) w celu przygotowania odpowiedniego placebo. W ten sposób osoba wyznaczona w ośrodku badawczym nie była zaślepiena, a badacze i pacjenci pozostawali zaślepieni. Awaryjne odślepienie miało być przeprowadzone tylko przez badacza za pośrednictwem IRT przy użyciu odślepienia osobistego numeru identyfikacyjnego w nagłych wypadkach, a badacz musiał zadzwonić do IRT w celu uzyskania informacji o niezaślepionej dawce.
Zaślepienie oceny wyników	Niskie ryzyko	Oceniający wyniki był zaślepiony.
Kompletność danych	Nieznane ryzyko	Wyniki badania zostały opublikowane na ClinicalTrials.gov. Schemat leczenia i liczba pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> • Grupa eksperymentalna: luspatercept + BSC (n=224) • Grupa placebo: placebo + BSC (n=112) W przypadku braku jakichkolwiek danych dotyczących zapisów jednostek transfuzji RBC i MRI zawartości żelaza w wątrobie, została zastosowana imputacja dla każdej sekcji. Imputacja dla transfuzji jednostek RBC było następujące: jeśli w momencie podsumowania danych data odcięcia skuteczności u pacjenta przypada przed końcem 12-tygodniowego okresu lub pacjent ma jakiegokolwiek nieprawidłowe zapisy transfuzji (np. niedostępna jednostka transfuzji) podczas określonego 12-tygodniowego odstępu, pacjent ten zostanie włączony do analizy jako niereagujący. W przypadku brakującej wartości stężenia żelaza w wątrobie: wartość stężenia żelaza w wątrobie będzie albo wartością uzyskaną z eCRF albo wartością uzyskaną z parametrów T2*, R2* lub R2, w zależności od technik i oprogramowania wykorzystano do akwizycji danych stężenia żelaza w wątrobie metodą rezonansu magnetycznego (ang. <i>MRI LIC data acquisition</i>).

Domena	Ocena	Komentarz
Selektywne raportowanie wyników	Nieznane ryzyko	Protokół badania zatwierdziły niezależne komisje ds. oceny i etyki wszystkich uczestniczących instytucji. Wszyscy pacjenci wyrazili pisemną świadomą zgodę.
Inne czynniki	Nieznane ryzyko	Sponsorem badania była grupa Celgene, czyli producent Reblozylu. Główni badacze nie zostali zatrudnieni przez organizację sponsorującą badanie. Istnieje umowa między głównymi badaczami a sponsorem (lub jego agentami), która ogranicza prawa badaczy do omawiania lub publikowania wyników badań po ich zakończeniu.

BSC – najlepsza terapia podtrzymująca (best supportive care), eCRF – elektroniczny formularz obserwacji klinicznej uczestnika badania (electronic case report form)

Źródło: opracowanie własne na podstawie: EMA, Assessment report, Reblozyl, 30 April 2020, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02604433> [data dostępu: 04.02.2021]

5.1.4. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Punkty nie odnoszą się bezpośrednio do korzyści klinicznych.
- Brak danych oceniających przeżycie pacjentów po zastosowaniu leku. W grupie leku utracono 42 pacjentów (26 pacjentów wycofało się z badania na własne żądanie, u 10 osób wystąpiło zdarzenie niepożądane, u 2 osób wystąpił brak skuteczności, u 1 pacjenta wystąpiło naruszenie protokołu natomiast 3 osoby nie ukończyły badania z innego powodu). W grupie placebo utracono 24 pacjentów (12 pacjentów wycofało się z badania na własne żądanie, u 1 osoby wystąpiło zdarzenie niepożądane, u 8 pacjentów wystąpił brak skuteczności natomiast 3 osoby nie ukończyły badania z innego powodu).
- Porównanie leku do placebo.
- Czas badania stosunkowo krótki, nieznane jest działanie długoterminowe.

5.1.5. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- Odstąpiono od modelowania ze względu na niedostępność danych umożliwiających wiarygodne oszacowania korzyści zdrowotnych.
- W badaniu posłużono się surogatowymi punktami końcowymi.
- Występujące działania niepożądane w grupie leku budzą wątpliwości w związku z koniecznością wieloletniego leczenia.
- Nie jest znany optymalny czas trwania terapii.

5.2. Podsumowanie jakości materiału dowodowego

- Punkty końcowe są punktami surogatowymi.
- Nie wykazano długotrwałego efektu terapii.
- Zbyt krótki czas obserwacji uniemożliwia określenie zdarzeń niepożądanych, występujących w długim okresie czasowym
- Nie jest znany optymalny czas trwania terapii.

12. Ocena siły interwencji

6.1. Ocena skuteczności klinicznej

Kluczową wyjściową charakterystykę choroby u pacjentów z β -talasemią w badaniu ACE-536-B-THAL-001 przedstawiono w Tabeli 9.

Tabela 9. Wyjściowa charakterystyka pacjentów z β -talasemią w badaniu ACE-536-B-THAL-001

Parametr	LUS (n=224)	PLC (n=112)
Dane demograficzne		
Wiek (w latach) Mediana (zakres)	30,0 (18,66)	30,0 (18,59)
Kategorie wiekowe, n (%)		
≤32	129 (57,6)	63 (56,3)
>32 do ≤ 50	78 (34,8)	44 (39,3)
>50	17 (7,6)	5 (4,5)
Płeć, n (%)		
Mężczyzna	92 (41,1)	49 (43,8)
Kobieta	132 (58,9)	63 (56,3)
Rasa, n (%)		
Azjatycka	81 (36,2)	36 (32,1)
Czarna	1 (0,4)	0
Biała	122 (54,5)	60 (53,6)
Nie zebrano lub nie zgłoszono	5 (2,2)	5 (4,5)
Inne	15 (6,7)	11 (9,8)
Charakterystyka choroby		
Wartość progowa stężenia Hb przed transfuzją^a, 12-tygodniowy okres wprowadzający (g/dl) Mediana (min., maks.)	9,30 (4,6, 11,4)	9,16 (6,2, 11,5)
Wyjściowa zależność od transfuzji 12 tygodni Mediana (min., maks.) (jednostki/12 tygodni) (tydzień 12 do dnia 1)	6,12 (3,0, 14,0)	6,27 (3,0, 12,0)
Grupa mutacji genów w przypadku β-talasemii, n (%)		
$\beta 0/\beta 0$	68 (30,4)	35 (31,3)
Inne niż $\beta 0/\beta 0$	155 (69,2)	77 (68,8)
Brak ^b	1 (0,4)	0

^a Wartość progowa w 12-tygodniowym okresie przed transfuzją została zdefiniowana jako średnia arytmetyczna wszystkich udokumentowanych stężeń Hb uzyskanych przed transfuzją w okresie 12 tygodni poprzedzających Dzień 1 Cyklu 1.

^b Kategoria „Brak” obejmuje pacjentów z populacji, w której nie wystąpił wynik w kierunku wymienionego parametru.

Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 07.01.2021]

W Tabeli 10 podsumowano wyniki dotyczące skuteczności.

Tabela 10. Wyniki dotyczące skuteczności leczenia u pacjentów z β -talasemią w badaniu ACE-536-B-THAL-001

Punkt końcowy	LUS (n=224)	PLC (n=112)	Iloraz szans – OR (95% CI) p
Zmniejszenie zależności od transfuzji czerwonych krwinek o $\geq 33\%$ w stosunku do wartości wyjściowej ze zmniejszeniem o co najmniej 2 jednostki w ciągu 12 kolejnych tygodni w porównaniu z okresem odstępu co najmniej 12 tygodni przed leczeniem			
Pierwszorzędowy punkt końcowy — tygodnie 13–24	48 (21,4)	5 (4,5)	5,79 (2,24-14,97) p<0,001
Różnica w proporcjach (95% CI) ^a	17,0 (10,4; 23,6)		
Wartość p ^b	< 0,0001		
Tygodnie 37–48	44 (19,6)	4 (3,6)	6,44 (2,27-18,26) p<0,001
Różnica w proporcjach (95% CI) ^a	16,1 (9,8; 22,3)		
Wartość p ^b	< 0,0001		
Zmniejszenie zależności od transfuzji czerwonych krwinek o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej ze zmniejszeniem o co najmniej 2 jednostki w ciągu 12 kolejnych tygodni w			

Punkt końcowy	LUS (n=224)	PLC (n=112)	Iloraz szans – OR (95% CI) p
porównaniu z okresem odstępu co najmniej 12 tygodni przed leczeniem			
Tygodnie 13–24	17 (7,6)	2 (1,8)	4,55 (1,03-20,11) p=0,03
Różnica w proporcjach (95% CI) ^a	5,8 (1,6; 10,1)		
Wartość p ^b	0,0303		
Tygodnie 37–48	23 (10,3)	1 (0,9)	11,92 (1,65-86,29) p=0,002
Różnica w proporcjach (95% CI) ^a	9,4 (5,0; 13,7)		
Wartość p ^b	0,0017		
CI: przedział ufności. ^a Różnica w odsetkach (luspatercept + BSC — placebo + BSC) i 95% przedziały ufności szacowane na podstawie bezwarunkowego testu dokładnego. ^b Wartość p uzyskana na podstawie testu Cochrań-Mantela-Haenszela ze stratyfikacją według regionów geograficznych.			

Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 07.01.2021]

Tabela 11 przedstawia wyniki analizy eksploracyjnej.

Tabela 11. Wyniki dotyczące skuteczności z analizy eksploracyjnej u pacjentów z β -talasemią w badaniu ACE-536-B-THAL-001

Punkt końcowy	LUS (n=224)	PLC (n=112)	Iloraz szans – OR (95% CI)
Zmniejszenie zależności od transfuzji czerwonych krwinek o $\geq 33\%$ w stosunku do wartości wyjściowej ze zmniejszeniem o co najmniej 2 jednostki w ciągu 12 kolejnych tygodni w porównaniu z okresem odstępu co najmniej 12 tygodni przed leczeniem			
Dowolne kolejne 12 tygodni* [n, (%)]	158 (70,5)	33 (29,5)	5,69 (3,46-9,35)
Różnica w odsetkach (95% CI) ^a	41,1 (30,7; 51,4)		
Dowolne kolejne 24 tygodnie* [n, (%)]	92 (41,1)	3 (2,7)	25,02 (7,76-80,71)
Różnica w odsetkach (95% CI) ^a	38,4 (31,3; 45,5)		
Zmniejszenie zależności od transfuzji czerwonych krwinek o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej ze zmniejszeniem o co najmniej 2 jednostki w ciągu 12 kolejnych tygodni w porównaniu z okresem odstępu co najmniej 12 tygodni przed leczeniem			
Dowolne kolejne 12 tygodni* [n, (%)]	90 (40,2)	7 (6,3)	9,95 (4,44-22,33)
Różnica w odsetkach (95% CI) ^a	33,9 (26,1; 41,8)		
Dowolne kolejne 24 tygodnie* [n, (%)]	37 (16,5)	1 (0,9)	20,37 (2,86-144,94)
Różnica w odsetkach (95% CI) ^a	15,6 (10,5; 20,8)		
Różnica w zależności od transfuzji od punktu wyjściowego obliczona metodą najmniejszych kwadratów (RBC jednostki/48 tygodnie)			
Tydzień 1 do tygodnia 48 Średnia LS	-4,67	+1,16	
Różnica średniej LS (luspatercept-placebo) (95% CI) ^b	-5,83 (-7,01; -4,6)		
Tydzień 49 do tygodnia 96 Średnia LS	-5,66	+2,19	
Różnica średniej LS (luspatercept-placebo) (95% CI) ^b	-7,84 (-14,44; -1,25)		
CI: przedział ufności. ^a Różnica w odsetkach (luspatercept + BSC — placebo + BSC) i 95% przedziały ufności szacowane na podstawie bezwarunkowego testu dokładnego. ^b Szacunki oparte są na modelu ANCOVA ze zmiennymi towarzyszącymi w postaci regionu geograficznego i zależności od transfuzji w punkcie początkowym			

Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 07.01.2021]

„Zaobserwowano spadek średnich stężeń ferrytyny w surowicy względem punktu wyjściowego w grupie otrzymującej luspatercept w porównaniu z podwyższeniem w grupie przyjmującej placebo w tygodniu 48 (- 223,51 $\mu\text{g/l}$ w porównaniu do +114,28 $\mu\text{g/l}$), co pozwoliło otrzymać różnicę w wynikach leczenia obliczoną metodą najmniejszych kwadratów wynoszącą -347,8 $\mu\text{g/l}$ (95% CI: -516,95, -178,65).

80,4% (127/158) uczestników z grupy przyjmującej luspatercept, u których wystąpiła odpowiedź i uzyskano co najmniej 33-procentowe zmniejszenie zależności od transfuzji w odstępie dowolnych kolejnych 12 tygodni, wystąpiły 2 lub więcej epizody odpowiedzi w momencie przeprowadzania analizy.”⁴¹

WNIOSKI:

- Nie wykazano, że lek prowadzi do wyleczenia lub że wydłuża życie (krótki czas obserwacji).
- Nieznane jest działanie długoterminowe.
- Istotą przeprowadzonego badania jest sprawdzenie możliwości innego leczenia, mającego na celu zmniejszenie zapotrzebowania na transfuzje.
 - Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie obciążenia transfuzjami o co najmniej 33% w stosunku do wartości wyjściowej ze zmniejszeniem o co najmniej 2 jednostki krwinek czerwonych w 12-tygodniowym okresie (w tygodniach od 13. do 24.), był większy w grupie z luspaterceptem (LUS) niż w grupie placebo (PLC) (21,4% vs. 4,5%, $p < 0,001$). Ten sam parametr mierzony między 37. a 48. tyg. wyniósł 19,6% w grupie LUS i 3,6% w grupie PLC ($p < 0,001$).
 - Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie obciążenia transfuzjami o co najmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowej ze zmniejszeniem o co najmniej 2 jednostki krwinek czerwonych w 12-tygodniowym okresie (w tygodniach od 13. do 24.) stanowił 7,6% w grupie z LUS, w grupie PLC - 1,8% ($p < 0,001$). Ten sam parametr mierzony między 37. a 48. tyg. wyniósł 10,3% w grupie LUS i 0,9% w grupie PLC ($p < 0,001$).
 - Analiza na podstawie wyników badania BELIEVE wykazała, że spadek liczby przetaczanych jednostek KKCz, przyjmując luspatercept, jest niewielki. Różnica między średnią liczbą przetaczanych jednostek KKCz w ciągu roku wynosi 3 jednostki na korzyść terapii z Reblozylem (Tabela 14).

⁴¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 07.01.2021]

6.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania

W Tabeli 12 przedstawiono informacje dotyczące zdarzeń niepożądanych. Luspatercept lub placebo były podawane średnio przez około 64 tygodnie w obu grupach (zakres od 3 do 97 tygodni w grupie luspaterceptu i od 9 do 92 tygodni w grupie placebo). Spośród 223 pacjentów, którzy otrzymali luspatercept, 120 (53,8%) otrzymało maksymalną dawkę 1,00 mg na kilogram masy ciała, a 103 (46,2%) otrzymało maksymalną dawkę 1,25 mg/kg m.c.

U większości pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (214 z 223 pacjentów [96,0%; 95%CI, 92,5 do 98,1] w grupie luspaterceptu i 101 z 109 pacjentów [92,7%; 95% CI, 86,0 do 96,8] w grupie placebo. Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów w grupie luspaterceptu i których częstość była co najmniej 5% większa w grupie luspaterceptu niż w grupie placebo to bóle kości (19,7% vs 8,3%), bóle stawów (19,3% vs 11,9%), zawroty głowy (11,2% vs 4,6%), nadciśnienie (8,1% vs 2,8%) i hiperurykemia (7,2% vs 0%). Ból kości zgłaszano częściej w ciągu pierwszych 24 tygodni niż w ciągu ostatnich 24 tygodni badania w obu grupach (odpowiednio 18,4% [41 pacjentów] i 4,9% [11 pacjentów] w grupie luspaterceptu i 7,3% [8 pacjentów] i 0,9% [1 pacjent], odpowiednio, w grupie placebo). Ból kości był na ogół krótkotrwały i słabo nasilony i był leczony prostymi lekami przeciwbólowymi.

Większy odsetek pacjentów w grupie luspaterceptu niż w grupie placebo miał co najmniej jedno zdarzenie niepożądane 3. stopnia lub wyższego w okresie leczenia (29,1% [95% CI, 23,3 do 35,6] vs. 15,6% [95%CI, 9,4 do 23,8]). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 , które wystąpiły w grupie luspaterceptu w okresie leczenia, były niedokrwistość (3,1% w porównaniu z 0% w grupie placebo), zwiększone stężenie żelaza w wątrobie (2,7% vs 0,9%) i hiperurykemia (2,7% vs 0%).

Przynajmniej jedno poważne zdarzenie niepożądane (SAE) zgłoszono w okresie leczenia u 15,2% (95%CI, 10,8 do 20,6) pacjentów w grupie luspaterceptu i 5,5% (95%CI, 2,0 do 11,6) pacjentów w grupie placebo. Nie zgłoszono żadnych stanów złośliwych ani przednowotworowych. Potwierdzone klinicznie zdarzenia niepożądane zakrzepowo-zatorowe wystąpiły w okresie leczenia u 8 pacjentów (3,6%) w grupie luspaterceptu (w tym dwa zdarzenia ≥ 3 stopnia) i u 1 pacjenta (0,9%) w grupie placebo. Łącznie u 8 pacjentów z grupy luspaterceptu wystąpiła zakrzepica żył głębokich (3 pacjentów), udar niedokrwienny (3 pacjentów), zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych (2 pacjentów), zakrzepica żyły wrotnej (1 pacjent) i zator tętnicy płucnej (1 pacjent) oraz zapalenie żyły wystąpiło u 1 pacjenta w grupie placebo. Wszystkie takie zdarzenia wystąpiły u pacjentów, którzy przeszli splenektomię i mieli co najmniej jeden inny czynnik ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym historię zakrzepicy żylniej lub trombocytozy na początku badania.

Przerwanie leczenia luspaterceptem lub placebo z powodu zdarzenia niepożądanego, które wystąpiło w okresie leczenia, zgłoszono u 12 pacjentów (5,4%) w grupie luspaterceptu i u 1 pacjenta (0,9%) w grupie placebo. Nie odnotowano zgonów związanych z luspaterceptem lub placebo.⁴²

Tabela 12. Zdarzenia niepożądane, niezależnie od przyczyny, występujące w okresie leczenia u co najmniej 5% pacjentów w obu grupach badanych*

Zdarzenie niepożądane (AE)**	LUS, n=223		PLC, n=109	
	Dowolny stopień AE	Stopień ≥ 3	Dowolny stopień AE	Stopień ≥ 3
	liczba pacjentów (%)			
Pacjenci z ≥ 1 zdarzeniem niepożądanym	214 (96,0)	65 (29,1)	101 (92,7)	17 (15,6)
Ból pleców	61 (27,4)	3 (1,3)	32 (29,4)	1 (0,9)
Zakażenia górnych dróg oddechowych	59 (26,5)	2 (0,9)	36 (33,0)	0
Ból głowy	58 (26,0)	1 (0,4)	26 (23,9)	1 (0,9)
Ból kości	44 (19,7)	3 (1,3)	9 (8,3)	0
Ból stawów	43 (19,3)	0	13 (11,9)	0
Gorączka	36 (16,1)	0	23 (21,1)	0
Kaszel	32 (14,3)	1 (0,4)	12 (11,0)	0
Zmęczenie	30 (13,5)	0	14 (12,8)	0
Ból jamy ustnej i gardła	28 (12,6)	0	12 (11,0)	0
Biegunka	27 (12,1)	1 (0,4)	11 (10,1)	0
Zawroty głowy	25 (11,2)	0	5 (4,6)	0

⁴² Cappellini M.D., A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia, The New England Journal of Medicine, 2020, <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1910182?articleTools=true> [data dostępu: 08.01.2021]

Zdarzenie niepożądane (AE)**	LUS, n=223		PLC, n=109	
	Dowolny stopień AE	Stopień ≥3	Dowolny stopień AE	Stopień ≥3
	liczba pacjentów (%)			
Bóle mięśni	22 (9,9)	0	11 (10,1)	0
Astenia	22 (9,9)	0	11 (10,1)	0
Ból kończyn	21 (9,4)	0	9 (8,3)	0
Zapalenie gardła	20 (9,0)	1 (0,4)	13 (11,9)	0
Nudności	20 (9,0)	0	6 (5,5)	0
Grypa	19 (8,5)	0	6 (5,5)	0
Ból brzucha	18 (8,1)	0	7 (6,4)	0
Wymioty	18 (8,1)	1 (0,4)	8 (7,3)	0
Nadciśnienie	18 (8,1)	4 (1,8)	3 (2,8)	0
Choroba grypopodobna	17 (7,6)	0	8 (7,3)	0
Hiperurykemia	16 (7,2)	6 (2,7)	0	0
Ból w nadbrzuszu	15 (6,7)	0	7 (6,4)	0
Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	14 (6,3)	1 (0,4)	2 (1,8)	0
Ból mięśniowo-szkieletowy	14 (6,3)	0	9 (8,3)	0
Ból	13 (5,8)	0	4 (3,7)	0
Nieżyt żołądka i jelit	12 (5,4)	2 (0,9)	8 (7,3)	0
Zatkanie nosa	12 (5,4)	0	5 (4,6)	0
Zwiększone stężenie żelaza w wątrobie	12 (5,4)	6 (2,7)	2 (1,8)	1 (0,9)
Ból szyi	10 (4,5)	0	8 (7,3)	0
Osteoporoza	9 (4,0)	0	6 (5,5)	0
Ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej	5 (2,2)	0	7 (6,4)	0
Zakażenie dróg moczowych	4 (1,8)	0	7 (6,4)	0
Upadek	4 (1,8)	0	7 (6,4)	0

* Dane przedstawiono dla bezpieczeństwa populacji. Zdarzenie niepożądane, które wystąpiło w okresie leczenia, zdefiniowano jako każde zdarzenie niepożądane, które wystąpiło lub pogorszyło się w dniu lub po dniu podania pierwszej dawki luspaterceptu lub placebo, do 63 dni po podaniu ostatniej dawki; każde zdarzenie niepożądane o późniejszym początku, które zostało określone przez badacza jako związane z luspaterceptem lub placebo, również uznano za występujące w okresie leczenia. Wszyscy pacjenci oprócz luspatercept lub placebo otrzymali najlepszą opiekę podtrzymującą.

**Zdarzenia niepożądane zostały sklasyfikowane zgodnie z preferowanym terminem w Medical Dictionary for Regulatory Activities, wersja 20.0, i ocenione zgodnie z National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, wersja 4.0. Pacjent był liczony tylko raz dla wielu zdarzeń w każdym preferowanym terminie. Poważne zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w okresie leczenia, obejmowały ból brzucha, ból pleców, zapalenie żołądka i jelit, ból i infekcję wirusową górnych dróg oddechowych (zgłaszane u 1 pacjenta [0,4%] w grupie luspatercept dla każdego zdarzenia); gorączka (zgłaszana u 2 pacjentów [0,9%] w grupie luspatercept); i zakażenie dróg moczowych (zgłoszone u 1 pacjenta w grupie placebo [0,4%]).

Skróty: LUS – luspatercept; PLC - placebo

Źródło: Cappellini M.D., A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia, The New England Journal of Medicine, 2020 <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1910182?articleTools=true> [data dostępu: 08.01.2021]

WNIOSKI:

- U większości uczestników badania wystąpiły zdarzenia niepożądane.
- Zbyt krótki czas obserwacji aby móc określić zdarzenia niepożądane występujące w długim okresie czasowym.
- Zwiększone stężenie żelaza w wątrobie, nadciśnienie, hiperurykemia mogą mieć szczególne znaczenie w przypadku konieczności wieloletniego stosowania leku. Szczególną uwagę powinny zwracać, częstsze infekcje, które mogą sugerować osłabienie odporności ogólnej.

6.3. Podsumowanie siły interwencji

W badaniu BELIEVE u większego odsetka pacjentów w grupie luspatercept niż w grupie placebo stwierdzono zmniejszenie obciążenia transfuzjami o co najmniej 33% lub co najmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowej w dowolnym okresie 12- lub 24-tygodniowym. W grupie luspaterceptu zmniejszenie obciążenia transfuzjami o co najmniej 33% i co najmniej 50% osiągnięto u odpowiednio 71% i 40% pacjentów w dowolnym okresie 12-tygodniowym. Niezależność transfuzji osiągnęło 11% pacjentów z grupy luspaterceptu w dowolnym 8-tygodniowym okresie. Poziom hemoglobiny przed transfuzją był utrzymywany; w związku z tym obserwowana korzyść ze stosowania luspaterceptu w zakresie zmniejszenia obciążenia transfuzją nie wynikała ze zmienności progów hemoglobiny dla transfuzji.⁴³

⁴³ <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1910182> [data dostępu: 20.01.2021]

Analiza na podstawie wyników badania BELIEVE wykazała, że spadek liczby przetaczanych jednostek KKCz, przyjmując luspatercept, jest niewielki. Różnica między średnią liczbą przetaczanych jednostek KKCz w ciągu roku wynosi 3 jednostki na korzyść terapii z Reblozylem (Tabela 14).

Działania niepożądane, takie jak przemijający ból kości, bóle stawów, zawroty głowy, nadciśnienie i hiperurykemia, występowały częściej w przypadku stosowania luspaterceptu niż placebo.

13. Ocena farmakoekonomiczna

7.1. Dane wejściowe do modelu i założenia

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, odstąpiono od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

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

7.1.1. Analiza kliniczna

Nie dotyczy.

7.1.2. Analiza ekonomiczna

Nie dotyczy.

7.2. Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

Przyjęte założenia:

- Zgodnie z ChPL założono, że Reblozyl będzie przyjmowany jako terapia ciągła. Stosowanie należy przerwać, jeżeli u pacjenta nie nastąpi zmniejszenie zależności od transfuzji po 9 tygodniach leczenia (3 dawkach) przy maksymalnym poziomie dawki, jeżeli nie stwierdzono innych przyczyn wyjaśniających niepowodzenie odpowiedzi lub w przypadku wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.
- Koszty terapii oszacowano zgodnie z metodologią wspólną dla wszystkich ocenianych technologii, która opierała się na wyliczeniu średniej ceny za 1 jednostkę substancji czynnej (Tabela 20). W związku z tym, że jest to terapia ciągła, oszacowano jej roczny koszt.
- Za komparator przyjęto terapię podtrzymującą, czyli przetoczenia KKCz. Oszacowano, że średni roczny koszt terapii samymi przetoczeniami wynosi [redacted] w wariantcie minimalnym lub [redacted] w wariantcie maksymalnym.
- Nie uwzględniano kosztów dodatkowych, takich jak np. koszty leczenia działań niepożądanych terapii, koszty hospitalizacji. [redacted]

W Tabeli 13 zaprezentowano oszacowanie rocznych kosztów terapii lekiem Reblozyl w wariantcie kosztów minimalnych, średnich i maksymalnych.

We wszystkich wariantach kosztowych przyjęto:

- cenę leku za opakowanie dostępną w [redacted], przeliczoną i uśrednioną na mg substancji czynnej;
- kurs euro przeliczonego na złotówki wg średniego kursu NBP z dnia 10.02.2021 r.;

- 70 kg jako masę ciała pacjenta;
- 17 cykli leczenia w roku, każdy trwający 21 dni;

Dla wariantu kosztów minimalnych przyjęto:

- zwiększenie po 2 cyklach dawki minimalnej wyjściowej 1 mg/kg do dawki maksymalnej 1,25 mg/kg;
- stosowanie dawki maksymalnej w jej maksymalnym czasie równym 3 cyklom;
- stopniowe zmniejszanie dawki maksymalnej co 2 cykle od 1 mg/kg do dawki minimalnej końcowej 0,8 mg/kg;
- stosowanie dawki minimalnej końcowej przez 10 cykli, jako dopełnienie pełnego roku terapii.

Dla wariantu kosztów średnich przyjęto:

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

Dla wariantu kosztów maksymalnych przyjęto:

- zwiększenie po 2 cyklach dawki minimalnej 1 mg/kg do dawki maksymalnej 1,25 mg/kg;
- stosowanie dawki maksymalnej w jej maksymalnym czasie równym 3 cyklom;
- zmniejszenie dawki maksymalnej do poziomu 1 mg/kg i stosowanie jej przez 12 cykli, jako dopełnienie pełnego roku terapii.

Tabela 13. Oszacowanie kosztów rocznej terapii lekiem

Substancja czynna	Dawka [mg/kg]	Dawka na podanie [mg/dobę]	Powtórzenie dawki na dobę	Cykl [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Dawka roczna (łącznie) [mg]	Średnia cena za jednostkę [PLN]	Koszt na rok [PLN]
Wariant kosztów minimalnych:									
Luspatercept	1	70,0	1	21	1	2	140,0		
	1,25	87,5				3	262,5		
	1	70,0				2	140,0		
	0,8	56,0				10	560,0		
SUMA						17	1 102,5		
Wariant kosztów średnich:									
Luspatercept	1	70,0	1	21	1	17	1 190,0		
SUMA						17	1 190,0		
Wariant kosztów maksymalnych:									
Luspatercept	1	70,0	1	21	1	2	140,0		
	1,25	87,5				3	262,5		
	1	70,0				12	840,0		
SUMA						17	1 242,5		

Źródło: opracowanie własne na podstawie cen dostępnych w [redacted]

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

Oszacowane koszty rocznej terapii lekiem Reblozyl [redacted]

⁴⁴ Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016-2018 opublikowane w dniu 30 października 2020 r. w Monitorze Polskim (M.P. z 2020 r., poz. 1009), zgodnie z którym wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016-2018 w Polsce określona została na kwotę 51 838 zł, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł), do czasu ogłoszenia kolejnego obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego w przedmiotowym zakresie.

Tabela 15 przedstawia roczny koszt przetoczeń KKCz w leczeniu wspomagającym beta-talazemię oraz w terapii skojarzonej Reblozylem (w tej wersji koszt uwzględnia koszty samych przetoczeń). W szacowaniach przyjęto następujące założenia:

- Średnią ilość jednostek KKCz przetaczanych pacjentom jako terapia wspomagająca w beta-talazemii oraz w połączeniu z Reblozylem oszacowano na podstawie badania BELIEVE. Średnią ilość jednostek przypadającą na 1 tydzień i na rok, przyjęto na podstawie danych z badania (Tabela 14). Na tej podstawie oszacowano, że w terapii samymi transfuzjami liczba przetaczanych jednostek KKCz wynosi średnio 0,57 jednostek/tydzień a w terapii z Reblozylem: 0,51 jednostek/tydzień.
- Ilość jednostek krwi przetaczanych podczas jednej hospitalizacji przyjęto na podstawie badania MEDALIST⁴⁵ i zaokrąglono ją do liczby całkowitej, czyli do 2 jednostek przetaczanych podczas jednej hospitalizacji.
- Wariant minimalny i maksymalny różni się rodzajem przetaczanych KKCz: (produkt rozliczeniowy 5.53.01.0001512 Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z krwi pełnej lub 5.53.01.0001513 Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z aferezy).

Tabela 14. Średnia liczba jednostek KKCz przetaczanych pacjentom przed i w trakcie badania BELIEVE

Średnia (SD)	Luspatercept (n=224)	Placebo (n=112)
Wyjściowa zależność od transfuzji 12 tygodni (jednostki/12 tygodni) (tydzień 12 do dnia 1) (przed badaniem)	6,86 (2)	6,88 (1,8)
Transfuzje RBC (jednostki) tygodnie 1-24 badania	12,36 (4,40)	15,50 (4,08)
w przeliczeniu na okres 12 tygodni	6,18	7,75
Transfuzje RBC (jednostki) tygodnie 24-48 badania	11,88 (4,68)	14,77 (3,71)
w przeliczeniu na okres 12 tygodni	5,94	7,38

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

Załącznik do badania BELIEVE, https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1910182/suppl_file/nejmoa1910182_appendix.pdf

Tabela 15. Koszty roczne transfuzji KKCz w 2 wariantach

Terapia	Średnia liczba jednostek/tydzień	Średnia liczba jednostek/rok	Wartość punktowa za jednostkę	Średnia cena za jednostki/rok [PLN]	Liczba hospitalizacji/rok	Wartość punktowa hospitalizacji	Kosz hospitalizacji/rok [PLN]	Koszt terapii/rok
Koszt przetoczeń w terapii samymi przetoczeniami								
wariant minimalny	0,57	29	186*		14	886*		
wariant maksymalny			263*					
Koszt przetoczeń w terapii Reblozyl + przetoczenia								
wariant minimalny	0,5	26	186*		13	886*		
wariant maksymalny			263*					

Źródło: opracowanie własne.

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

Tabela 16 przedstawia koszty rocznej terapii lekiem Reblozyl wraz z towarzyszącymi jej przetoczeniami. Koszty całej terapii zostały ujęte w wariantach minimalnych, średnich i maksymalnych dla kosztów samego leku, każdy z wariantem minimalnym i maksymalnym kosztów przetoczeń. Koszty całej terapii wahają się od [redacted] do [redacted] ([redacted]⁴⁶).

⁴⁵ EMA, Reblozyl, Assessment report, 30 kwietnia 2020

⁴⁶ Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016-2018 opublikowane w dniu 30 października 2020 r. w Monitorze Polskim (M.P. z 2020 r., poz.1009), zgodnie z którym wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016-2018 w Polsce określona została na kwotę 51 838 zł, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł), do czasu ogłoszenia kolejnego obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego w przedmiotowym zakresie.

Tabela 16. Koszty rocznej terapii lekiem wraz z przetoczeniami [PLN] w różnych wariantach

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

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

Tabela 17 przedstawia różnicę pomiędzy kosztami rocznej terapii samymi przetoczeniami, a kosztami rocznej terapii lekiem wraz z przetoczeniami. Dla wszystkich przyjętych wariantów (koszty minimalne, średnie i maksymalne leku oraz koszty minimalne i maksymalne przetoczeń) różnica kosztów generuje [redacted] (od [redacted] do [redacted]), wskazując tym samym, że interwencja z lekiem [redacted].

Tabela 17. Różnica pomiędzy kosztami rocznej terapii samymi przetoczeniami, a kosztami rocznej terapii lekiem wraz z przetoczeniami [PLN] w różnych wariantach

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

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

7.3. Wyniki modelu farmakoeconomicznego

7.3.1. Analiza kliniczna

Nie dotyczy.

7.3.2. Analiza ekonomiczna

Nie dotyczy.

7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA

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

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

W dniu 02.02.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych w bazie Medline (strategia wyszukiwania została przedstawiona w Załączniku 13.3).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje znajdujące się w tabeli poniżej.

Tabela 18. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
TLV Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket 2020	-	-	W trakcie opracowania we wskazaniu leczenia niedokrwistości zależnej od transfuzji wywołanej beta-talasemią.

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

7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

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

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 05.01.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: „reblozyl”, „luspatercept”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje znajdujące się w Tabeli 19.

Tabela 19. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<p>CADTH Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2020</p>	<p>Leczenie dorosłych pacjentów z niedokrwistością transfuzjologiczną czerwonych krwinek (RBC) związaną z talasemią beta (β).</p>	<p>W trakcie opracowywania.</p>
<p>IQWiG Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen/Gemeinsamer Bundesausschuss 2020</p>	<p>W leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością transfuzjologiczną związaną z beta-talasemią.</p>	<p>Firma określiła roczne koszty terapii na pacjenta, z uwzględnieniem 19% stawki VAT i średniej masy ciała dla osób dorosłych 77 kg, od 88 059,83 EURO do 118 043,41 EURO.</p> <p>Podane roczne koszty terapii obejmują jedynie koszty leków. Biorąc pod uwagę liczbę zabiegów zakładanych przez firmę (tj. wstrzyknięcie podskórne raz na 3 tygodnie - firma zaokrągliła swoje obliczenia do 17 dni leczenia rocznie), są one prawdopodobne. Dłuższe przerwy między zabiegami bez leczenia mogą skutkować niższymi kosztami leków. Jednak przy obliczaniu na podstawie 365 dni w roku (17,4 dni leczenia w roku) skutkuje to wyższymi kosztami leku w ciągu roku.</p> <p>Należy zauważyć, że powtórne oznaczenie poziomu hemoglobiny wiąże się z dodatkowymi kosztami.</p>

Zródło: <https://www.cadth.ca/luspatercept> [data dostępu: 05.01.2020]

<https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsoekonomie/g20-15-luspatercept-beta-thalassaemie-bewertung-gemaess-35a-abs-1-satz-11-sqb-v-13314.html> [data dostępu: 05.01.2020]

7.6. Dyskusja analiz farmakoekonomicznych

Nie dotyczy.

14. Ocena niepewności wnioskowania

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

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

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)

- Badanie nie było prowadzone w warunkach polskich.

8.3. Niepewność założeń modelu ekonomicznego



8.4. Niepewności związane z modelowaniem

- Brak modelu farmaekonomicznego dla ocenianego leku.

8.5. Niepewność dodatkowych danych

- Oszacowanie wielkość populacji.

15. Wnioski

9.1. Jakość materiału dowodowego

Pomimo umiarkowanej oceny jakości badania rejestracyjnego (badanie uzyskało 4 punkty na 7 możliwych w skali Cochrane) zidentyfikowano ograniczenia wpływające na niepewność oszacowań niniejszego opracowania.

Do głównych ograniczeń należą: krótki czas obserwacji, brak potwierdzenia długotrwałego efektu terapii (porównanie leku do placebo), brak znajomości optymalnego czasu trwania terapii. Ponadto, skuteczność leku oceniano za pomocą zastępczych punktów końcowych w związku z czym badanie nie dostarcza dowodów na to, że leczenie produktem Reblozyl przedłuża życie chorych oraz wpływa na jego jakość.

9.2. Siła interwencji

W badaniu BELIEVE u większego odsetka pacjentów w grupie luspatercept niż w grupie placebo stwierdzono zmniejszenie obciążenia transfuzjami o co najmniej 33% lub co najmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowej w dowolnym okresie 12- lub 24-tygodniowym. Poziom hemoglobiny przed transfuzją był utrzymywany; w związku z tym obserwowana korzyść ze stosowania luspaterceptu w zakresie zmniejszenia obciążenia transfuzją nie wynikała ze zmienności progów hemoglobiny dla transfuzji.

Analiza na podstawie wyników badania BELIEVE wykazała, że spadek liczby przetaczanych jednostek KKCz, przyjmując luspatercept, jest niewielki. Różnica między średnią liczbą przetaczanych jednostek KKCz w ciągu roku wynosi 3 jednostki na korzyść terapii z Reblozylem.

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

9.3. Analiza farmakoekonomiczna

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

Różnica pomiędzy kosztami rocznej terapii samymi przetoczeniami, a kosztami rocznej terapii lekiem wraz z przetoczeniami, dla wszystkich przyjętych wariantów (koszty minimalne, średnie i maksymalne leku oraz koszty minimalne i maksymalne przetoczeń), generuje [redacted] (od [redacted] do [redacted]), wskazując tym samym, że interwencja z lekiem [redacted].

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

9.4. Niepewności wnioskowania

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

Dodatkowo możliwe jest przeszacowanie populacji kwalifikującej się do leczenia.

16. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Cappellini 2020	Cappellini MD et al., A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia, A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia. N Engl J Med. 2020 Mar 26;382(13):1219-1231, https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1910182?articleTools=true [data dostępu: 20.01.2021]
Cappellini 2020	Cappellini M.D., A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia, The New England Journal of Medicine, 2020, https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1908892?articleTools=true [data dostępu: 08.01.2021]
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
CADTH Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2020	https://www.cadth.ca/luspatercept [data dostępu: 05.01.2020]
Children's Hospital & Research Center Oakland, Hematology/Oncology Department 2012	Standards of Care Guidelines for Thalassemia 2012 https://thalassaemia.com/documents/SOCGuidelines2012.pdf [data dostępu: 14.01.2021]
IQWiG Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen/Gemeinsamer Bundesausschuss 2020	https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsoekonomie/g20-15-luspatercept-beta-thalassaemie-bewertung-gemaess-35a-abs-1-satz-11-sgb-v.13314.html [data dostępu: 05.01.2020]
The Thalassaemia International Federation 2014	Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassemia, 3rd Edition, The Thalassaemia International Federation, 2014 https://thalassaemia.org.cy/wp-content/uploads/2017/08/GuidelinesTDT_English.pdf [data dostępu: 14.01.2021]
TLV Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket 2020	https://www.tlv.se/lakemedel/kliniklakemedelsuppdraget/pagaende-halsoekonomiska-bedomningar.html [data dostępu: 05.01.2020]
Akty prawne	
Obwieszczenie MZ z dnia 21 grudnia 2020 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2021-r [data dostępu: 18.01.2021]
Pozostałe publikacje	
ChPL Reblozyl	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 11.01.2021]
EPAR 2020	EMA (2020) Assessment report Reblozyl International non-proprietary name: luspatercept Procedure No. EMEA/H/C/004444/0000, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/reblozyl-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 11.01.2021]
Gajewski 2018	P. Gajewski (red.), Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018, s.1735-1736
Galanello 2010	R. Galanello, R. Origa, Beta-thalassemia. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:11. Published 2010 May 21. doi:10.1186/1750-1172-5-11, https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-5-11 [data dostępu: 11.01.2021]
GUS 2020	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016-2018 opublikowane w dniu 30 października 2020 r. w Monitorze Polskim (M.P. z 2020 r., poz.1009)
Kościełak 2009	J.Kościełak, Prevalencja b-talazemii minor w Polsce, Probl Hig Epidemiol 2009, 90(3): 322-324, http://www.phie.pl/pdf/phe-2009/phe-2009-3-322.pdf [data dostępu: 11.01.2021]
Turowski 2013	P. Turowski, M. Uhrzynowska, E. Brojer, Talasemie — patofizjologia, podstawy molekularne i diagnostyka, Hematologia 2013; 4, 3: 239–256. https://journals.viamedica.pl/hematologia/article/view/36211/34403 [data dostępu: 11.01.2021]
Venée 2015	Venée N. Tubman, Guidelines for the Standard Monitoring of Patients with Thalassemia: Report of the Thalassemia Longitudinal Cohort, J Pediatr Hematol Oncol. 2015, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4511957/ [data dostępu: 11.01.2021]
Źródła internetowe	
EMA	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/reblozyl [data dostępu: 08.01.2021]

EMA	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/reblozyl#authorisation-details-section [data dostępu: 08.01.2021]
EMA	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3141300 [data dostępu: 11.01.2021]
EMA	https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/reblozyl-epar-medicine-overview_pl.pdf [data dostępu: 05.01.2021]
GBD	http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool [data dostępu: 18.01.2021]
NCT02604433 BELIEVE	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02604433 [data dostępu: 11.01.2021]
NCT02631070	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02631070 [data dostępu: 05.01.2021]
NCT03194542	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03194542?term=Luspatercept&recrs=abdfim&draw=2&rank=3 [data dostępu: 03.02.2021]
NCT03342404	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03342404?term=Luspatercept&recrs=abdfim&draw=2&rank=8 [data dostępu: 03.02.2021]
NCT03682536	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03682536?term=Luspatercept&recrs=abdfim&draw=3&rank=11 [data dostępu: 03.02.2021]
NCT03755518	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03755518?term=Luspatercept&recrs=abdfim&draw=3&rank=12 [data dostępu: 03.02.2021]
NCT03900715	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03900715?term=Luspatercept&recrs=abdfim&draw=2&rank=6 [data dostępu: 03.02.2021]
NCT04064060	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04064060?term=Luspatercept&recrs=abdfim&draw=2&rank=1 [data dostępu: 03.02.2021]
NCT04143724	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04143724?term=Luspatercept&recrs=abdfim&draw=2&rank=5 [data dostępu: 03.02.2021]
NCT04477850	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04477850?term=Luspatercept&recrs=abdfim&draw=2&rank=2 [data dostępu: 03.02.2021]
NCT04539236	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04539236?term=Luspatercept&recrs=abdfim&draw=2&rank= [data dostępu: 03.02.2021]
NCT04717414	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04717414?term=Luspatercept&recrs=abdfim&draw=2&rank=7 [data dostępu: 03.02.2021]
Załącznik do badania BELIEVE	https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1910182/suppl_file/nejmoa1910182_appendix.pdf [data dostępu: 08.01.2021]
Zarządzenie Prezesa NFZ nr 4/2021/DSOZ	Zarządzenie Nr 4/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 05.01.2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne, https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-42021dsoz.7291.html [data dostępu: 11.01.2021]

17. Załączniki

13.1. Fragmenty raportu EPAR⁴⁷

Disease or condition

The β -thalassaemias are a group of inherited disorders characterised by absent or reduced production of the β globin chains of haemoglobin (Hgb), the oxygen-carrying molecule in human RBCs. There are two beta globin genes (one on each chromosome). The mutations can result in reduced expression (beta+) or complete absence of expression (beta0) of the β -globin chains. The severity of disease correlates with the imbalance between alpha and beta globin chains. Because beta globin expression begins during infancy (gamma globin is the beta-like chain used in foetal and early infant haemoglobins), the thalassaemia phenotype generally begins to manifest during the first year of life (typical age of presentation, four to six months).

Epidemiology

Large-scale epidemiologic studies of patients with β -thalassaemia are lacking. Most available epidemiologic data have been estimated using carrier frequency rates determined in screening programs, or stem from expert opinion of researchers conducting large-scale observational studies. About 80 to 90 million people (~1.5% of the global population) are carriers of β -thalassaemia with approximately 60,000 symptomatic individuals born annually (Modell, 2007). The annual incidence of symptomatic individuals is estimated at 1 in 100,000 worldwide and 1 in 10,000 in the European Union (EU) (Galanello, 2010). Incidence is highest in the Mediterranean region, the Middle East, North America and South East Asia (particularly India, China, Thailand and Indonesia; this region accounts for approximately 50% of affected births). The highest prevalence of the structural variant HgbE is observed in the Indian subcontinent and East and Southeast Asia, where carrier frequencies may reach as high as 80% (Olivieri, 2010; Weatherall, 2005; Weatherall, 2010). Haemoglobin E/ β -thalassaemia currently affects around 1,000,000 people worldwide (Olivieri, 2011) and more than 19,000 affected children are born each year, half of them having TD β -thalassaemia (Modell, 2008; Weatherall, 2010). It should also be noted that, in view of continued migration, β -thalassaemia is now also becoming increasingly common in large multi-ethnic cities in Europe and North America, as evident from newborn screening programs (Harteveld, 2010; Lorey, 2000; Lorey, 2001; National Sickle Cell and Thalassaemia Screening Programme, 2018; Piel, 2016). Thalassaemia today continues to pose a public health concern owing to its chronic disease burden and need for long-term management (Weatherall, 2010).

Clinical presentation and diagnosis

As the adult human Hgb molecule is made up of two α - and 2 β -globin chains, the reduced synthesis of β -globin in patients with β -thalassaemia leads to an imbalance in the α/β -globin chain ratio. Accumulation of excess unpaired α -globin chains leads to formation of hemichromes and inclusion bodies, and premature death of RBCs and their precursors in the bone marrow and peripheral circulation. This process, termed ineffective erythropoiesis, results in a state of chronic anaemia and subsequent pathophysiologic mechanisms involving iron accumulation in vital organs, resulting in significant clinical co-morbidities in affected patients (Taher, 2018). Patients with TD β -thalassaemia (which includes conventional β -thalassaemia major and severe forms of HgbE/ β -thalassaemia) commonly come to clinical attention in early childhood (before 2 years of age) with severe anaemia (< 7 g/dL). These patients require life-long, regular blood transfusion therapy. Patients with NTD β -thalassaemia (which includes conventional β -thalassaemia intermedia and mild to moderate forms of HgbE/ β -thalassaemia) present later in childhood or adolescence with mild to moderate anaemia and require no or only occasional transfusions in instances of blood loss or worsening anaemia due to periods of physiological stress (e.g., during infections, surgery, or pregnancy).

Patients with thalassaemia intermedia invariably develop increasing clinical complications from β thalassaemia, such as thrombotic events or pulmonary hypertension and can become transfusion dependent during their lifetime, regardless of whether they required transfusions earlier in life (Guidelines Management of Non Transfusion Dependent Thalassaemia, 2013).

⁴⁷ Assessment report Reblozyl International non-proprietary name: luspatercept Procedure No. EMEA/H/C/004444/0000
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/reblozyl-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 11.01.2021]

Management

In patients with TD β -thalassemia, transfusion and iron chelation therapy (ICT) have been the mainstay of therapy from childhood to adulthood. The objective of disease management in TD and NTD β -thalassemia is to prevent the development or progression of serious and irreversible morbidities as patients transition to adulthood, through interventions targeting the key pathophysiologic mechanisms of ineffective erythropoiesis, anaemia, and iron overload. The current wider scope of management also includes monitoring for and treatment of specific clinical complications as well as lifestyle modifications, and psychosocial therapy. As such, management of patients requires close monitoring and regular follow up from early childhood throughout adulthood through multidisciplinary teams from various medical specialties (Cappellini, 2014a; Taher, 2013a; Taher, 2018).

Transfusion Therapy

Transfusion works by supplying normal erythrocytes and thus decreasing the demand for erythropoiesis, ultimately suppressing ineffective erythropoiesis and its associated pathophysiology. Management guidelines recommend initiation of regular transfusion therapy in patients with TD β -thalassemia with a total Hgb level of < 7 g/dL (in the absence of infection) or > 7 g/dL, but with poor growth and development, aiming at a pre-transfusion Hgb target of 9 to 10.5 g/dL (11 to 12 g/dL in those with heart disease) (Cappellini, 2014a; Musallam, 2013a). The main challenge with regular transfusion therapy is secondary iron overload. Transfusional iron overload causes significant morbidity and mortality. In patients with TD β -thalassemia, iron accumulation in vital organs such as the liver and heart is evident in children aged as young as 2 and 6 years, respectively (Berdoukas, 2013; Borgna-Pignatti, 2014a; Wood, 2008; Yang, 2014), with cumulative iron overload subsequently leading to organ dysfunction in the heart, liver, and endocrine glands (Cappellini, 2014a). Iron-related cardiomyopathy has been the leading cause of death in patients with TD β -thalassemia (Borgna-Pignatti, 2004; Cappellini, 2014a), and mortality from liver disease is also increasing (Voskaridou, 2012).

Iron Chelation Therapy

In view of the detrimental effects of iron overload in patients with TD β -thalassemia (secondary, via transfusions) and NTD β -thalassemia (primary, via intestinal absorption), prompt diagnosis and management are essential in these patient populations.

Three iron chelators are currently approved for the treatment of iron overload in patients with TD β -thalassemia: Deferoxamine in SC or intravenous injection, oral deferiprone in tablet or solution form, and oral deferasirox in dispersible tablet and, more recently, film-coated tablet forms (Cappellini, 2014a; Musallam, 2013a; Taher, 2018). Although progress in ICT was associated with clear improvement in survival in long-term follow-up studies evaluating different birth cohorts of patients with TD β -thalassemia (Borgna-Pignatti, 2004; Modell, 2000), the situation is not yet ideal. Recent data from a large global sample of patients with TD β -thalassemia ($N = \sim 1000$) showed that over half of patients continue to show high-risk iron overload levels in the heart and liver, reflecting that optimal control of iron overload in the global population of TD β -thalassemia has not yet been achieved (Aydinok, 2015).

All available chelators are also associated with several adverse events (AEs) (e.g. ocular, auditory, bone growth retardation, local reactions, allergy and gastrointestinal, arthralgia, agranulocytosis/ neutropenia, increased creatinine, increased hepatic enzymes). Although these AEs are usually nonserious and manageable, they require close clinical and laboratory monitoring (e.g., neutrophil count, creatinine, and hepatic enzymes), which remains cumbersome in a chronic disease with lifelong therapy (Cappellini, 2014a; Musallam, 2013a; Taher, 2018). Additionally, ensuring adherence to ICT is essential as it correlates with both effective management and patient survival (Delea, 2007a; Gabutti, 1996).

The limitations in efficacy, safety, and adherence are also coupled with poor access to, or affordability of, oral ICT, especially in resource-constrained countries where the disease is most prevalent.

Splenectomy

Although not supported by data from clinical trials, splenectomy has been performed traditionally as an alternate or adjunct to transfusion therapy in certain patients for improvement of Hgb concentration, growth, and quality of life (Premawardhena, 2005). Splenectomy has become almost obsolete in patients with TD β -thalassemia (Piga, 2011), but the procedure is still used sporadically in patients with NTD β -thalassemia to “boost” Hgb levels (Musallam, 2012b; Olivieri, 2012; Olivieri, 2008; Taher, 2011; Vichinsky, 2012). Recent guideline recommendations, however, have restricted the use of splenectomy to patients who are unable to receive transfusion and ICT, as well as those with clinically symptomatic splenomegaly or hypersplenism (Cappellini, 2014a; Taher, 2013a).

Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is the only available curative therapy for patients with β -thalassaemia. Almost 90% of patients with TD β -thalassaemia who undergo HSCT at experienced centres in Europe now survive, with 2-year disease-free survival rates of > 80% (Baronciani, 2016). Availability of matched donors remains a key limitation (available in only ~20% to 25% of cases) (Angelucci, 2014; Cappellini, 2014a). Moreover, several factors continue to limit the acceptability of HSCT: an overall mortality risk of 12% within 2 years of transplantation, acute and chronic graft versus host disease and graft failure, and the need for complete myeloablation that can result in infertility and other toxicities (Baronciani, 2016; Cappellini, 2014a; Taher, 2013a). The best clinical outcomes of HSCT are reported in patients with TD β -thalassaemia aged < 14 years at transplantation (Baronciani, 2016); this is likely due to older patients having existing morbidity related to iron overload and other complications (Higgs, 2012). The use of unrelated donors and umbilical cord blood are not uncommon, but still mostly experimental.

Zynteglo

In May 2019, Zynteglo has been approved in the EU, for the treatment of patients 12 years and older with transfusion dependent β -thalassaemia who do not have a β^0/β^0 genotype and for whom HSCT is appropriate, but an HLA matched related HSC donor is not available.

Unmet Medical Need

There is no available therapy approved or widely used to address the underlying ineffective erythropoiesis and anaemia of β -thalassaemia, the source of clinical morbidity and diminished quality of life. In patients with TD β -thalassaemia, transfusion and ICT have shown a clear survival benefit. However, administration of regular and chronic transfusion therapy continues to pose challenges for patients' quality of life, also presenting a public health burden. Challenges with access and affordability of transfusion exist especially in resource-constrained countries. Moreover, transfusional iron overload necessitates iron overload monitoring and ICT. The efficacy and safety of current iron chelators are not ideal, with persisting challenges in adherence, access, and affordability.

Hematopoietic stem cell transplantation is an established option in patients with TD β -thalassaemia, but its use is limited to small groups of younger patients with available matched donors who can tolerate the procedure. Splenectomy is primarily restricted to patients with splenomegaly or hypersplenism because of the high risk of infections and vascular disease following the procedure.

Clearly, there is an unmet need for the development of novel therapies that can ameliorate the ineffective erythropoiesis and anaemia of β -thalassaemia, and subsequently prevent the development of morbidity and poor quality of life.

13.2. Cennik technologii lekowych

Tabela 20. Cennik leków (zgodnie ze średnim kursem NBP na dzień 10.02.2021 r., wynoszącym 1,00 EUR= 4,4809 PLN)

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie cen podanych w █

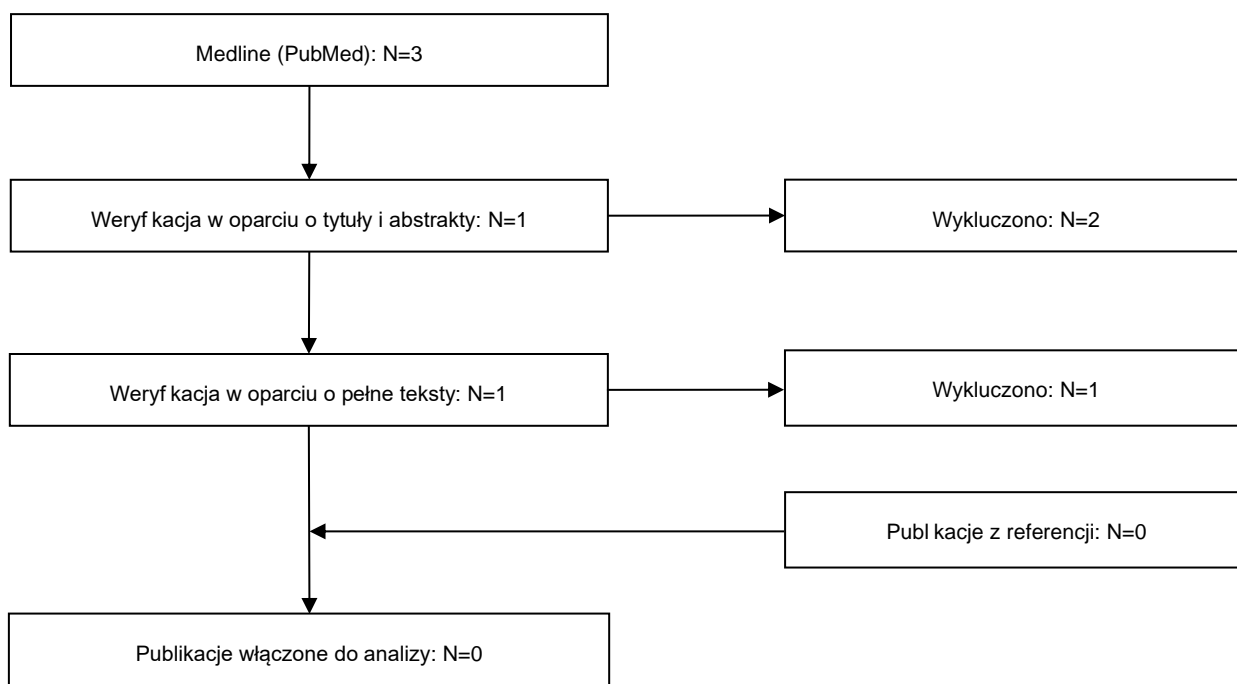
13.3. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 02.02.2021 r.)

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

Źródło: opracowanie własne.

13.4. Diagram selekcji analiz farmakoeconomicznych



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

Tabela 22 przedstawia propozycję programu lekowego dla preparatu Reblozyl w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji związanej z beta-talazemią, przygotowaną na podstawie informacji zawartych w ChPL oraz danych z badania rejestracyjnego przedstawionych na ClinicalTrials.gov. Załączony program stanowi jedynie propozycję i wymaga konsultacji z ekspertami klinicznymi.

Tabela 22. Propozycja projektu programu lekowego dla leczenia niedokrwistości zależnej od transfuzji związanej z beta-talazemią preparatem Reblozyl

Leczenie niedokrwistości zależnej od transfuzji związanej z beta-talazemią preparatem Reblozyl (luspatercept)		
Populacja docelowa	Szczegółowe warunki stosowania	Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności
Wskazania do stosowania: <u>Kryteria kwalifikacji</u> 1) Zgodnie z ChPL do leczenia luspaterceptem kwalifikowani są pacjenci dorośli	Leczenie produktem leczniczym Reblozyl powinien rozpoczynać lekarz doświadczony w leczeniu chorób hematologicznych. <u>Dawkowanie:</u>	OCENA BEZPIECZEŃSTWA <u>Badania przy kwalifikacji:</u> Przed każdorazowym podaniem produktu leczniczego Reblozyl należy ocenić poziom hemoglobiny (Hb) pacjentów. Jeśli przed podaniem dawki zostanie przeprowadzona

Leczenie niedokrwistości zależnej od transfuzji związanej z beta-talazemią preparatem Reblozyl (luspatercept)		
Populacja docelowa	Szczegółowe warunki stosowania	Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności
<ul style="list-style-type: none"> z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych (ang. myelodysplastic syndromes, MDS) o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia; z niedokrwistością zależną od transfuzji związaną z beta-talazemią. <p>2) Zgodnie z głównym badaniem rejestracyjnym BELIEVE do leczenia Reblozylem kwalifikowani są pacjenci:</p> <ul style="list-style-type: none"> w wieku 18 lat lub starsi, u których potwierdzono β-talazemię lub hemoglobinę E/β-talazemię i którzy regularnie otrzymywali transfuzje (6 do 20 jednostek koncentratu krwinek czerwonych, bez okresu wolnego od transfuzji ≥ 35 dni, w ciągu 24 tygodni przed randomizacją). <p><u>Przeciwwskazania do stosowania:</u></p> <p>1) Zgodnie z ChPL, produkt leczniczy Reblozyl jest przeciwwskazany w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, ciężcy. <p>2) Zgodnie z głównym badaniem rejestracyjnym BELIEVE kryteria wykluczenia dotyczą pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> z rozpoznaniem hemoglobiny S/β-talasemii lub α-talasemii. z poważnym uszkodzeniem narządu (choroba wątroby, choroba serca, choroba płuc, niewydolność nerek). z niedawno przebytą zakrzepicą żył głębokich lub udarem. zakażeni HCV, HBV, HIV. stosujący wcześniejsze leczenie czynnikiem stymulującym erytropoezę (ESA) lub hydroksymocznikiem ≤ 24 tyg. przed randomizacją. z wcześniejszą ekspozycją na sotatercept lub luspatercept 	<p>Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Reblozyl to 1,0 mg/kg raz na 3 tygodnie.</p> <p>W przypadku pacjentów, u których nie nastąpi odpowiedź, definiowana jako zmniejszenie zależności od transfuzji czerwonych krwinek o co najmniej jedną trzecią po podaniu ≥ 2 kolejnych dawek (6 tygodni) w dawce początkowej wynoszącej 1,0 mg/kg, dawka powinna zostać zwiększona do 1,25 mg/kg. Dawki nie należy zwiększać do wartości powyżej maksymalnej dawki wynoszącej 1,25 mg/kg co 3 tygodnie. Jeśli u pacjenta nastąpi utrata odpowiedzi (zależność od transfuzji czerwonych krwinek ponownie się zwiększy po początkowej odpowiedzi), dawka powinna zostać zwiększona o jeden poziom dawki.</p> <p>W przypadku zwiększenia poziomu Hb o wartość > 2 g/dl w ciągu 3 tygodni leczenia luspaterceptem przy braku transfuzji, dawka produktu leczniczego Reblozyl powinna zostać zmniejszona o jeden poziom dawki. Jeśli poziom Hb wynosi $\geq 11,5$ g/dl przy braku transfuzji przez co najmniej 3 tygodnie, podanie dawki powinno zostać opóźnione do momentu, aż poziom Hb osiągnie wartość $\leq 11,0$ g/dl. W przypadku towarzyszącego szybkiego wzrostu poziomu Hb (> 2 g/dl w ciągu 3 tygodni przy braku transfuzji) należy rozważyć zmniejszenie dawki do jednego poziomu w dół (minimum 0,8 mg/kg) po podaniu dawki z opóźnieniem. Nie należy zmniejszać dawki poniżej poziomu 0,8 mg/kg.</p> <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>transfuzja czerwonych krwinek, na potrzeby dawkowania należy wziąć pod uwagę poziom Hb sprzed transfuzji.</p> <p><u>Monitorowanie leczenia:</u></p> <p>Przed każdorazowym podaniem produktu leczniczego Reblozyl należy ocenić poziom hemoglobiny (Hb) pacjentów. Jeśli przed podaniem dawki zostanie przeprowadzona transfuzja czerwonych krwinek, na potrzeby dawkowania należy wziąć pod uwagę poziom Hb sprzed transfuzji.</p> <p>OCENA SKUTECZNOŚCI</p> <p>Wskaźnikami oceny efektywności powinny być mierniki analogiczne do punktów końcowych opisanych w badaniu rejestracyjnym BELIEVE, mających bezpośrednie lub prawdopodobne przełożenie na poprawę jakości życia pacjenta lub przeżycie. Kluczowe znaczenie mają:</p> <ul style="list-style-type: none"> Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie zależności od transfuzji czerwonych krwinek o $\geq 33\%$ w stosunku do wartości wyjściowej ze zmniejszeniem o co najmniej 2 jednostki w ciągu 12 kolejnych tygodni (od 13. do 24.) w porównaniu z okresem odstępu co najmniej 12 tygodni przed leczeniem. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie zależności od transfuzji czerwonych krwinek o $\geq 33\%$ w stosunku do wartości wyjściowej ze zmniejszeniem o co najmniej 2 jednostki w ciągu 12 kolejnych tygodni (od 37. do 48.) w porównaniu z okresem odstępu co najmniej 12 tygodni przed leczeniem. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie zależności od transfuzji czerwonych krwinek o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej ze zmniejszeniem o co najmniej 2 jednostki w ciągu 12 kolejnych tygodni (od 13. do 24.) w porównaniu z okresem odstępu co najmniej 12 tygodni przed leczeniem. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie zależności od transfuzji czerwonych krwinek o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej ze zmniejszeniem o co najmniej 2 jednostki w ciągu 12 kolejnych tygodni (od 37. do 48.) w porównaniu z okresem odstępu co najmniej 12 tygodni przed leczeniem. <p>Dodatkowego kontekstu do oceny efektywności leczenia dostarczyć mogą dane o wystąpieniu zdarzeń niepożądanych w stopniu III lub wyższym.</p>

Źródło: Opracowanie własne, na podstawie ChPL Reblozyl; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 09.02.2021] i badania rejestracyjnego BELIEVE <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02604433> [data dostępu: 09.02.2021]